



**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.

Задонченко 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)

Ревитов 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 Kosinskas (Вильнюс, Литва)

Gabinsky V. (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

Roman Šerbak (Брно, Чехия)

Ruthishaur 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

№ 4 (30)
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 MED1.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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

LEADING ARTICLE

- 8** Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю.
Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика

Oganov R.G., Martsevich S.Y.
Drug therapy of cardiovascular diseases: data of evidence-based medicine and clinical practice

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 12** Поляков В.П., Хохлунов С.М., Белый В.С., Горячев В.В., Семагин А.П., Поляков А.В., Лавров А.В., Дунаев Ю.Л., Мячин О.В., Осадчий И.А., Прожого М.Г., Суслина Е.А., Благодичнова Е.М., Габриелян Д.Г.
Новые возможности продления жизни у больных с конечной стадией дилатационной кардиомиопатии

Polyakov V.P., Hohluinov S.M., Bely V.S., Goryachev V.V., Semagin A.P., Polyakov A.V., Lavrov A.V., Dunayev Y.L., Myachin O.V., Prozhoga M.G., Suslina E.A., Blagochinova E.M., Gabriellan D.G.
New opportunities of life prolongation in patients with end stage dilated cardiomyopathy

- 16** Шугушев Х.Х., Василенко В.М.
Сигнал-усредненная ЭКГ и вариабельность ритма сердца у больных с гипертрофией левого желудочка

Shugushev H.H., Vasilenko V.M.
Signal-averaged ECG and heart rate variability in patients with left ventricle hypertrophy

- 21** Сторожак Г.И., Кисляк О.А., Явлюхин А.А.
Электрофизиологические характеристики синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта у подростков

Storozhakov G.I., Kislyak O.A., Yavluhin A.A.
Electrophysiological properties of the WPW syndrome in adolescents

- 26** Искендеров Б.Г., Рахматуллоев Ф.К.
Структурные и электрофизиологические предикторы пароксизмальной мерцательной аритмии

Iskenderov B.G., Rahmatulloev F.K.
Structural and electrophysiological predictors of a paroxysm of atrial fibrillation

- 31** Бокерия Л.А., Плахова В.В., Иваницкий А.В., Горбачевский С.В.
Высокая легочная гипертензия: возможности эхокардиографии в оценке нарушений сердечной деятельности и прогноза клинического течения

Bokeria L.A., Plahova V.V., Ivanitsky A.V., Gorbachevsky S.V.
High grade pulmonary hypertension: opportunities of echocardiography in assessing faults in cardiac function and prognosis of the clinical course

- 39** Терентьев В.П., Беловолова Е.В., Зонис Б.Я.
Особенности функционирования симпатно-адреналовой системы у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка при его гипертрофии

Terentyev V.P., Belovolova V.P., Zonis B.Y.
Peculiarities of the sympathetic function in arterial hypertension with different variants of left ventricle remodeling in its hypertrophy

- 43** Ушаков В.Ю.
Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на клиническое течение инфаркта миокарда

Ushakov V.Y.
The influence of electromagnetic radiation of the millimetre lengths on the clinical course of myocardial infarction

КЛИНИКА И ФАРМАЦИЯ

CLINIC AND PHARMACOLOGY

- 46** Тваладзе И.А., Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Бувадьцев В.И., Горбунов В.М., Яровая Е.Б.
Метаболические эффекты пролонгированного антагониста кальция - алтиазема-PP у больных с мягкой артериальной гипертензией

Tvaladze I.A., Nebieridze D.V., Britov A.N., Buvalcev V.I., Gorbunov V.M., Yarovaya Y.B.
Metabolic effects of Altiazem-PP, a prolonged calcium antagonist, in patients with mild arterial hypertension

- 50** Мингазетдинова Л.Н., Максюткова Л.Ф., Валеева Л.А., Максюткова А.Ф., Канишина М.Е., Голубкова В.Н.
Оценка влияния карведилола на основные пока-

Mingazetdinova L.N., Maxiutova L.F., Valeeva L.A., Maxiutova A.F., Kanishina M.E., Golubkova V.N.
Evaluation of Carvedilol effects on the basic data of



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

затели систоло-диастолической функции левого желудочка у больных, перенесших острый инфаркт миокарда

- 57** Кательницкая Л.И., Лужецкая И.В., Тренева Г.О., Кечеджиева С.Г., Махова Л.А., Елизаров Н.А., Елизаров А.Н.

Влияние терапии кордафлексом-ретард на качество жизни больных артериальной гипертензией

- 63** Верткин А.Л., Тополянский А.В.
Эффективность и безопасность терапии эпросартаном с позиций «медицины доказательств»

left ventricle systolic and diastolic function after acute myocardial infarction

- Katelnitskaya L.I., Luzhetskaya I.V., Treneva G.O., Kechejewa S.G., Mahova L.A., Yelizarov N.A., Yelizarov A.N.*

The influence of treatment with Cordaflex-retard on life quality of patients with arterial hypertension

- Vertkin A.L., Topoliansky A.V.*
Efficacy and safety of eprosartan therapy as assessed from the standpoint of evidence-based medicine

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELPING A PRACTICING DOCTOR

- 73** Котляров А.А.
Несколько слов об истории и перспективах развития фармакотерапии аритмий

- 76** Чапурных А.В., Шевченко Н.М., Джанашия П.Х.
Интерпретация ЭКГ

- Kotlyarov A.A.*
A few words on the history and perspectives of pharmacotherapy of arrhythmias

- Chapurnyh A.V., Shevchenko N.M., Janashya P.H.*
ECG interpretation

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL OBSERVATION

- 77** Панова Т.Н., Заклякова Л.В., Кучерова Т.П., Курьянова Л.В., Майорова С.В., Уклистая Е.А.
Случай дилатационной кардиомиопатии у больного, излеченного от острого лейкоза

- 80** Григорьев М.Ю., Едигарова О.М., Сватенко С.М.
Случай первичного поражения правого желудочка по данным кардиологического отделения

- Panova T.N., Zaklyakova L.V., Kucheroва T.P., Kuryanova L.V., Mayorova S.V., Uklistaya E.A.*
A case of dilated cardiomyopathy in a patient treated from acute leukemia

- Grigoryev M.Y., Yedigarova O.M., Svatenko S.M.*
A case of right ventricle idiopathic impairment, data of a cardiology unit

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 82** Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А.
Роль функциональной системы холестерина обеспечения в развитии атеросклероза

- 89** Шварц Я.Ш., Душкин М.И.
Эндотоксинемия и атеросклероз

- 99** Преображенский Д.В., Маренич А.В., Андрейченко Т.А., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.
Пропафенон: клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях (часть первая)

- Abakumova Y.V., Ardamatsky N.A.*
The role of cholesterol provision functional system in the development of atherosclerosis

- Schwarz Y.S., Dushkin M.I.*
Endotoxinemia and atherosclerosis

- Preobrazhensky D.V., Marenich A.V., Andreychenko T.A., Kiktev V.G., Sidorenko B.A.*
Propafenone: clinical pharmacology and efficacy in supraventricular tachyarrhythmias (Part 1)

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

- 105** Явелов И.С.
Современные рекомендации по антитромботическому лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST

- Yavelov I.S.*
Contemporary recommendations on the treatment of acute coronary syndrome without sustained ST segment elevation



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARY

- 109** К 75-летию со дня рождения Ф.З. Меерсона
112 К 60-летию со дня рождения В.Л. Доцицина
113 К 50-летию со дня рождения Е.М. Евсикова

- To the 75-th birthday of F.Z. Meerson*
To the 60-th birthday of V.L. Docshitsin
To the 50-th birthday of E.M. Evsikov

Дорогие коллеги!

Разрешите от имени Оргкомитета приветствовать вас на первом в новом ХХI веке съезде кардиологов России. Мы пришли в новый век не только с новыми проблемами - иммунологии, генетики, клеточной биотехнологии, которые все более активно изучаются как в теоретическом, так и клиническом плане, но и с массой нерешенных вопросов практического характера, касающихся старых проблем. Среди них - аритмии и сердечная недостаточность, которые требуют большего внимания широкой врачебной аудитории. Необходимо учитывать, что эти осложнения многих заболеваний сердца и сосудов являются на сегодня в кардиологической практике основной причиной смертности и инвалидности. Следует согласиться, что знания механизмов этих патологических процессов, современных методов диагностики и лечения еще недостаточны у массы практикующих врачей. Мы надеемся, что съезд выработает свои рекомендации, которые помогут врачу в лечении этих больных.

Важным нам представляется и утверждение на съезде двух важнейших для отечественной кардиологии документов - рекомендаций по артериальной гипертензии и острой коронарной недостаточности, которые подведут черту под длительной дискуссией специалистов и дадут врачу возможность работать в этих областях нашей специальности с учетом современных представлений о механизмах болезни, методах диагностики и лечения. Конечно, это только рекомендации, но хотя Г.Ф.Ланг и сказал, что «схемы нужны только плохим врачам», они, несомненно, помогут вам в решении непростых вопросов артериальной гипертензии и острой коронарной недостаточности.

Естественно, что наряду с основными проблемами на съезде в рамках секционных заседаний будут обсуждаться и другие проблемы, которые требуют сегодня нашего внимания с учетом новых данных медицинской науки и требованиями практического здравоохранения.

Съезд - это не только лекции, доклады, симпозиумы и заседания. Съезд - это обмен опытом, на основе которого мы все учимся, ибо как сказал М.Я.Мудров «Во врачебном искусстве нет врачей, окончивших свою науку».

Надеюсь, что первый в ХХI веке съезд явится еще одной вехой в развитии нашей отечественной кардиологии и поможет нам еще успешнее предупреждать болезни и лечить наших пациентов.



Академик Е.И. ЧАЗОВ

Глубокоуважаемые коллеги!

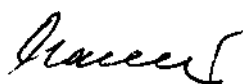
От имени Правления Всероссийского научного общества кардиологов сердечно приветствую организаторов и участников Российского национального конгресса кардиологов.

Популярность Конгресса быстро растет. Оргкомитетом получено около 1 500 тезисов из различных регионов России, стран СНГ и ряда других зарубежных стран. В работе Конгресса примут участие члены руководства Европейского общества кардиологов. В рамках Конгресса будет проведен заключительный этап конкурса молодых кардиологов, в котором участвовало 64 специалиста. Специальное заседание будет посвящено представлению рекомендаций для практических врачей по артериальной гипертензии и острому коронарному синдрому, разработанных рабочими группами ВНОК. Во время открытия Конгресса ведущим ученым страны будут вручены дипломы почетного кардиолога России.

Научная программа Конгресса будет проходить под девизом доказательной медицины и будет посвящена диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Правление ВНОК надеется, что Конгресс пройдет успешно и будет способствовать дальнейшему развитию кардиологической науки и кардиологической службы в России.

Президент Всероссийского научного общества кардиологов,



академик РАМН Р.Г.Оганов

Редколлегия и редакционный совет Российского кардиологического журнала поздравляет участников конгресса и желает всем успешной работы и творческих удач!

Дорогие коллеги!

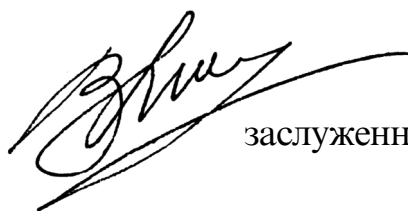
Наш конгресс, проходящий уже в новом веке, знаменует собой становление и как бы утверждает расцвет отечественной кардиологии. Благодаря самоотверженному труду российских ученых и врачей кардиологов - энтузиастов своей профессии, а также достижениям информатики, возможности современной кардиологии все расширяются и то, что в ушедшем веке казалось фантастичным, в XXI веке обретает реальность.

Успешно работает созданный нами «Фонд сердца», с помощью которого были проведены две операции на сердце: в НИИ трансплантологии РАМН - по замене клапанов сердца и в Саратовском НИИ кардиологии - аорто-коронарное шунтирование. Кроме того, для практических врачей проведено несколько школ по кардиологии (одна из них - в центре профилактической медицины МЗ РФ). Принята заявка на проведение «фондом сердца» международной школы по ишемии миокарда, которая состоится в Ницце.

Успехи в науке о сердце находят отражение в работах наших кардиологов, которым мы предоставляем трибуну для публикаций их трудов – наш журнал. Журнал, являющийся печатным органом ВНОК, известен и популярен как среди ученых-кардиологов, так и среди врачей-кардиологов системы здравоохранения.

В 2001 году исполняется 5 лет со дня выхода в свет первого номера РКЖ, к юбилею журнала мы выпустили специальный номер.

От души желаем российским кардиологам новых творческих побед и свершений в их благородном труде по спасению человеческих сердец.



Главный редактор РКЖ, академик РАЕН,
заслуженный деятель науки РФ, профессор В.А. Люсов

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю.

2-я половина XX века ознаменовалась значительными успехами в области борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, следствием чего является неуклонное снижение смертности от них в развитых странах. Наряду с мерами социального и профилактического характера, большую роль в этом сыграло использование новых методов лечения и, в частности, внедрение новых лекарственных препаратов.

Данные доказательной медицины

В последнее время в лекарственном лечении вообще и в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в частности стали опираться на результаты так называемой доказательной медицины (или медицины, основанной на доказательствах). Под последней понимаются данные, полученные с помощью современных научно-обоснованных методов в крупных, так называемых мега-исследованиях, использующих рандомизированный, контролируемый метод изучения эффективности лекарственных препаратов. Доказательная медицина базируется, в первую очередь, на оценке влияния лечения на так называемые «жесткие конечные точки» - общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, возникновение таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда и инсульт.

В многочисленных исследованиях такого рода была продемонстрирована способность конкретных препаратов или определенных методов лечения снижать общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний - подробнее об этом будет сказано ниже. Некоторые способы лекарственного воздействия оказались сравнимыми по эффективности с результатами хирургического лечения. Так, например, в исследовании AVRERT было продемонстрировано, что длительное лечение больных хронической ИБС препаратом из группы статинов - аторвастатином - дает результат не хуже, чем чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [1].

Вместе с тем, некоторые такие исследования показали неэффективность или даже опасность терапии препаратами, долгое время применявшимися в медицине. В первую очередь это относится к антиаритмическим препаратам I класса, которые, как оказалось, существенно увеличивают смертность больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, несмотря на оказываемый ими отчетливый антиаритмический эффект.

С точки зрения доказательной медицины в кардиологии в настоящее время можно признать безусловно эффективным применение следующих методов лечения и конкретных лекарственных препаратов.

1. Применение бета-адреноблокаторов при остром инфаркте миокарда и после острого инфаркта миокарда.

2. Применение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и тромболитиков в остром периоде инфаркта миокарда. Применение аспирина у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта).
3. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных, перенесших инфаркт миокарда, с нарушенной функцией левого желудочка, а также у больных с застойной сердечной недостаточностью, независимо от ее этиологии.
4. Применение препаратов, снижающих артериальное давление (в первую очередь - диуретиков и бета-адреноблокаторов) у больных, страдающих артериальной гипертонией.
5. Применение статинов при вторичной профилактике (в первую очередь - у больных, перенесших инфаркт миокарда).
6. Применение бета-адреноблокаторов в дополнение к стандартной терапии (диуретиками и ингибиторами АПФ) у больных с застойной сердечной недостаточностью.

Данные доказательной медицины и клинический опыт

Результаты мега-трайлов позволили некоторым кардиологам сделать вывод о том, что в настоящее время в лечении следует использовать исключительно те лекарственные средства, эффективность которых была подтверждена доказательной медициной.

Нельзя не отметить, однако, что доказательная медицина располагает данными об эффективности далеко не всех используемых в настоящее время методов лечения и конкретных лекарственных препаратов. Так, например, не существует доказательств того, что применение нитроглицерина в виде таблеток для купирования приступов стенокардии, использующееся практически всеми больными ИБС, реально влияет на смертность больных. Нет доказательств и того, что внутривенное введение нитроглицерина, повсеместно используемое в блоках интенсивной терапии в период острой фазы инфаркта миокарда, способно реально повлиять на прогноз этого заболевания. Более того, исследования, изучающие влияние нитроглицерина на прогноз жизни больных вряд ли когда-либо будут проведены, так как невозможно представить себе, что будет сформирована контрольная группа, не получающая этих препаратов.

Нет доказательств и того, что широко практикуемая терапия у больных ИБС антиангинальными препаратами, предупреждающими приступы стенокардии и повышающими переносимость больными физической нагрузки (с точки зрения доказательной медицины это «суррогатные» точки), оказывает какое-либо влияние на про-

гноз жизни больных. Однако, влияние такой терапии на самочувствие больных и их качество жизни настолько очевидно, что вряд ли какой-нибудь врач решится отказаться от ее назначения.

Кроме того, надо признать, что данные мега-трайлов дают усредненные, «среднестатистические» результаты, неспособные учесть особенности течения заболевания у каждого больного. Поэтому они далеко не всегда могут подсказать врачу способ лечения в конкретной ситуации. Именно поэтому личный опыт врача продолжает играть значительную роль в терапии больных. Этот опыт должен опираться, в первую очередь, на попытку объективизации действия используемых лекарств.

Данные современных, методически строгих исследований, дают в руки врача достаточно надежные критерии индивидуальной оценки эффективности многих лекарств. Очевидно, что с помощью тщательного измерения артериального давления несложно оценить эффективность проводимой антигипертензивной терапии. Показано, что по степени снижения систолического АД в покое можно четко предсказать выраженность антиангинального эффекта таких, широко используемых, препаратов как нитраты [2]. Известно, что эффективность лечения бета-адреноблокаторами можно контролировать по степени уменьшения частоты сердечных сокращений в покое [3].

Всегда ли данные доказательной медицины абсолютно надежны?

Знакомство с результатами многочисленных мега-трайлов свидетельствует о том, что иногда их результаты не совпадают друг с другом, а иногда даже и противоречат друг другу. Так, например, в исследовании ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly) в котором проводилась оценка лозартана у пожилых, было достаточно убедительно продемонстрировано, что назначение лозартана – блокатора рецепторов ангиотензина – у больных с застойной сердечной недостаточностью вызывает существенно более выраженное снижение смертности и частоты госпитализации, чем назначение ингибитора АПФ каптоприла. Данные этого исследования послужили основанием считать ингибиторы рецепторов ангиотензина более эффективными препаратами, чем ингибиторы АПФ, в лечении больных застойной сердечной недостаточностью. Однако, исследование ELITE II, проводившееся у таких же больных, показало полную идентичность влияния лозартана и каптоприла на смертность.

Причины таких противоречий многообразны, а иногда и вообще неизвестны. Можно, однако, назвать ряд факторов, определенно влияющих на надежность данных мега-трайлов.

1. На результаты исследований оказывает значительное влияние контингент включаемых больных. Доказано, например, что в мега-трайлы часто стараются включать более молодых больных, имеющих меньше сопутствующих заболеваний. У больных более пожилого возраста результаты применения того же препарата могут отличаться [4].
2. Длительность лечения. Кривые смертности могут иметь различную направленность в разные периоды исследо-

вания. Показано, что окончание исследования в разные сроки лечения может привести к различным выводам о влиянии на смертность [4, 5]. Известны случаи досрочного окончания исследований из-за очевидного положительного влияния одного из видов лечения. Однако, если исследование было бы продолжено, его результаты могли бы оказаться иными.

3. Финансирование исследований фирмами-производителями лекарственных препаратов нередко приводит к тому, что один из препаратов заранее ставится в более выгодные условия, чем другой [5].

Необходимо упомянуть и о клинической интерпретации данных, полученных в мега-трайлах. Статистическая достоверность, пусть даже очень высокая, не всегда имеет очевидную клиническую значимость. Так, например, в исследовании SOLVD было продемонстрировано, что шанс выжить у больных, не получавших ингибиторы АПФ в течение 3,5 лет, составляет 60,3%, а у больных, получавших эти препараты – 64,8%. Различие в цифрах оказалось высоко достоверным, однако для клинициста такая разница может показаться неубедительной [4].

Выше упоминалось о том, что в мега-трайлы нередко включаются более молодые больные, не всегда отражающие всю совокупность группы больных в целом. Кроме того, жесткость критериев включения, вполне оправданная с точки зрения строгости протокола и необходимости получения однородного материала, нередко приводит к тому, что в исследование не включаются больные с серьезными сопутствующими заболеваниями, составляющими значительную долю в реальной клинической практике.

На результаты мега-трайлов оказывает определенное влияние и тот факт, что в них часто включаются так называемые «профессиональные больные» - пациенты с хронически протекающими заболеваниями, с хорошо воспроизводимыми результатами исследований, имеющие минимум противопоказаний к назначаемым препаратам и используемым методам исследования (например, к частому проведению проб с физической нагрузкой). Такие больные нередко переходят из исследования в исследование и обычно четко выполняют рекомендации проводящих трайл врачей (что не всегда встречается в обычной клинической практике) [4]. Результаты, касающиеся эффективности того или иного препарата, полученные у таких больных, могут оказаться иными, чем результаты, полученные у всей совокупности таких больных.

Не менее важен и вопрос интерпретации доказательных исследований. Всем известно, сколь противоречивые суждения высказываются по поводу безопасности применения антагонистов кальция у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отчасти это связано с тем, что данные одного и того же исследования по-разному трактуются разными учеными, причем в трактовке результатов определенную роль может играть финансовый интерес. В специальном исследовании результаты которого опубликованы недавно в New England Journal of Medicine, показано, что нередко мнение ученых, высказываемое ими в научных публикациях, находится в прямой зависимости от

финансовых взаимоотношений с компаниями-производителями лекарственных препаратов [6].

Весьма показательными в отношении проблемы тех же антагонистов кальция являются 2 публикации в одном и том же номере журнала «Lancet» за декабрь 2000 г. В обеих публикациях приводятся данные, так называемого, мета-анализа исследований, посвященных эффективности и безопасности применения различных классов гипотензивных препаратов. Авторы одного исследования [7] приходят к выводу о том, что антагонисты кальция не уступают по эффективности и безопасности другим гипотензивным препаратам и, в частности, ингибиторам АПФ, авторы другого исследования [8], напротив, утверждают, что антагонисты кальция уступают другим гипотензивным препаратам и не должны являться препаратами первого ряда.

Как данные доказательной медицины используются в клинической практике

К сожалению, в практической деятельности наши врачи часто опираются ни на данные доказательной медицины, ни на клинический опыт. Основным источником информации об эффективности тех или иных лекарственных препаратов для врачей, как правило, являются рекламные проспекты фирм, а также данные, полученные на многочисленных симпозиумах и лекциях, организованных фирмами-производителями лекарственных препаратов.

Необходимо отметить, что и в странах Запада существуют серьезные проблемы, связанные с использованием данных доказательной медицины в клинической практике. Так, показано, что несмотря на очевидную пользу от применения ингибиторов АПФ у больных с застойной сердечной недостаточностью, их доказанную способность увеличивать продолжительность жизни больных и улучшать клиническое состояние, эти препараты назначаются лишь в 30% случаев от всех, когда существуют показания к их использованию, причем в значительном большинстве случаев эти препараты назначаются в дозах, существенно меньших тех, эффективность которых была доказана в мега-трайлах [4, 5]. Причиной такой практики, как показали данные исследования, проводившегося в Великобритании, является боязнь врачей получить такие побочные действия ингибиторов АПФ, как гипотония и почечная недостаточность.

Еще худшая ситуация наблюдается в отношении лечения бета-адреноблокаторами. Хорошо известны результаты исследования S.Viskin et al. [3], показавших, что лишь 58% больных, перенесших инфаркт миокарда и не имеющих противопоказаний к назначению бета-адреноблокаторов, получают эти препараты. При этом лишь 11% больных получали бета-адреноблокаторы в дозах, хотя бы приближающихся к тем, эффективность которых была доказана в мега-трайлах. Между тем, недавно на примере метопролола было показано, что применение бета-адреноблокаторов в недостаточных дозах приводит к заметно худшему влиянию на смертность, чем применение их в адекватных дозах [9].

В нашей стране неблагоприятная ситуация в отношении грамотности назначения сердечно-сосудистых препа-

ратов была выявлена еще в середине 80-х гг. Специальное исследование, проведенное Центром профилактической медицины по оценке качества лечения больных в двух московских поликлиниках, показало, что в большинстве случаев больным ИБС назначались малоэффективные, устаревшие препараты. Если же назначались эффективные препараты, то дозы их в большинстве случаев были неадекватными [10]. Знакомство с тем, какие препараты выписывают кардиологи в настоящее время в одном из округов города Москвы, показало, что ситуация остается неблагоприятной. Так, например, первыми по частоте назначения среди антиангинальных препаратов оказались лекарственные формы нитроглицерина для приема внутрь, слабая эффективность которых была доказана еще в середине 80-х гг. и которые нигде в мире уже практически не применяются.

Несмотря на очевидность необходимости лечения артериальной гипертензии, лечение по поводу этого заболевания, по данным исследования С.А.Шальной, проводившегося на репрезентативной выборке населения России, получают в городе лишь 23,9% мужчин и 47,9% женщин, в селе – 16,4% мужчин и 39,4% женщин [10]. Адекватную же лекарственную терапию получает совсем небольшое количество больных – 6,6% мужчин и 17,3% женщин, проживающих в городе, и 4,1% мужчин и 17,3% женщин, проживающих в селе. Такая ситуация вызывает обеспокоенность еще и потому, что в настоящее время четко показано, что эффективно лечить артериальную гипертензию можно доступными, дешевыми препаратами, в первую очередь бета-адреноблокаторами и диуретиками, и что результат такого лечения не уступает результату лечения более новыми и более дорогими препаратами – ингибиторами АПФ и антагонистами кальция [12].

Весьма полезную информацию о том, как назначаются лекарственные препараты в России, дают данные о продажах лекарств в репрезентативной выборке аптек (данные приводятся в «Russian Federation Pharmaceutical Index» IMS III 2000). Если рассмотреть, например, структуру продающихся бета-адреноблокаторов, то в России значительную долю занимает пропранолол (27,1%), препарат эффективный, но почти полностью вытесненный на Западе более современными препаратами этой группы (для сравнения – в Германии доля пропранолола составляет лишь 4% от общего количества продаж бета-адреноблокаторов). Вместе с тем, метопролол – препарат, который, в основном использовался в исследованиях доказательной медицины, являющийся «золотым стандартом» бета-адреноблокаторов, в структуре продаж в России составляет всего 4,1% (для сравнения, в Германии – 35%!). Объясняется это, по видимому, тем, что метопролол практически не рекламировался до настоящего момента в России фирмами-производителями (отсутствие рекламы обусловлено, в первую очередь невысокой стоимостью препарата), результаты же доказательных исследований, в первую очередь, становятся известны практическим врачам не из научной литературы, а, как уже упоминалось, от фармацевтических фирм.

Показателен факт, что в России очень часто в настоя-

щее время больным ИБС назначаются, так называемые, «метаболические» препараты (триметазидин и ряд других). Не отрицая их роли в лечении, отметим, что на Западе этим же препаратам отводится намного более скромное место. Так, например, в Рекомендациях по лечению больных со стабильной стенокардией напряжения Американского колледжа кардиологии этим препаратам уделено лишь два предложения, причем отмечается, что клиническая эффективность их до сих пор не подтверждена [13]. В рекомендациях Британского кардиологического общества по лечению стабильной стенокардии об этих препаратах вообще нет упоминаний [14].

О роли рекламы в нашей стране свидетельствует и другой пример: на практике сейчас нередко можно встретить попытки лечить нарушения липидного обмена у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт) так называемыми пищевыми добавками, широко рекламируемыми в средствах массовой информации, эффективность большинства из которых у таких больных не была доказана и фактически даже не изучалась. Вместе с тем, гиполипидемические препараты (в первую очередь - статины), несмотря на их очевидную роль в увеличении продолжительности жизни больных, назначаются достаточно редко, несмотря на то, что стоимость этих препаратов иной раз сопоставима со стоимостью пищевых добавок. Совершенно не отрицая роль пищевых добавок в лечении больных (роли

некоторых из них посвящен один из последних номеров *European Heart Journal*), отметим, что они ни в коем случае не должны использоваться вместо статинов у больных высокого риска.

Реальные направления деятельности

Таким образом, современная медицина располагает большим набором лекарственных средств, позволяющих оказывать достаточно мощное воздействие на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, врач должен быть в курсе всех данных доказательной медицины, касающихся этих препаратов, и стараться использовать их в практической деятельности. Столь же очевидно, что врач должен быть в курсе результатов тех строгих, с научной точки зрения исследований, доказывающих влияние тех или иных препаратов на «суррогатные» конечные точки. Не следует забывать и о необходимости критической оценки имеющихся данных, особенно когда речь идет о новых, недостаточно изученных в клинике лекарствах, нередко рекламирующихся как самые лучшие.

Большую роль должен играть и собственный клинический опыт, опирающийся, в первую очередь, на попытку объективизации действия используемых лекарств. Представляется весьма полезным знакомство врачей с национальными рекомендациями по лечению тех или иных заболеваний (к сожалению, отсутствующими пока в России), регулярно публикующимися на Западе, в которых приводится обобщенная и максимально объективная информация.

Литература

1. Blumenthal R.S., Cohn G., Schulman S.P. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 668-673.
2. Марцевич С.Ю. Проблема неэффективности длительной терапии антиангинальными препаратами больных ИБС. *Кардиология* 1996; 3: 27-34.
3. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1327-1332.
4. Willenheimer R., Dahlof B., Gordon A. Clinical trials in cardiovascular medicine: are we looking for statistical significance or clinical relevance. *Heart* 2000; 84: 129-133.
5. Kubler W. Treatment of cardiac diseases: evidence based or experienced based medicine? *Heart* 2000; 84: 134-136.
6. Stelfox H.T., Chua G., O'Rourke K., Detsky A. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 101 - 106.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
8. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
9. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Long-term mortality after myocardial infarction in relation to the prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001; 14: 589-595.
10. Бухбудова Д.А., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Урумбаев Р.К. Диспансеризация больных ишемической болезнью сердца. *Советская медицина* 1986; 1: 57-62.
11. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф. дис. док. мед. наук. М. 1999, 46 с.
12. Hansson L., Lindholm L. H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
13. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 2092-2198.
14. de Bono D. Investigation and management of stable angina: revised guidelines 1998. *Heart* 1999; 81: 546-555.

Поступила 29/07-2001

* * *

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С КОНЕЧНОЙ СТАДИЕЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Поляков В.П., Хохлунов С.М., Белый В.С., Горячев В.В., Семагин А.П., Поляков А.В., Лавров А.В., Дунаев Ю.Л., Мячин О.В., Осадчий И.А., Прожого М.Г., Суслина Е.А., Благодичнова Е.М., Габриелян Д.Г.

Самарский межобластной кардиохирургический центр, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Резюме

В работе обобщен опыт первых в России объемредуцирующих операций у больных в конечной стадии дилатационной кардиомиопатии. Оперирован 21 больной в возрасте от 24 до 63 лет с идиопатической (8) и ишемической (13) кардиомиопатией с выраженными нарушениями гемодинамики, фракцией выброса левого желудочка менее 30% и диастолическим диаметром его более 70 мм. Большинство из них являлось кандидатами на пересадку сердца. Больным производились операции Батисты и Дора в сочетании с пластическими операциями на митральном и трикуспидальном клапанах, при ИБС также выполнялась миокардиальная реваскуляризация. После операции от аритмий и сердечной недостаточности погибло 4 пациента, у остальных отмечено улучшение с уменьшением размеров сердца и увеличением фракции выброса на 10-12%. Сделан вывод о целесообразности выполнения подобных операций.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, аннулопластика, объемредуцирующие операции.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – тяжелое полиэтиологическое заболевание с плохим прогнозом. Она вошла в сферу интересов кардиохирургов сравнительно недавно. Известно, что в терминальной стадии развития, когда фракция выброса левого желудочка снижается до 20%, для больного остается единственный путь – трансплантация сердца. [1] Проведение этой операции связано со значительными ограничениями, и для подавляющего большинства нуждающихся, особенно в нашей стране, она просто невыполнима. Также не решает эту проблему и кардиомиопластика путем окутывания сердца для усиления его сокращений широчайшей мышцей спины в сочетании с электрокардиостимуляцией [10].

Однако исследования последних лет все же открыли новые перспективы в лечении этой тяжелой категории больных.

В 1995 году Steven Bolling продемонстрировал обнадеживающие результаты изолированной митральной аннулопластики у больных в конечной стадии ДКМП [8]. В тот же период времени Randas Batista для лечения болезни Шагаса и дилатационной кардиомиопатии предложил новую операцию – уменьшение объема левого желудочка путем иссечения значительного участка его боковой стенки в сочетании с протезированием несостоятельного митрального клапана [5]. При этом предполагалось, что в соответствии с законом Лапласа увеличение кривизны сердечной стенки должно приводить к увеличению сердечного выброса, и у большинства оперированных этот расчет оправдывался [5, 7, 13, 15].

В связи с изменением морфологии постинфарктных аневризм (ранняя реканализация инфаркт-связанной артерии) за последние годы стало увеличиваться количество случаев так называемой ишемической кардиомиопатии, которая требует особого подхода [3], поскольку при изолированной реваскуляризации сердца в таких случаях надежда на улучшение пропульсивной деятельности «гибери-

рованного» миокарда сбывается нескоро или не сбывается вовсе [2, 3, 11, 17]. Поэтому эндовентрикулопластика заплатой, предложенная Dog [12] для лечения аневризм сердца, у больных с ишемической кардиомиопатией стала дополнением к коронарной реваскуляризации [3, 12, 17].

Таким образом, появилась возможность оказания реальной помощи ранее иноперабельной категории больных, и интерес хирургов к этой проблеме за последние годы возрастает [6, 7, 9, 13, 15, 17].

Материал и методы

В Самарском кардиохирургическом центре проблема хирургического лечения дилатационных кардиомиопатий стала разрабатываться с сентября 1997 года, когда была произведена первая операция Batista.

За три с половиной года в клинике выполнена 21 операция у больных с конечной стадией дилатационной кардиомиопатии в возрасте от 24 до 63 лет. Большая часть из них должны были считаться кандидатами на трансплантацию сердца, однако реальных перспектив для этого у них не было. Три наблюдаемых нами за этот период времени пациента умерли от прогрессирующей недостаточности кровообращения, не дождавшись операции или отказавшись от нее.

Ишемический генез заболевания был установлен у 13 человек, которые имели от 1 до 2 инфарктов в анамнезе, все страдали стенокардией III-IV функционального класса и гипертонической болезнью. У остальных была диагностирована идиопатическая форма ДКМП.

Длительность заболевания составляла от 1 года до 16 лет, она достаточно четко определялась у больных, перенесших инфаркт миокарда, больные же с идиопатической формой часто впервые обращались к врачу, уже имея выраженную кардиомегалию и сердечную недостаточность. Большинству пациентов перед операцией проводилось це-

ленаправленное лечение в терапевтической клинике или реанимационном отделении (инотропные препараты, диуретики, блокаторы АПФ). Тем не менее, у всех при поступлении в клинику отмечена недостаточность кровообращения (Н – Па стадии - у 8 человек, Н – Пб – III стадии - у 13). У всех больных с идиопатической кардиомиопатией отмечалась недостаточность кровообращения Пб – III стадии. Тяжесть состояния больных с Н – Па ст., страдавших ишемической кардиомиопатией, усугублялась наличием у них тяжелой стенокардии, которая в большей степени диктовала показания к операции, чем недостаточность кровообращения. Пять пациентов находились в III функциональном классе по NYHA, остальные – в IV.

Кардио-торакальный индекс у всех больных превышал 60%. Диастолический объем левого желудочка по эхокардиографическим данным составлял $283,6 \pm 93,7$ мл, диастолический поперечный размер – $76,8 \pm 9,1$ мм, фракция изгнания – $25,7 \pm 5,2\%$.

Конечно-диастолическое давление в левом желудочке определялось на уровне 13 - 25 мм рт.ст., давление в легочной артерии составляло от 15 до 62 мм рт.ст. Поражение коронарного русла отмечалось у всех больных с ишемической формой кардиопатии (однососудистое – у 3, двухсосудистое – у 5, трехсосудистое – у 4, и у одного больного было диагностировано поражение ствола левой коронарной артерии).

Недостаточность митрального клапана II ст. отмечена у 6 больных, III – IV ст. – у 9, недостаточность трехстворчатого клапана II – III ст. – у 8 человек.

Мерцательная аритмия осложняла течение болезни у 5 пациентов. Из других сопутствующих заболеваний отмечались хроническая обструктивная болезнь легких (3), хронический пиелонефрит (2), хронический гастрит и язва желудка (4), варикоз вен нижних конечностей (1), мультифокальный атеросклероз (3).

Методики операции

Все операции выполнялись под интубационным наркозом, глубокой центральной внутривенной анестезией (фентанил, кетамин), искусственным кровообращением в гипотермическом режиме (28 С), комбинированной кристаллоидной кардиopleгией (первые 5 человек) или кровяной кровяной коронарной перфузией из артериальной магистрали аппарата с калиевой остановкой сердца (16 больных).

Контроль гемодинамики осуществляли с помощью катетера Сван-Ганса. Кардиотоническая поддержка осуществлялась на протяжении всей операции и продолжалась в послеоперационном периоде. Возможности использовать методы вспомогательного кровообращения не было.

Первому больному была выполнена операция Batista, которая заключалась в иссечении большого треугольного лоскута из боковой стенки левого желудочка от верхушки, вдоль основания папиллярных мышц, не повреждая последних, и не доходя 2-2,5 см до митрального клапана, аннулопластики митрального клапана на опорном кольце, хирургической А-В блокады по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии и имплантации электрокардиостимулятора.

Несмотря на полученный у этого больного положительный результат, операция представилась нам излишне травматичной и у 5 больных мы ограничились по рекомендации Bolling [6] аннулопластикой митрального клапана, а при сопутствующей регургитации на трехстворке – пластикой ее по Де-Вега. Как дополнительная процедура у 1 больного было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ).

Третий вариант вмешательства чаще применялся у больных с ишемической кардиомиопатией. Он включал в себя как обязательный компонент объемредуцирующую операцию левого желудочка с пластикой заплатой по Dog на уровне оснований папиллярных мышц, а при необходимости- пластику митрального и трикуспидального клапанов (13 человек). При коронаросклерозе выполнялось адекватное аорто- или маммаро-коронарное шунтирование (от 1 до 4 шунтов).

Результаты и обсуждение

Послеоперационный период у больного после операции Batista протекал тяжело. Выраженная сердечная недостаточность потребовала длительной искусственной вентиляции (более 3 суток) и большой кардиотонической поддержки. Однако затем состояние больного стабилизировалось, а при выписке фракция изгнания левого желудочка уже стала несколько превышать исходную, увеличившись с 27 до 32 %. Через год фракция изгнания при приеме поддерживающих доз гликозидов повысилась до 40%, толерантность к физической нагрузке увеличилась на 20%, однако одышка при физической нагрузке у больного оставалась, возможно, в связи с наличием у него кардиостимулятора.

Результаты изолированных пластических операций на клапанах у 5 оперированных больных оказались следующими. Они не нуждались в длительной кардиотонической поддержке и продленной вентиляции легких, поскольку их послеоперационный период не отличался от такового при обычном АКШ или протезировании клапанов. Однако у одной больной через 12 часов после митрально-трикуспидальной пластики при неосложненном течении неожиданно развилась фибрилляция желудочков. Деятельность сердца была восстановлена с запозданием, и больная в дальнейшем погибла от необратимых мозговых нарушений на фоне стабильной гемодинамики.

Из выписанных 4 больных у одного не было достигнуто желаемого результата в связи с развитием остеомиелита грудины, потребовавшего в дальнейшем проведения нескольких операций. Остальные отметили выраженное, стойкое в течение 2 лет, улучшение с переходом во II ФК по NYHA. Регургитация на клапанах у них стала минимальной, фракция изгнания левого желудочка несколько увеличилась (на 9-11%), однако размеры сердца уменьшились незначительно.

Третья группа больных (операция Dog в сочетании с АКШ и / или пластикой клапанов) была самой тяжелой по составу, поскольку состояние пациентов усугублялось наличием у них выраженной коронарной недостаточности, и операции у них были большего объема и продолжительности. Три пациента умерли от острой сердечной не-

достаточности (один из них – из-за тромбоза короткого шунта). У остальных достигнуто заметное улучшение – переход во II ФК по NYHA.

Срок наблюдения за больными этой группы не превышает 2 лет, и у всех выписанных отмечено постепенное улучшение состояния с повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением конечно-диастолического размера левого желудочка с $77,1 \pm 9,2$ мм до $63,2 \pm 6,8$ мм, нарастанием фракции изгнания левого желудочка с $26,1 \pm 5,1$ до $40,8 \pm 1,5\%$. Заметно уменьшился диастолический объем левого желудочка – с $288,6 \pm 96,7$ мл до $149,2 \pm 55,7$ мл. Все больные избавлены от стенокардии и ведут активный образ жизни.

Полученные первые результаты позволяют нам разделить мнение S. Bolling et al. [8], J. McCarthy et al. [15], L. Moreira et al. [16] о том, что у значительного количества больных с терминальными формами дилатационной кардиомиопатии, считающихся практически инкурабельными, можно добиться не только продления жизни, но и определенного улучшения ее качества, используя доступные в современной кардиохирургии вмешательства. Как полагает Isomura [14], эти больные через 12 месяцев после операции по состоянию здоровья сопоставимы с пациентами с трансплантированным сердцем. Следует согласиться с мнением Bishay et al. [6], что особенно хорошие результаты получаются у больных, имеющих сохраненные резервы, и вмешательство целесообразно выполнять раньше – при фракции выброса 30-35%. Убедившись в переносимости операций даже очень тяжелыми больными со значительным улучшением их статуса, мы также склоняемся к расширению показаний к ремоделированию сердца у менее тяжелых категорий пациентов.

Послеоперационная летальность у больных с низкой фракцией выброса пока достаточно высока – 18–23% [13, 15, 16, 17], но и при трансплантации одна треть больных не выписывается из стационара [1]. Считаем, что при уточнении показаний к ремоделированию [14],

применении контрапульсации в периоперационном периоде [17] и исключении просчетов и ошибок, результаты этих операций могут стать вполне приемлемыми. Необходимость же их использования в нашей стране с учетом многих факторов, очень большая.

Пока у хирургов нет единства в выборе методики операции, пока нет убедительных данных о преимуществе того или иного вида вмешательства, что подтверждалось бы продолжительностью жизни этих больных и улучшением ее качества, однако интерес к этой проблеме возрастает.

На основании имеющегося опыта у нас сложилось убеждение в том, что для получения оптимального результата необходимо корректировать всю имеющуюся у больного патологию (мышечную, клапанную, коронарную). В отдельных же случаях, когда преобладает клапанная или коронарная недостаточность, а дилатация левого желудочка выражена умеренно (поперечный диастолический размер не превышает 70 см), редуцировать желудочек необязательно. К такому же выводу склоняются Bishay et al. [6]. Только анализ отдаленных результатов покажет, правилен ли этот подход. Такой анализ необходим и для решения вопроса о расширении показаний к подобным операциям у больных с менее тяжелыми, но клинически значимыми формами ДКМП.

Выводы

1. Хирургическое ремоделирование сердца оказывается полезной процедурой у больных в конечной стадии дилатационной кардиомиопатии.
2. Устранение основных механизмов нарушения гемодинамики при ДКМП (редукция левого желудочка, аннулопластика, АКШ) является переносимым для этих больных вмешательством и заметно улучшает их состояние в течение нескольких лет.
3. Дальнейшее накопление опыта таких операций позволит найти оптимальный вариант хирургической коррекции ДКМП.

Литература

1. Шумаков В.И. Пересадка сердца в России. // Российский кардиологический журнал, 1999, № 6, стр. 6-10
2. Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Хубутия А.Ш. и др. Ишемическая кардиомиопатия: значение оценки жизнеспособности миокарда для определения показаний к аорто-коронарному шунтированию или трансплантации сердца. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 1999, № 6, стр. 11-15.
3. Khokhlounov S.M., Semaguine A.P., Poliakov V.P. et al. Surgical treatment of patients with ischemic cardiopathy – a novel approach. // Progress in Biomedical Research, 1999, vol. 4., p. 481-488.
4. Alderman E.A., Fisher S.D., Lithwin W et al. Result of coronary surgery in patients with poor ventricular function (CASS). // Circulation, 1983, vol. 83, p. 785-795.
5. Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N et al. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. // J. Card. Surg., 1996, vol 11, p. 96-97.
6. Bishay E.S., Mc Carthy P.M., Cosgrove D.M. et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. // Europ. J. Cardio-Thorac. Surg., 2000, vol. 17, p. 213-221.
7. Bocchi E.A., Esteves-Filho A., Belotti G. et al. Left ventricular regional wall motion, ejection fraction, and geometry after partial left ventriculectomy. Influence of associated mitral valve repair. // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg., 2000, vol. 18, p. 458-465.
8. Bolling S.F., Deeb G.M., Brunsting L.A. et al. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. // J. Thorac. Cardio-vasc. Surg., 1995, vol. 109, p. 676-681.
9. Calafiore A.M., Gallina S., Conti M. et al. Surgical treatment of dilated cardiomyopathy with conventional techniques. // Eur. J. Cardio-Thorac Surg., 1999, vol. 16 (suppl. 1), p. 73-78.
10. Carpentier A., Chachques J.C., Ascar Ch. et al. Dynamic cardiomyoplasty at seven years. // J. Thorac. Cardio-vasc. Surg., 1993, vol. 106, p. 42-54.
11. Cosgrove D.M., Loop F.D., Little B.W. et al. Primary myocardial revascularisation trends in surgical mortality. // J. Thorac. Cardio-vasc. Surg., 1984, vol. 88, p. 653-684.
12. Dor V., Saab M., Coste P. Et al. Left ventricular aneurysm. A new surgical approach. // J. Thorac. Cardio-vasc. Surg., 1998, vol. 37, p. 11-19.

13. Isomura T., Suma H., Horii T. et al. Partial left ventriculectomy, ventriculoplasty or valvular surgery for idiopathic dilated cardiomyopathy – the role of intra-operative echocardiography. // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg., 2000, vol. 17, p. 239-245.
14. Isomura T., Suma H., Horii T. et al. Mid-term ventricular function after left ventricular restoration in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. // 14 Annual Meeting of EACTS, Frankfurt, October, 2000, p. 106 (abstr.)
15. McCarthy J.F., McCarthy P.M., Starling R.C. et al. Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for end-stage congestive heart failure. // Eur. J. Cardio-Thor. Surg., 1998, vol. 13, p. 337-343.
16. Moreira L.F.P., Stolf N.A.G., Higuchi M.L et al. What is the role of partial left ventriculectomy in the treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy?, // 13 Annual Meeting of EACTS, September, 1999, Glasgow, p. 110 (abstr.)
17. Pathi V.L., Pillay T.M., Lall K. Et al. Ventricular remodeling and revascularisation in severe left ventricular dysfunction. // Eur. J. Cardio-Thor. Surg., 1998, vol. 14, p. 54-58.

Abstract

In the present study we summarize our first experience in multi stage Surgical reconstruction of left ventricle, heart valves and coronary arteries in patients with the end stage dilated cardiomyopathy. 21 patients (aged 24 to 63) had been operated on during last 3 years. Five patients were presented with idiopathic cardiomyopathy and 13 – with ischemic cardiomyopathy. All patients were in NYHA class III and IV. Cardio-thoracic ratio was more than 60% in all cases. Mean LV diastolic volume was $283,6 \pm 93,7$ ml, mean LV diastolic diameter - $76,8 \pm 9,1$ mm, ejection fraction $25,7 \pm 5,8\%$. Mean LV and diastolic pressure ranged 15-62 mm Hg. Coronary stenoses (1 to 3 arteries) were presented in all patients with ischemic cardiomyopathy. Mitral regurgitation (grade II-III) was found in all patients and associated with tricuspid insufficiency. Five patients suffered from atrial fibrillation. Three types of procedure were performed including Batista procedure (1), mitral and/or mitral-tricuspid annuloplasty (5), Dor procedure with mitral annuloplasty and CABG where necessary (13). Four patients died postoperatively. All survivors demonstrated significant clinical improvement (2 shifted to NYHA class III and 9 – to NYHA class II) with reduction of cardio-thoracic ratio and increasing of ejection to $37,5-4,1\%$.

Поступила 22/03-2001

* * *

СИГНАЛ-УСРЕДНЕННАЯ ЭКГ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Шугушев Х.Х., Василенко В.М.

Кафедра госпитальной терапии и усовершенствования врачей Кабардино-Балкарского государственного университета

Резюме

Целью исследования явилась изучение показателей сигнал-усредненной ЭКГ и вариабельности ритма сердца у больных с увеличенной массой левого желудочка. Обследовано 105 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Масса миокарда левого желудочка определялась методом PENN-convention, СУЭКГ и ВРС - с помощью компьютерного комплекса «Кардиосистема - 3». В соответствии с индексом массы миокарда левого желудочка больные были разделены на группы с нормальной массой левого желудочка, концентрической и эксцентрической гипертрофией. Выявлено, что увеличение массы миокарда ЛЖ сопровождается увеличением QRS_f и LAS_{40} , снижением RMS и стандартного отклонения интервала RR . Эти изменения тесно коррелируют с наличием желудочковых аритмий высоких градаций и могут быть использованы в качестве маркеров электрической нестабильности миокарда в данной группе больных.

Прогноз электрической нестабильности сердца продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной кардиологии. В последние годы для этой цели применяются неинвазивные методы исследования - сигнал-усредненная ЭКГ (СУЭКГ) и анализ вариабельности ритма сердца (ВРС). По данным литературы, частота желудочковых аритмий (ЖА) тесно коррелирует с наличием поздних потенциалов (ПП) желудочков и снижением ВРС. Кроме того, при одновременном применении этих методов их чувствительность и специфичность еще более повышаются [9,10].

Учитывая широкую распространенность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и высокую частоту ЖА среди данного контингента больных, необходимы надежные критерии, позволяющие выявить пациентов с электрической

нестабильностью миокарда, т.е. с повышенным риском внезапной смерти. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния гипертрофии ЛЖ на показатели СУЭКГ и ВРС, а также их сопряженность с частотой ЖА различных градаций.

Материал и методы

В исследование были включены 105 больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, характеристика которых представлена в табл. 1. Возраст обследованных больных - 32-68 лет (средний возраст - 54,7 года). Среди них 65 мужчин и 40 женщин. Критериями исключения из группы обследуемых были наличие мерцательной аритмии, постинфарктного кардиосклероза, нестабильной стенокардии, активного ревматического процесса, эндокринных заболеваний, изменений концентрации электролитов плазмы крови.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	Нозологическая группа					
	ГБ	КМП	ИБС	ИБС+АГ	Пороки	Идиопатическое нарушение ритма
Количество больных	20	13	28	21	18	5
Средний возраст, лет	52,15±2,80	55,50±4,10	55,64±2,46	58,18±1,89	48,56±3,35	37,4±6,4
Длительность заболевания, лет	11,75±2,53	10,6±2,26	8,2±1,46	11,37±1,6	11,30±2,21	6,0±1,61
ЧСС, мин ⁻¹	88,80±4,40	85,82±5,18	81,25±2,25	93,96±4,19	85,27±3,62	110,0±12,10
ИММЛЖ, г/м ²	185,69±14,01	210,49±11,09	135,07±12,35	178,51±16,26	168,14±12,16	166,77±21,47
САД, мм рт.ст.	170,00±2,94	132,73±5,35	144,64±2,06	173,81±3,90	139,44±2,45	116,0±12,23
ДАД, мм рт.ст.	101,0±4,46	80,91 ±2,84	86,07±2,07	98,10±3,49	78,33±3,05	76,0±4,0

Примечание (здесь и в табл.2): ГБ - гипертоническая болезнь, КМП - кардиомиопатия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, АГ - артериальная гипертония, ЧСС - частота сердечных сокращений, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление

Больные не получали антиаритмические препараты, диуретики, сердечные гликозиды.

У 60 (58%) больных не было выявлено признаков недостаточности кровообращения. У 34 (30%) отмечались признаки недостаточности НА стадии, у 11 (32%) больных - МБ стадии.

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось в двумерном и М-режимах на аппарате «SIM 5000» фирмы BIOMEDICA (Италия). Визуализация структур сердца осуществлялась из парастернального и апикального доступов по длинной и короткой осям в положении больного на левом боку и на спине. Измерения проводились по методу Penn-convention. Масса миокарда ЛЖ вычислялась по формуле R.B.Devereux (1986) [4]. Индекс массы миокарда ЛЖ определялся ее делением на площадь поверхности тела больного. Критерием наличия гипертрофии ЛЖ считался индекс массы миокарда ЛЖ 134 г/м² и более - для мужчин и 110 г/м² и более - для женщин [5]. Критерием наличия эксцентрической гипертрофии считалось увеличение индекса массы миокарда ЛЖ при конечно-диастолическом размере ЛЖ более 56 мм, концентрической гипертрофии - увеличение индекса массы миокарда ЛЖ при конечно-диастолическом размере ЛЖ менее 56 мм [3].

Мониторирование ЭКГ проводилось с использованием носимых мониторов «Инкарт-4000» (Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике. Считывание информации и последующая обработка проводились на компьютере IBM 486-DX2 с помощью пакета прикладных программ. Сигнал-усредненная ЭКГ регистрировалась с помощью компьютерного комплекса «Кардиосистема 3» (Россия). Усреднялись 1024 комплекса QRS. Использовались фильтры 80-250 Гц. Критерием наличия поздних потенциалов желудочков считалось наличие как минимум двух изменений из трех показателей: QRSf - более 120 мс, LAS - 40 мс и более, RMS - менее 20 мкВ [2].

В зависимости от геометрии ЛЖ, больные были разделены на три группы (табл. 2). Кроме того, увеличение индекса массы миокарда на 100 г/м² и более мы считали выраженным, а менее 100 г/м² - умеренным.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних значений и их стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность различий определялась с помощью

t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки сопряженности процессов использовался корреляционный анализ с определением коэффициентов корреляции и достоверности корреляции. Достоверность различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков оценивалась с помощью критерия Пирсона. Относительный риск возникновения нарушений ритма рассчитывался по общепринятой методике. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica 5.0 фирмы StatSoft.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 3, в группе больных с нормальной массой ЛЖ (n=33) средние значения показателей СУЭКГ были в пределах нормы. Поздние потенциалы желудочков были обнаружены только у 5 (15,2%) больных. У больных с умеренным увеличением индекса массы (n=54) показатели СУЭКГ достоверно отличались от таковых предыдущей группы (p<0,01). Поздние потенциалы желудочков были обнаружены у 27 (50%) больных. В группе больных с выраженным увеличением индекса массы миокарда ЛЖ (n=18) средние значения длительности QRSf и LAS еще более возросли и составили, соответственно, 105,18±2,99 мс и 44,35±3,47 мс. Различия их было достоверным по отношению к обеим вышеописанным группам (p<0,01). Напряжение RMS несколько уменьшилось и составило 19,17±2,54 мкВ. Поздние потенциалы желудочков были обнаружены у большинства больных - 66,7% (n=12).

Для количественного определения степени взаимосвязи между индексом массы миокарда ЛЖ и показателями СУЭКГ нами проведен корреляционный анализ. Обнаружены значимые корреляционные связи: положительные - с величинами QRSf (r=0,27; p<0,01) и LAS (r=0,36; p<0,01) и отрицательная - с напряжением RMS (r=-0,28; p<0,01). Следует отметить, что эти изменения отражают наличие в гипертрофированном миокарде очагов замедленного проведения возбуждения и являются неблагоприятными в прогностическом плане [11].

Таблица 3

Параметры сигнал-усредненной ЭКГ у больных в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка

Показатели	Индекс массы миокарда ЛЖ		
	Нормальный	Умеренное увеличение	Выраженное увеличение
n	33	54	18
Количество больных с ППЖ	5 (15,2%)	27 (50%) [^]	12 (66,7%) [*]
Длительность QRSf, мс	93,70±2,16	99,22±2,40 [^]	105,18±2,99 ^{**}
Длительность LAS, мс	27,97±2,02	36,50±2,44 [^]	44,35±3,47 ^{**}
Вольтаж RMS, мкВ	26,33±1,44	21,54±1,51 [^]	19,17±2,54 [*]
Уровень шума, мкВ	0,52±0,02	0,54±0,01	0,51±0,03

Примечание: (здесь и в табл. 4): ППЖ - поздние потенциалы желудочков; [^] - p<0,05 по сравнению с предыдущей группой; ^{*} - p<0,05 по сравнению с группой, имеющей нормальный индекс массы ЛЖ

Таблица 2

Распределение больных по группам в зависимости от геометрии левого желудочка сердца

Показатели	концентрическое увеличение ЛЖ	эксцентрическое увеличение ЛЖ	без ГЛЖ
Количество больных	35	37	33
Пол (м/ж) больных	16/19	32/5	17/16
Возраст, лет	55,06±2,02	55,49±2,17	52,39±2,66
САД среднее, мм рт.ст.	170,29±6,33	147,03±4,52	136,36±3,63
ДАД среднее, мм рт.ст.	99,71±3,39	82,43±2,06	84,55±1,69
ЧСС, уд/мин	94,80±4,22	89,73±2,41	80,55±1,86
Длительность заболевания, лет	11,00±1,29	11,64±1,50	7,84±1,45

Таблица 4

Параметры сигнал-усредненной ЭКГ
в зависимости от геометрии левого желудочка

Показатели	концентрическое увеличение ЛЖ	эксцентрическое увеличение ЛЖ	без ГЛЖ
n	35	37	33
Количество больных с ППЖ	17(48,6%) [^]	22 (59,5%) ^{^*}	5 (15,2%)
Длительность QRSf, мс	97,80±3,06 [^]	103,75±2,44 ^{^*}	93,70±2,16
Длительность LAS, мс	36,89±2,99 [^]	40,14±2,79 ^{^*}	27,97±2,02
Вольтаж RMS, мкВ	23,09±2,11 [^]	18,95±1,43 ^{^*}	26,33±1,44
Уровень шума, мкВ	0,53±0,01	0,52±0,03	0,52±0,2

Примечание: [^] - $p < 0,05$ по сравнению с больными без ГЛЖ; ^{*} - $p < 0,05$ по сравнению с больными, имеющими концентрическое увеличение ЛЖ

При анализе влияния геометрии ЛЖ на СУЭКГ обнаружено, что ее показатели достоверно различаются в группах больных с разным типом гипертрофии ЛЖ (табл. 4). Наиболее выраженные неблагоприятные изменения СУЭКГ были обнаружены в группе больных с эксцентрическим увеличением ЛЖ: продолжительность QRSf и LAS были максимальными, а напряжение RMS - минимальным, достоверно отличаясь ($p < 0,01$) от таковых у больных двух других групп. Количество больных с поздними потенциалами желудочков также было выше в группе с эксцентрической ГЛЖ, однако разница не была статистически достоверной. Полученные нами данные коррелируют с результатами C. Frimm с соавт. (1994) и F. Franchi с соавт. (1992), также отметивших наибольшую частоту ПП желудочков у больных с эксцентрической гипертрофией ЛЖ [7,8]. Изучение влияния фракции выброса ЛЖ (ФВ) на параметры СУЭКГ удалось провести только в группе больных с эксцентрическим увеличением ЛЖ. Длительность QRSf и LAS была обратно пропорциональна ФВ - со снижением ФВ она достоверно увеличивалась ($\gamma = -0,26$; $p < 0,05$ и $\gamma = -0,30$; $p = 0,001$, соответственно). Напряжение RMS также имело тенденцию к неблагоприятному изменению ($\gamma = 0,21$), которое,

однако, не было статистически достоверным ($p = 0,12$), что связано, вероятно, с недостаточно большим числом больных в данной подгруппе. Анализируя данные о влиянии степени гипертрофии ЛЖ на показатели вариабельности ритма, мы обнаружили достоверную взаимосвязь между ними. Как видно из табл. 5, при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ происходит достоверное уменьшение стандартного отклонения интервала RR. Данная тенденция подтверждается и при проведении корреляционного анализа, выявившего достоверную обратную зависимость между массой ЛЖ и стандартным отклонением RR: с увеличением индекса массы ЛЖ вариабельность ритма существенно снижается ($\gamma = -0,83$; $p < 0,001$). Снижение стандартного отклонения RR сопровождалось повышением средней частоты сокращений желудочков. Оценивая влияние формы увеличения левого желудочка на показатели вариабельности ритма сердца, мы обнаружили их минимальные значения в группе больных с эксцентрической ГЛЖ (табл. 6). Средняя продолжительность интервала RR также была минимальной в этой группе больных. Полученные нами результаты коррелируют с данными В.Н. Чубучного и О.И. Жаринова (1997), также отметивших минимальные значения ВРС у больных с эксцентрической ГЛЖ. По мнению авторов, снижение показателей ВРС связано с ремоделированием ЛЖ, сопровождающимся снижением активности парасимпатических воздействий на сердце [1]. Это служит показателем утраты вегетативной нервной системой функции регуляции ритма и является неблагоприятным прогностическим признаком [6,12]. При снижении сократительной способности ЛЖ в группе больных с эксцентрической гипертрофией ЛЖ стандартное отклонение RR имело тенденцию к снижению, однако это изменение было статистически недостоверным. Минимальная величина стандартного отклонения и дисперсии RR отмечена в группе больных с фракцией выброса ЛЖ ниже 40%: $24,36 \pm 2,51$ мс и $41,91 \pm 12,86$ мс, соответственно.

Анализируя взаимосвязи параметров СУЭКГ, ВРС и ЖА, мы обнаружили их тесную сопряженность. У больных с гипертрофией ЛЖ относительный риск развития ЖА высоких градаций при обнаружении ПП желудочков су-

Таблица 5

Влияние увеличения индекса массы левого желудочка
на показатели вариабельности ритма сердца

Показатели	Индекс массы миокарда ЛЖ		
	Нормальный	Умеренное увеличение	Выраженное увеличение
n	33	54	18
RR средний, мс	744,21±18,50	718,36±16,33	640,0±27,76 ^{^*}
RR мин, мс	695,84±19,09	679,33±15,94	601,88±28,46 ^{^*}
RR макс, мс	804,03±24,97	766,20±17,32 [^]	679,29±27,10 ^{^*}
Дисперсия RR, мс	108,18±19,06	86,87±7,49 [^]	77,41±7,57 ^{^*}
Стандартное отклонение RR	56,06±2,29	26,83±1,28 [^]	16,24±1,16 ^{^*}

Примечание: [^] - $p < 0,05$ по сравнению с предыдущей группой; ^{*} - $p < 0,05$ по сравнению с группой, имеющей нормальный индекс массы ЛЖ

Таблица 6

Показатели вариабельности сердечного ритма
в группах больных с различной геометрией ЛЖ

Показатели	концентрическое увеличение ЛЖ	эксцентрическое увеличение ЛЖ	без ГЛЖ
n	35	37	33
RR средний, мс	715,23±19,99	687,24±20,69 ^{^*}	744,21±18,50
RR мин, мс	677,83±19,87	647,35±20,29 ^{^*}	695,84±19,09
RR макс, мс	761,77±21,44 [^]	731,64±21,17 [^]	804,03±24,97
Дисперсия RR, мс	83,94±9,83 [^]	84,30±6,91 [^]	108,18±19,06
Стандартное отклонение RR, мс	25,11±2,10 [^]	23,19±1,01 [^]	56,06±2,29

Примечание: [^] - $p < 0,05$ по сравнению с больными без ГЛЖ; ^{*} - $p < 0,05$ по сравнению с больными, имеющими концентрическое увеличение ЛЖ

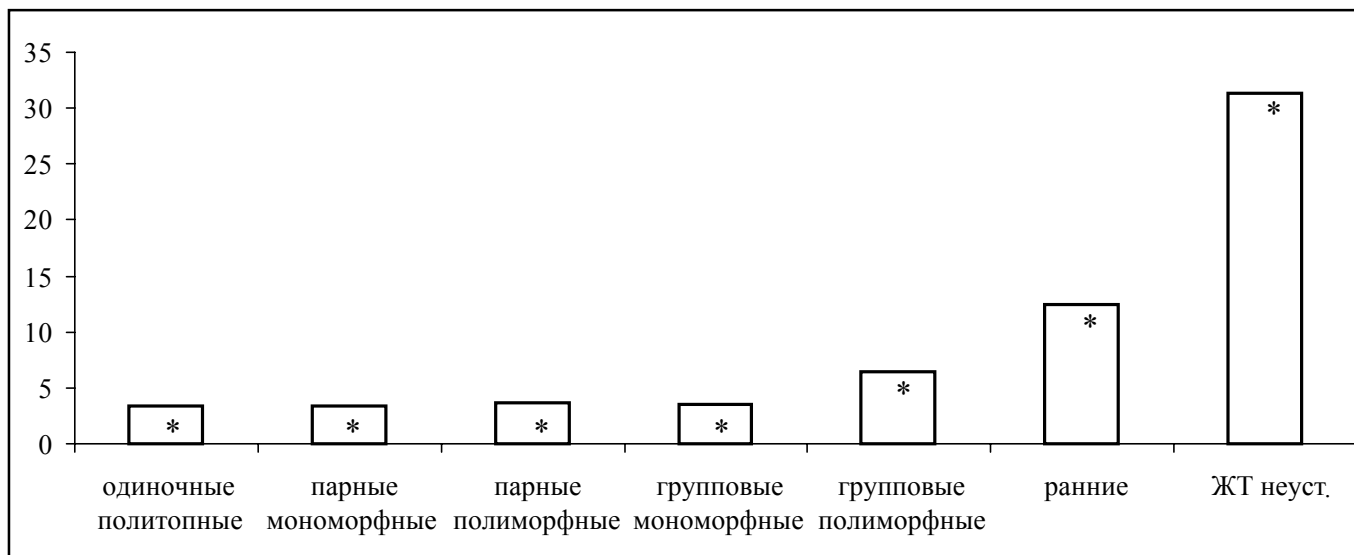


Рис. 1 Относительный риск возникновения различных желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ при наличии поздних потенциалов желудочков

щественно выше по сравнению с группой больных, их не имеющих: частота групповых полиморфных ЖЭ выше в 6,5 раз, ранних - в 12,4 раз, а эпизодов ЖТ - в 31,3 раза (рис. 1). Снижение стандартного отклонения RR менее 50 мс также сопровождалось существенным возрастанием частоты парных и групповых ЖЭ. Эпизоды ЖТ зарегистрированы только у больных с минимальными показателями вариабельности ритма - менее 40 мс. Таким образом, наличие ПП желудочков, уменьшение стандартного отклонения RR, дилатация и снижение фракции выброса ЛЖ у пациентов с увеличенной массой миокарда левого желудочка могут быть использованы в качестве маркеров электрической нестабильности миокарда.

Литература

1. Чубучный В.Н., Жаринов О.И. Вариабельность ритма сердца у больных с различными типами гипертрофии левого желудочка / В кн.: Тез. докл. 1 Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ - Москва, 1997. - С.103
2. Breithard G., Cain M.E., El-Sherif N. et al. Standart for analysis of late ventricular potentials using high resolution of signal-averaged electrocardiography. A statement of task forse committee between the European society of cardiology, the American heart association and the American college of cardiology// Eur. Heart J. 1991. Vol.12, p.473-480
3. Casale P.M., Devereux R.B., Milner M. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men//Ann. Intern. Med. 1986. Vol.105, p.173-178
4. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: comparison to necropsy findings// Am. J. Cardiol. 1986. Vol.57, p.450-458
5. Devereux R.B., Koren M.J., De Simone G. et al. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease// Eur. Heart J. 1993. Vol.14, p.8-15
6. Esler F.G., Pringle S.D. Sudden cardiac death, ventricular

Выводы

1. Увеличение массы миокарда ЛЖ сопровождается достоверными изменениями показателей сигнал-усредненной ЭКГ и ВРС, которые проявляются увеличением QRSf и LAS40, снижением RMS и стандартного отклонения интервала RR. Эти изменения наиболее выражены при эксцентрическом увеличении ЛЖ.
2. Изменения данных показателей у больных с гипертрофией ЛЖ тесно коррелируют с наличием желудочковых аритмий высоких градаций, что позволяет использовать их в качестве маркеров электрической нестабильности миокарда в данной группе больных.
3. Изучение прогностического значения указанных изменений позволит выработать критерии раннего выявления пациентов с высоким риском внезапной смерти.

arrhythmias and hypertensive left ventricular hypertrophy//J. Hypertens. 1993. Vol.11(10). p.1003-1010

7. Franchi F., Michelucci A., Padeletti L. Aritmogenicità, dell'ipertrofia ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa lieve-moderata// G. Ital. Cardiol. 1992. Vol.22(8). p.905-918
8. Frimm C., de Moraes A.V. et al. Da hipertrofia e da funcao ventricular esquerda sobre a ocorrencia de arritmias ventriculares na hipertensao arterial// Arq. Bras. Cardiol. 1994. Vol.63(2). p.91-96
9. Gomes J.A., Winters S.L., Tepper P., Kjellgren O. Identification of patients with high risk of arrhythmic mortality. Role of ambulatory monitoring, SAECC and heart rate variability.// Cardiol. Clin. 1993. Vol.11. p.55-63
10. 10. Hermosillo A., Gomes V., Casanova J.M. Colin L. Identification of patients at risk of malignant arrhythmia in the first year after myocardial infarction.// Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1994. Vol.64, p.145-159
11. Kaul U. et al. Prognostic implications of complex ventricular ectopy in patients with and without structural heart disease.// Int. J. Cardiol. 1987. Vol.14, p.79-89
12. Malik M., Camm J. Heart rate variability and clinical cardiology// Br. Heart J. 1994. Vol.71. p.3-6

Abstract

The aim of the study was to study the values of singal-averaged ECG and heart rate variability in patients with increased left ventricle mass. We have studied 105 cardiovascular patients. Left ventricle myocardial mass was measured by the method of PENN-convention, SAECG and HRV – with the help of computer complex “Kardiosistema-3”. Depending on the LV mass index, all patients were divided into groups with normal LV mass, concentric and excentric hypertrophy. We have revealed that increased LV mass is followed by increased QRSf and LAS40, decreased RMS and standard RR deviation. These changes closely correlate with the presence of high grade ventricular arrhythmias and can be used as markers of electrical instability of the myocardium in this group of patients.

Поступила 10/02-2000

* * *

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА У ПОДРОСТКОВ

Сторожаков Г.И., Кисляк О.А., Явлюхин А.А.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме

Обследовано 43 пациента в возрасте от 15 до 18 лет с предвозбуждением желудочков по пучку Кента. Комплексное обследование включало ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ, холтеровское мониторирование, ЧПЭС, ЧПЭГ. Феномен WPW имели 20 человек, синдром WPW - 23 человека. Показано влияние вегетативной нервной системы на проводимость по АВ-соединению и дополнительному проводящему пути. Постоянный и транзиторный вариант предвозбуждения желудочков наблюдался при отсутствии высокой степени ваготонии. Скрытый вариант предвозбуждения связан со значительным влиянием вагуса. У подростков со склонностью к симпатикотонии предвозбуждение желудочков по пучку Кента проявляется в виде синдрома WPW, в то время как при ваготонической направленности вегетативной нервной системы выявляется феномен WPW. Для адекватной оценки характера предвозбуждения по пучку Кента, выявления аритмий в подростковом периоде показано проведение ЧПЭС на фоне введения раствора атропина.

Среди проблем современной кардиологии важное место занимают нарушения сердечного ритма, связанные с преждевременным возбуждением желудочков посредством дополнительных проводящих путей (ДПП) [1, 2, 3].

Наибольшее значение среди синдромов предвозбуждения желудочков имеет синдром WPW, при котором существуют условия для возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти.

Клинические и электрофизиологические проявления синдрома WPW интенсивно изучались у детей и взрослых [4, 5, 6]. Наименее изученными в настоящее время остаются вопросы, связанные с особенностями синдрома WPW у подростков.

Материал и методы

Для изучения электрофизиологических характеристик синдрома и феномена WPW у подростков обследовано 43 пациента в возрасте от 15 до 18 лет с предвозбуждением желудочков по пучку Кента.

Всем подросткам проводилось комплексное обследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ, холтеровское мониторирование ЭКГ, чреспищеводную электрокардиографию (ЧПЭГ) и электрокардиостимуляцию (ЧПЭС).

ЧПЭГ и ЧПЭС проводились с помощью установки «СТАРЫ» на базе отечественной ЭВМ «ЭЛЕКТРОНИКА МСО 501-08» и двухполюсных электродов отечественного производства ПЭСД-2. В качестве регистратора ЭКГ использовался «Mingograf-4». Данная методика была применена при обследовании 62 подростков.

Исследование проводилось при соблюдении особых условий: натощак или через два часа после приема пищи обследуемый не пользовался препаратами, влияющими на функции автоматизма и проводящей системы сердца.

Обследуемому в положении лежа на спине стерильный электрод вводился в пищевод через нос и присоединялся к любому из грудных отведений электрокардиографа. Таким образом, электрический сигнал выводился на экран осциллоскопа. Под визуальным контролем пищеводный ЭКГ электрод устанавливался в позиции, обеспечивающей регистрацию максимальной положительной амплитуды зуб-

ца Р, что соответствовало уровню нижней части ЛП, и электрод фиксировался к раковине носа.

Для проведения стимуляции катод стимулятора присоединяли к полюсу электрода, обеспечивающего регистрацию максимальной положительной амплитуды электрической предсердной активности, анод - к другому его полюсу. Частоту импульсов устанавливали на уровне, на 10 ударов превышающем частоту спонтанного сердечного ритма обследуемого. Путем постепенного повышения амплитуды электрических импульсов от 6,5 до 28,5 В добивались стабильного навязывания искусственного ритма сердца. После чего приступали к проведению ЧПЭС.

Программа исследования, в зависимости от целей, включала: определение функций синусового узла и атриовентрикулярного узла. Эти же показатели определялись и после внутривенного введения атропина в дозе 0,014 мг/кг.

Функцию СУ оценивали при проведении ЧПЭС в учащающемся режиме с частотой, превышающей спонтанный ритм на 5-10 имп/мин. Через одну минуту стимуляцию прекращали и определяли длительность в мсек. постстимуляционной паузы, т.е. интервала между последним возбуждением предсердий, индуцированным электростимулом, и первым возбуждением СУ. Этот показатель мы обозначили как время восстановления функции СУ (ВВФСУ). Более информативным и точным показателем функции СУ считается скорректированное время восстановления функций СУ (КВВФСУ), которое определялось как разность между ВВФСУ и продолжительностью спонтанного сердечного цикла.

Для оценки АВ проводимости определялась точка Венкебаха в имп/мин как минимальная частота навязанного ритма, при которой нарушается проведение 1 : 1 по АВ-соединению. Применялся метод программированной ЧПЭС, когда на фоне навязанного ритма через каждые 8 последовательно навязанных комплексов наносился одиночный экстрасимул предсердия сначала с интервалом не менее 75% от спонтанного интервала RR, с последующим уменьшением интервала подачи экстрасимула S1 - S2 последовательно на 20 мсек. Эффективный рефрак-

терный период АВ-соединения (ЭРП АВУ) определялся в мсек, как наибольший интервал S1-S2, т.е. расстояние от восьмого навязанного стимула до экстрасимула, который, будучи нанесенным на предсердия и вызвавший их деполяризацию, не проводился на желудочки. Как известно, величина ЭРП АВУ зависит от частоты ритмовождения. В наших исследованиях использовалась частота в пределах 100-110 в минуту.

При провокации пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий использовался метод программированной стимуляции с нанесением парных экстрасимулов и сверхчастой стимуляции. Сверхчастая стимуляция проводилась аналогично учащающей, но с большей частотой импульсации в режиме 220, 240, 300, 400, 600, 1200 имп/мин. Продолжительность на каждой ступени составила 5-10 секунд.

Результаты и обсуждение

Все подростки были разделены на группы в зависимости от характера предвозбуждения. Диагноз синдрома WPW ставился в тех случаях, когда при холтеровском мониторинге или ЧПЭС регистрировались или индуцировались пароксизмы наджелудочковых тахикардий, мерцание, трепетание предсердий или ЭХО-ответы (23 подростка).

Феномен WPW (наличие предвозбуждения желудочков без аритмического синдрома) диагностировали у 20 подростков.

Постоянный синдром и феномен WPW (на ЭКГ все комплексы носят характер предвозбуждения) выявляли, соответственно, у 16 и 5 подростков, транзиторный синдром и феномен WPW (комплексы с предвозбуждением чередуются с нормальными ЭКГ комплексами) обнаружены, соответственно, у 5 и 6 подростков. Скрытый (предвозбуждение желудочков выявлено только при проведении программированной или учащающей ЧПЭС) синдром WPW выявлен у 2 человек, а скрытый феномен WPW - у 9 подростков.

Разделив подростков, имеющих пучок Кента, на пациентов с синдромом WPW (23 человека) и пациентов с феноменом WPW (20 человек), мы сравнили их электрофизиологические показатели между собой и с нормальными электрофизиологическими показателями для подростков

данной возрастной категории (24) (табл. 1).

При сравнении электрофизиологических показателей подростков с синдромом WPW с электрофизиологическими показателями здоровых подростков оказалось, что достоверных отличий электрофизиологических показателей АВУ не было. Известно, что электрофизиологические характеристики СУ и АВУ у подростков во многом зависят от состояния вегетативной нервной системы, в частности вагус обладает тормозящим влиянием на проведение по АВУ, т.е. с увеличением степени ваготонии ЭРП АВУ возрастает [7]. В связи с этим можно говорить, что у пациентов с синдромом WPW имела обычная для подросткового возраста степень ваготонии.

У подростков с феноменом WPW отмечалось достоверное увеличение ЭРП АВУ по сравнению с таковым у подростков, как с синдромом WPW, так и у подростков со «здоровыми» сердцами ($p < 0,05$), в то время как после введения атропина достоверных различий электрофизиологических показателей у подростков с феноменом и синдромом WPW не было. До введения атропина у подростков с феноменом WPW достоверно оказался выше и ЭРП ДПП ($p < 0,05$). Обращает внимание тот факт, что степень укорочения ЭРП АВУ после введения атропина составила 23,8%, а ЭРП ДПП - 22,9%, т.е. достоверно превышала таковую у подростков с синдромом WPW ($p < 0,05$). На основании этого можно говорить о том, что у подростков с феноменом WPW изначально имела высокая степень ваготонии. В этой связи следует отметить, что у 3 подростков удалось индуцировать пароксизмы тахикардии только после введения атропина, т.е. с уменьшением степени влияния вагуса.

Таким образом, мы сделали предположение о том, что, во-первых, для подростков с феноменом WPW характерны электрофизиологические показатели, свойственные лицам с высокой ваготонией, во-вторых, о том, что высокая степень ваготонии оказывает тормозящее воздействие как на АВУ, так и на ДПП. Хотя аритмогенность синдрома WPW связана не столько с величиной рефрактерности, сколько с соотношением значений ЭРП АВУ и ЭРП ДПП, обуславливающим возможность возникновения петли

Таблица 1

Электрофизиологические характеристики подростков с феноменом WPW и синдромом WPW

Диагноз	До введения атропина			После введения атропина		
	ЭРП АВУ (мсек.)	ЭРП ДПП (мсек.)	т. Венкебаха (имп/мин)	ЭРП АВУ (мсек.)	ЭРП ДПП (мсек.)	т. Венкебаха (имп/мин)
Возрастная норма	282,6±6,5	--	191,1±4,1	--	--	--
Синдром WPW (n=23)	268,2±16	261,3±8,9	191,7±6,9	227,1±8,7	249,0±9,1	220±0
Феномен WPW (n=20)	333,3±25 ^,*	315,7±29 *	163,1±9,9	249,0±12 **	243,3±26 ***	194,2±8,4

Примечание: ^ - достоверность различий между группой пациентов с феноменом WPW и возрастной нормой ($p < 0,05$); * - достоверность различий между группой пациентов с феноменом WPW и пациентами с синдромом WPW ($p < 0,05$); ** - достоверность различий между показателями ЭРП АВУ после введения атропина и показателями ЭРП АВУ до введения атропина ($p < 0,001$); *** - достоверность различий между показателями ЭРП ДПП после введения атропина и показателями ЭРП ДПП до введения атропина ($p < 0,001$).

reentry [8], у наших подростков аритмогенность синдрома снижалась с увеличением ЭРП АВУ и ЭРП ДПП, т.е. с увеличением вагусного воздействия. Создается впечатление, что высокая степень ваготонии у подростков с предвозбуждением желудочков по пучку Кента является своеобразной профилактикой аритмического синдрома.

Рассмотрев динамику изменений электрофизиологических характеристик в зависимости от степени предвозбуждения желудочков по пучку Кента (постоянный, транзиторный, скрытый вариант предвозбуждения), мы обратили внимание на тенденцию к увеличению ЭРП АВУ, ЭРП ДПП и снижению т. Венкебаха по мере уменьшения степени предвозбуждения желудочков от постоянного к скрытому, причем ЭРП ДПП у подростков со скрытым вариантом предвозбуждения достоверно был выше, чем таковой у подростков с постоянным и транзиторным (табл. 2).

Создается впечатление, что в подростковом возрасте имеются условия, когда при высокой степени ваготонии предвозбуждение желудочков по пучку Кента проявляет себя как скрытое, и, как мы показали, наименее аритмогенное.

У подростков с синдромом WPW наблюдались следующие виды аритмий: пароксизмальная ортодромная АВ узловая тахикардия - у 8 человек (34,8%), ЭХО-ответы - у 6 человек (26%), пароксизмальная антидромная АВ узловая тахикардия - у 4-х (17,4%), мерцание предсердий - у 3-х (13%), трепетание предсердий - у 2 человек (8,7%). Мы проанализировали электрофизиологические показатели пациентов с различными видами аритмий. Из таблицы 3 ясно, что наиболее короткий ЭРП АВУ и ЭРП ДПП оказался у подростков с пароксизмами ортодромной и антидромной реципрокной тахикардии.

Ортодромная и антидромная тахикардии являются наиболее патогномичными для синдрома WPW, поскольку возникают они при непосредственном участии пучка Кента в петле reentry. То обстоятельство, что возникали они у подростков с наиболее короткими из установленных нами ЭРП АВУ и ЭРП ДПП, причем ЭРП АВУ достоверно отличался от такового у подростков с нормальной ваготонией ($p < 0,001$), возможно, свидетельствует о повышении аритмогенности синдрома WPW у подростков со склонностью к симпатикотонии.

Еще одним свидетельством защитной роли ваготонии в возникновении аритмий в подростковом возрасте при наличии предвозбуждения по пучку Кента является тот факт, что у 2 пациентов из 8 (25%) пароксизм ортодромной тахикардии и у 1 из 4 подростков (25%) пароксизм антидромной тахикардии были спровоцированы только после введения атропина.

ЭХО-ответы при синдроме WPW также возникают при участии ДПП, но для возникновения стойкой петли reentry в этом случае нет необходимого соответствия рефрактерностей АВУ и ДПП. У пациентов с ЭХО-ответами отмечалась обычная степень ваготонии для подростков.

Средняя ЧЖС во время пароксизма ортодромной тахикардии составила $201,8 \pm 21,4$ в 1 мин, что соответствует таковой у взрослых пациентов с синдромом WPW [9]. В большинстве случаев пароксизмы ортодромной тахикардии индуцировались при программированной электростимуляции левого предсердия одним или двумя экстрастимулами, реже при учащающейся электростимуляции по достижению т. Венкебаха.

У 3 подростков (37,5%) индуцированный пароксизм оказался стойким и купировался «залпами» электростимулов с частотой, превышающей на 10-20 импульсов в 1 мин ЧЖС при пароксизме. В остальных случаях пароксизм купировался спонтанно, либо при помощи вагусных проб. Во время ортодромной тахикардии на пищеводной электрограмме всегда наблюдался предсердный потенциал (А), следующий за желудочковым потенциалом (V). При этом интервал VA превышал 90 мсек.

Антидромный вариант тахикардии у наших подростков также индуцировался в основном при программированной электростимуляции левого предсердия. У 3 (75%) подростков пароксизм антидромной тахикардии оказался нестойким и купировался самостоятельно, у 1 (25%) подростка для купирования пароксизма пришлось применить сверхчастую электростимуляцию. Средняя ЧЖС при пароксизме антидромной тахикардии составила $195 \pm 31,2$ в 1 мин.

Как известно, мерцание предсердий при синдроме WPW, протекая с крайне высокой частотой желудочковых сокращений, наиболее опасно угрожает переходом в фибрилляцию желудочков, что может стать причиной внезап-

Таблица 2

Электрофизиологические характеристики подростков с предвозбуждением желудочков по пучку Кента

Вариант предвозбуждения по пучку Кента	До введения атропина			После введения атропина		
	ЭРП АВУ (мсек.)	ЭРП ДПП (мсек.)	т.Венкебаха (имп/мин)	ЭРП АВУ (мсек.)	ЭРП ДПП (мсек.)	т.Венкебаха (имп/мин)
Постоянный (n=21)	287,5±21	269,4±9	189,3±7	231,7±14	248,0±9	217,1±3
Транзиторный (n=11)	288,0±23	266,7±19	180,0±11	234,3±11	240,0±0	205,0±9,6
Скрытый (n=11)	342,0±28	455,0±25 *	160,0±11	262,2±11	375,0±15	200±12,6

Примечание: * - достоверность различий между группой подростков со скрытым вариантом предвозбуждения и остальными группами ($p < 0,05$).

Таблица 3

Электрофизиологические характеристики подростков с синдромом WPW при различных видах аритмий

Вид аритмии	До введения атропина			После введения атропина		
	ЭРП АВУ (мсек.)	ЭРП ДПП (мсек.)	т.Венкебаха (имп/мин)	ЭРП АВУ (мсек.)	ЭРП ДПП (мсек.)	т.Венкебаха (имп/мин)
Возрастная норма	282,6±6,5	--	191,1±4,1	--	--	--
Антидромная тахикардия (n=4)	210,0±15 ^	235,0±18	183,3±20	230,0±16	280±14	195±31
Ортодромная тахикардия (n=8)	235,0±5 ^	270,0±11	208,0±8	236,0±16	245,0±14	220,0
ЭХО-ответы (n=6)	276,0±27	280,0±23	200,0±13	216,7±12	230,0±15	220,0
Мерцание предсердий (n=3)	265,0±15	250±16	195,0±13	260,0±14	255,0±5	220,0
Трепетание предсердий (n=2)	360,0±36 ^	--	150,0±10 *	253,3±20	256,0±14	220,0

Примечание: р - достоверность различий между показателями ЭРП АВУ группы больных с ТП и показателями ЭРП АВУ возрастной нормы ($p<0,05$); р* - достоверность различий между показателями т.Венкебаха группы больных с ТП и показателями т.Венкебаха возрастной нормы ($p<0,001$).

ной смерти. У 3 наших подростков с синдромом WPW сверхчастой электростимуляцией левого предсердия с частотой 400-600 импульсов в 1 мин. были спровоцированы пароксизмы мерцания предсердий с частотой желудочковых сокращений 160-290 в 1 мин., средняя - $203,3\pm43,3$ в 1 мин. У 2 пациентов пароксизмы носили нестойкий характер и купировались самостоятельно через несколько секунд после возникновения, только у одного подростка индуцированный пароксизм мерцания предсердий оказался стойким.

У больных с пароксизмами мерцания предсердий (МП), не отмечалось достоверных различий электрофизиологических характеристик АВУ, т.е. имела обычная для подросткового возраста степень ваготонии.

Частота желудочковых сокращений во время мерцательной аритмии диктовалась функциональными возможностями аномального пути. Чем короче был ЭРП ДПП, тем выше оказывался ритм желудочков. Электрофизиологические показатели подростков с пароксизмами мерцания предсердий существенно не отличались от таковых у подростков с нормальной ваготонией.

У пациентов с трепетанием предсердий отмечалось достоверное удлинение ЭРП АВУ ($p<0,05$) и снижение т. Венкебаха ($p<0,001$), по сравнению с таковыми у подростков со «здоровым» сердцем, что может свидетельствовать о высокой ваготонии у них.

Хотя трепетание предсердий при проведении на желудочки 1:1 так же, как и мерцание предсердий, может привести к фибрилляции желудочков, у наших пациентов ЧЖС оказалась невысокой, в среднем - 130 ± 10 в 1 мин. Пароксизмы индуцировались сверхчастой электростимуляцией левого предсердия и купировались самостоятельно через 5-10 с после возникновения.

Создается впечатление, что возникновение мерцания и трепетания предсердий, в отличие от тех аритмий, которые точно реализуются через ДПП, не подвержено тормозящему влиянию вагуса, поскольку индуцировались они без введения атропина при достаточно высоких режимах электростимуляции левого предсердия 400-600 имп/мин. На наш взгляд, мерцание и трепетание предсердий, индуцируемые у подростков с предвозбуждением желудочков по пучку Кента, могут быть и не связаны напрямую с самим синдромом WPW, следовательно, число подростков с феноменом WPW, вероятно, больше. Тем не менее, мы не можем их не учитывать, поскольку мерцание и трепетание предсердий при синдроме WPW могут стать жизнеугрожающими.

Таким образом, мы обнаружили, что предвозбуждение желудочков по пучку Кента имеет ряд особенностей. Постоянный и транзитный вариант предвозбуждения желудочков обычно наблюдается при отсутствии высокой степени ваготонии. Скрытый характер предвозбуждения, по-видимому, может быть связан со значительным влиянием вагуса, что следует учитывать в будущем при наблюдении за этими больными после окончания пубертатного периода.

Высокая ваготония играет определенную роль в отношении возникновения аритмий, что также необходимо учитывать при дальнейшем наблюдении. Так мы показали, что у подростков со склонностью к симпатикотонии прежде всего следует ожидать возникновения ортодромного или антидромного варианта тахикардии, в то время как МП и ТП индуцировались у подростков с нормальной или высокой ваготонией.

Проведенное нами исследование показало, что для адекватной оценки характера предвозбуждения по пучку Кента, выявления аритмий именно в подростковом периоде показано проведение ЧПЭС с частичной парасимпатической блокадой введением атропина.

Литература

1. Attouyan C., Haissauquerre M., Dartiques J. F. et al. Ventricular fibrillation in Wolf-Parkinson-White syndrome. Predictive factors. // Arch. Mal. Coeur Vaiss. - 1994. - Vol. 87. - Abstract Suppl. - P. 889.
2. Enjoji Y. A clinical study of induction rate of atrioventricular reciprocating tachycardia in WPW syndrome. // Kokyu Tu Juncan - 1992. - Vol. 40. - Abstract Suppl. - P. 71.
3. Iesaka Y., Yamane T., Takahashi A. et al. Retrograde multiple and multifiber accessory pathway conduction in the Wolf-Parkinson-White syndrome: potential precipitating factor of atrial fibrillation. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 1998. - Vol. 9. - Abstract Suppl. - P. 141.
4. Gillette P. C., Garson A., Kugler J. D. WPW syndrome in children: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. // Circulation. - 1979. - Vol. 60. - P. 1487-1495.
5. Perry J. C., Garson A. Supraventricular tachycardia due Wolf-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1990. - Vol. 16. - P. 1215-1220.
6. Jang Y., Ahn S. K., Lee M. et al. Clinical and electrophysiological characteristics in Korean patients with WPW syndrome. // Yonsei Med. J. - 1998. - Vol. 39. - Abstract Suppl. - P. 122.
7. Romano M., Clarizia M., Onofrio E. et al. Heart rate, PR and QR intervals in normal children. An 24-hour Holter monitoring study. // Clin. Cardiol. - 1988. - Vol. 11. - P. 839-842.
8. Svinarich J. T., Tai D. Y., Mickelson J. et al. Electrophysiologic demonstration of concealed conduction in anomalous atrioventricular bypass tracts. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1985. - Vol. 5. - P. 898-903.
9. Fujimura O., Kuo C., Smith B. A. et al. Pre-excited RR intervals during atrial fibrillation in the Wolf-Parkinson-White syndrome, influence of the atrioventricular node refractory period. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1991. - Vol. 18. - P. 172-176.

Abstract

We have studied 43 patients aged 15 to 18 with ventricular pre-excitation through the Kent bundle. A complex examination included ECG, echocardiography, Holter monitoring, transesophageal stimulation, and transesophageal ECG. The phenomenon of WPW was noted in 20 persons, WPW syndrome in 23. We have shown the influence of vegetative nervous system on the AV-conduction and an extra conducting pathway. A constant and transitory variant of ventricular pre-excitation was noted in the absence of high vagus tone. A hidden variant of pre-excitation is related to a significant vagus influence. In adolescents prone to high sympathetic tone ventricular pre-excitation through the Kent bundle is manifested as the WPW syndrome whereas the WPW phenomenon is observed with the nervous system inclined to a more pronounced vagal tone. Transesophageal stimulation with atropin is indicated for adolescents to assess the nature of pre-excitation through the Kent bundle adequately and reveal arrhythmias.

Поступила 07/09-2000

* * *

СТРУКТУРНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Искендеров Б.Г., Рахматуллов Ф.К.

Кафедра терапии №1 Пензенского института усовершенствования врачей

Резюме

Изучен характер структурных и электрофизиологических изменений сердца при различных вариантах пароксизмальной мерцательной аритмии (ПМА) для определения предвестников возникновения и рецидива аритмии. Обследованы 438 больных с ПМА, из которых у 68 диагностирована впервые возникшая, у 92 - редкая и у 278 - частая ПМА. У всех больных проводились эхокардиография, чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца и холтеровское мониторирование ЭКГ. Выявлено достоверное и закономерное увеличение размеров левого предсердия, предсердно-желудочкового отношения, а также уменьшение частотного порога индуцирования аритмии, эффективного рефрактерного периода левого предсердия, увеличение времени индуцированного пароксизма и максимально-го предсердного ответа по сравнению с контрольной группой и по мере прогрессирования ПМА. Независимо от тяжести ПМА установлена высокая корреляционная связь между размерами левого предсердия и электрофизиологическими параметрами сердца, характеризующими аритмогенную «готовность» предсердий, что позволяет судить о провоцирующей роли дилатации левого предсердия.

Ключевые слова: пароксизмальная мерцательная аритмия, чреспищеводное электрофизиологическое исследование, эхокардиография.

Мерцательная аритмия является самой распространенной формой тахисистолий и среди нарушений сердечного ритма, по частоте выявляемости, занимает второе место после экстрасистолии [2, 14]. В клиниках США данная аритмия диагностируется у трети больных, госпитализированных по поводу аритмий сердца [10]. Известно, что при мерцательной аритмии состояние кардиогемодинамики и аритмогенез тесно связаны. Так, в ряде случаев сердечной недостаточности, тахикардия играет компенсаторную роль, снижая диастолическое наполнение желудочков на 20-25%, благодаря потере гемодинамического вклада систолы предсердий [6, 11]. При этом, несмотря на закономерное уменьшение ударного объема крови, за счет умеренного учащения ЧСС, минутный объем крови практически не снижается. С другой стороны, высокая частота мерцательной тахикардии нередко сама инициирует развитие сердечной недостаточности, снижение коронарной и церебральной перфузии [13].

Исследователи давно обратили внимание на частое сочетание увеличения размера предсердий и пароксизмальной мерцательной аритмии (ПМА). Высказывалось даже мнение о провоцирующей роли дилатации ЛП при данной аритмии [12, 17]. Но в последние годы появились сообщения разных авторов, свидетельствующие об отсутствии тесной корреляции между передне-задним размером ЛП, но-зологическим диагнозом и эффективностью купирующей антиаритмической терапии [2, 11].

В известных работах проводилось отдельно исследование внутрисердечной гемодинамики с выделением структурных изменений сердца как предикторов хронизации мерцательной аритмии [3, 6]. Также подробно изучены электрофизиологические предвестники развития ПМА и критерии эффективности купирующей антиаритмической терапии [6, 7]. Однако сравнительный анализ структурных и электрофизиологических показателей при ПМА прове-

ден недостаточно. Поэтому важно изучить взаимосвязь между структурными изменениями сердца и электрофизиологическими предикторами ПМА для эффективной профилактики и улучшения прогноза.

Целью настоящей работы явилось изучение характера структурных и электрофизиологических изменений сердца при пароксизмальной форме мерцательной аритмии для определения прогноза и тактики лечения.

Материал и методы

Нами обследованы 438 больных (192 мужчины и 246 женщин) с ПМА в возрасте от 21 года до 62 лет (средний возраст $54,3 \pm 2,8$ года). Из них у 307 больных диагностирована ИБС со стабильной стенокардией напряжения II - III функционального класса, у 37 - постмиокардитический кардиосклероз, у 18 - диффузный токсический зоб. В то же время, у 78 больных (17,8%) с ПМА какой-либо органической патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено (идиопатическая форма).

В зависимости от частоты ПМА больные были разделены на 3 группы. У 68 больных диагностирована впервые возникшая ПМА, у 92 - редкая ПМА (частота пароксизмов 1-3 раза в год) и у 278 - частая ПМА (пароксизмы еженедельно и/или ежедневно). У 80,8% больных имела место тахисистолическая форма ПМА.

Из 438 больных у 409 продолжительность пароксизма не превышала 14 суток, а у 29 отмечено затяжное течение мерцания предсердий (от 15 до 30 суток). Контрольную группу составили 30 человек без нарушений сердечного ритма и патологии сердечно - сосудистой системы.

Помимо общеклинического обследования больных, использовали регистрацию обычной ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ) сердца и суточное мониторирование ЭКГ.

ЭхоКГ проводили по общепринятой методике [5] на

аппарате Sonos-100 («Hewlett-Packard», США) при синусовом ритме. Анализировали сдвиги (в процентах от исходных данных - D%) средних из 4-5 расчетов показателей эхокардиограмм: конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО, КСО) левого желудочка и их индексы, фракция выброса (ФВ), ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), передне-задний размер ЛП, предсердно-желудочковое отношение (ПЖО), вычисляемое путем деления размера ЛП на конечный диастолический размер левого желудочка.

ЧПЭФИ применяли после информированного согласия больных, через 2 сут. (при применении кордарона через 30 сут) после отмены антиаритмических средств. Протокол исследования включал: программированную стимуляцию предсердий с нанесением от 1 до 4 экстростимулов при базисном сердечном ритме 100 имп/мин; учащающую стимуляцию до развития периодики Венкебаха-Самойлова и плавно нарастающую стимуляцию до максимального предсердного ответа (МПО). ЧПЭФИ проводили с помощью наружных электрокардиостимуляторов ЭКСП-Д, ЭКСК-04 и UHS-20 («Biotronic», Германия) по общепринятой методике [4]. Определяли время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и его скорректированное значение (КВВФСУ), эффективный рефрактерный период ЛП (ЭРП_{ЛП}).

Для оценки электрической нестабильности предсердий, а также эффективности антиаритмической терапии нами предложены следующие показатели [7]: частотный порог индуцирования аритмии (ЧПИА) - частота электрических стимулов, при которой возникала аритмия, и время индуцированного пароксизма (ВИП), который считали устойчивым при его длительности более 30 сек.

Для диагностики изолированной гипертрофии левого и правого предсердия на обычной ЭКГ во II отведении вычисляли индекс Макруза.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили для идентификации вида аритмии, в том числе - наличия синдрома слабости синусового узла, используя систему Custo-Mega («Custo-Med», Германия).

Кроме того, при впервые возникшей и редкой ПМА, в течение трех лет следили за естественным течением аритмии, повторяя ЭхоКГ и ЧПЭФИ.

Количественную обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики, определяя t - коэффициент Стьюдента, и с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ кардиогемодинамических показателей в изучаемых группах больных выявил некоторые тенденции к структурным изменениям сердца, в зависимости от тяжести клинического течения, в первую очередь - от частоты ПМА (табл.). При этом степень достоверности отдельных показателей между контрольной группой и группами больных с ПМА резко отличалась.

Так, передне-задний размер ЛП уже в группе больных с впервые возникшей ПМА оказался достоверно больше, чем в контрольной группе (в среднем на 9,7%; $p < 0,01$). Кроме того, по мере учащения частоты пароксизмов арит-

Таблица

Сравнение эхокардиографических и электрофизиологических показателей сердца у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группы больных с ПМА		
		Впервые возникшая (n=68)	Редкая (n=92)	Частая (n=278)
P (мс)	96,5±1,2	101,9±2,7	105,8±2,1**	109,0±1,1**
Индекс Макруза	1,5±0,08	1,8±0,12*	2,0±0,2**	2,3±0,18***
ВВФСУ (мс)	1100,0±33,6	1131,9±35,5	1145,7±22,9	1362,0±71,4*
КВВФСУ (мс)	297,5±20,7	304,1±22,9	324,7±20,1	518,9±70,2*
МПО (имп/мин)	262,2±12,8	280,0±10,8	308,3±11,5*	310,2±10,2**
ЭРП _{ЛП} (мс)	240,5±5,3	232,8±5,8	226,7±3,1*	217,4±2,6**
ЧПИА (имп/мин)	1112,5±86,4	833,0±95,5*	900,2±36,6***	325,4±57,3***
ЧСС (уд/мин)	75,6±1,2	72,5±1,1	76,0±1,4	71,3±0,9*
КДО (мл)	103,3±3,8	108,6±2,6	118,5±3,2	120,7±2,2
Индекс КДО (мл/м ²)	60,1±1,8	64,8±2,3	71,2±2,5***	73,5±2,1***
КСО (мл)	39,7±2,1	41,6±1,9	50,3±2,1	60,4±2,3
Индекс КСО (мл/м ²)	22,4±1,2	24,7±1,5	25,9±1,0*	26,5±1,1*
ЛП (мм)	28,8±0,7	31,9±1,1**	32,3±1,0**	43,2±1,2***
Индекс ЛП (мм/м ²)	17,1±0,8	18,8±1,2*	19,4±1,3**	25,3±1,8***
ПЖО	0,56±0,02	0,58±0,04*	0,65±0,03**	0,7±0,02***
УИ, мл/м ²	42,6±1,2	41,5±1,1	38,4±0,9*	32,7±1,2***
СИ, л/мин/м ²	3,25±0,13	3,03±0,08	2,93±0,06*	2,32±0,09***
ФВ (%)	66,9±1,6	61,1±1,2	58,5±2,8*	50,6±3,1***
ВИП (час)	0,21±0,032	0,63±0,075	2,42±0,84**	8,62±2,31***

Примечание: звездочками обозначена достоверность различий (p) показателей по сравнению с контрольной группой. Одна звездочка - $p < 0,05$, две - $p < 0,01$ и три - $p < 0,001$.

мии мы отметили закономерное увеличение размера ЛП. Если различие величин данного показателя между группами больных с впервые возникшей и редкой ПМА было недостоверным, то между этими группами и группой больных с частой ПМА выявлено высокодостоверное различие (в среднем на 35,4 и 33,8%, соответственно; $p < 0,001$).

Анализ индекса Макруза (более 1,6) свидетельствовал о преимущественной гипертрофии и дилатации ЛП у больных всех изучаемых групп, он также закономерно увеличивался по мере прогрессивного учащения ПМА. Но степень его различия в группах с впервые возникшей и редкой ПМА, по сравнению с контрольной группой, более значительна (на 20,0 и 33,3% соответственно), чем размера ЛП. Однако в группе больных с частой ПМА степень различия индекса Макруза и размера ЛП, по сравнению с контрольной группой, практически не отличается (в среднем на 53,3 и 50,0%, соответственно; $p > 0,05$).

Еще одним показателем, характеризующим структурную перестройку ЛП и его роль в генезе ПМА, является предсердно-желудочковое отношение (ПЖО). Необходимо отметить, что только в группах больных с редкой и частой ПМА величина ПЖО превышала нормальную величину, равную 0,6. Учитывая незначительное увеличение показателя КДО левого желудочка в группах с редкой и частой ПМА (118,5±3,2 и 120,7±2,2 мл, соответ-

ственно; $p > 0,05$), повышение ПЖО можно объяснить преобладающим расширением ЛП. Это косвенно отражает диастолическую дисфункцию левого желудочка и свидетельствует о связи дилатации ЛП с прогрессированием редких пароксизмов аритмии в частые.

При сравнительном изучении показателей ФВ и СИ в контрольной группе и в группах с впервые возникшей и редкой ПМА, достоверного различия нами не выявлено. Следовательно, увеличение ЛП, при сохранении удовлетворительной насосной функции сердца, свидетельствует о том, что дилатация ЛП не является следствием сердечной декомпенсации.

Серьезные изменения внутрисердечной и системной гемодинамики наблюдаются у больных с частой ПМА. При этом СИ и ФВ, по сравнению с группой больных, страдающих редкой ПМА, достоверно снижаются (в среднем на 26,3 и 15,6%, соответственно). Важно отметить, что у больных с частой ПМА в неодинаковой степени проявлялись признаки хронической сердечной недостаточности, а у некоторых больных, несмотря даже на еженедельные пароксизмы, отсутствовали признаки декомпенсации сердечной деятельности.

Одновременно проведенное ЧПЭФИ сердца в указанных группах показало прогрессивное ухудшение функции синусового узла (ВВФСУ, КВВФСУ), по мере усугубления тяжести и учащения пароксизмов аритмии. Особенно у больных с частой ПМА отмечено высокодостоверное увеличение КВВФСУ: по сравнению с группой больных с редкой ПМА оно выросло, в среднем, на 59,8% ($p < 0,001$).

Поскольку изначально больные с ПМА и сопутствующей депрессией синусового узла в исследование не включались, полученные данные о сохранности функции основного водителя ритма позволили исключить роль экстракардиальных вегетативных влияний в индуцировании и прогрессировании ПМА.

Одним из основных признаков электрической нестабильности предсердий является изменение эффективного рефрактерного периода (ЭРП). Начиная с группы больных с впервые возникшей ПМА, наблюдалось прогрессивное укорочение ЭРП_{лп}. При уменьшении величины ЭРП_{лп} ниже критической (менее 220 мс) происходили существенные качественные изменения, определяющие неблагоприятный прогноз и резкое снижение чувствительности к антиаритмической терапии. Величина ЭРП_{лп} в группах с впервые возникшей и редкой ПМА достоверно не отличалась ($232,8 \pm 5,8$ и $226,7 \pm 3,1$ мс, соответственно; $p > 0,05$). Изменения МПО, определяемого в режиме плавного нарастающей частой чреспищеводной электростимуляции (ЧПЭС), совпадали с закономерными изменениями ЭРП_{лп} в соответствующих группах, но только в обратном порядке. Так, величина МПО, по сравнению с контрольной группой, увеличивается достоверно и прогрессивно во всех группах больных с ПМА.

Таким образом, сдвиги показателей ЭРП_{лп} и МПО свидетельствуют об аритмогенной «готовности» предсердий, которая подтверждается результатами индуцирования ПМА с помощью ЧПЭС.

У больных с впервые возникшей и редкой ПМА, как и в контрольной группе, пароксизм идентичной спонтанной аритмии был индуцирован только в режиме сверхчастой ЧПЭС. Хотя величина ЧПИА, при впервые возникшей и редкой ПМА, была достоверно меньше, чем в контрольной группе (в среднем на 25,1 и 19,0%, соответственно; $p < 0,01$). В этих группах ВИП также оказалось достоверно больше, чем в контрольной группе.

У больных с частой ПМА, по сравнению с группой больных с редкой ПМА, величина ЧПИА была резко снижена, а ВИП, наоборот, увеличена (почти в 3-3,5 раза). При частой ПМА аритмию удалось индуцировать не только в режиме сверхчастой стимуляции предсердий, но и у 18 больных (6,5%) в режиме «залповой» стимуляции, с 3-4 экстростимулами, то есть в менее «агрессивном» режиме. Это свидетельствует о высокой уязвимости предсердий в отношении провоцируемости ПМА и механизма аритмогенеза типа «re-entry».

Необходимо отметить, что у 63 больных (22,7%) с частой ПМА во время ЧПЭС, устойчивый пароксизм аритмии не удалось индуцировать. При этом, электрофизиологические показатели, за исключением удлинения времени внутрисердечного проведения, практически не отличались от таковых у больных контрольной группы.

В данном случае возможным механизмом возникновения и рецидива ПМА является эктопический (триггерный) автоматизм. Это подтверждается тем, что у 57 больных аритмия имела непрерывно-рецидивирующий характер, с эпизодами «разогрева и охлаждения» аритмии, а также у 6 больных первый ЭКГ-комплекс после частой и сверхчастой ЧПЭС был синусовым с последующим рецидивом ПМА.

При сопоставлении структурных и электрофизиологических показателей в разных группах больных с ПМА, нами выявлена обратная корреляционная связь между размером ЛП и ЧПИА (r_1), а также между размером ЛП и ЭРП_{лп} (r_2). Достоверность различия степени корреляционной связи между группой больных с впервые возникшей ПМА ($r_1 = -0,78$; $p < 0,01$ и $r_2 = -0,67$; $p < 0,01$, соответственно) и контрольной группой подтверждает предикторную роль увеличения ЛП и укорочения ЭРП_{лп} в возникновении ПМА. Однако, в отношении группы больных с частой ПМА, несмотря на тесную корреляцию, судить об определяющей (первичной) роли дилатации ЛП невозможно, поскольку при этом часто имеют место признаки систолической дисфункции и выраженной сердечной недостаточности, о чем свидетельствуют данные эхокардиографии. В то же время, у 83 больных (29,9%) с частой ПМА величины ФВ, СИ, КДО и КСО существенно не отличались от таковых у больных с впервые возникшей и редкой ПМА. Для них были характерны преимущественно нормосистолическая форма ПМА и непродолжительность эпизода аритмии. Следовательно, больные с частой ПМА могут составлять разнородную группу по кардиогемодинамическому и электрофизиологическому профилю.

При идиопатической мерцательной аритмии в основном диагностировалась впервые возникшая (31 больной) и редкая ПМА (47 больных). Важно отметить, что показа-

тели эхокардиограммы, в том числе размер ЛП ($29,0 \pm 0,9$ мм), а также электрофизиологические характеристики ПМА (ЭРП_{лп}, ЧПИА, МПО, ВИП) у них имели такие же значения, как и при ПМА органической природы.

С.С. Барац с соавт. [1] при многолетнем диспансерном наблюдении за больными с ПМА первоначально неясной этиологии (идиопатическая ПМА) показали, что у 69 % из них в ближайшие годы манифестирует различная патология сердечно-сосудистой системы. Эти данные свидетельствуют о том, что так называемая идиопатическая ПМА, возникая в дебюте заболевания, на долгое время может оставаться единственным клиническим проявлением заболевания сердца.

Для оценки морфо-функциональных взаимоотношений у больных с ПМА мы следили за естественным течением данной аритмии, динамикой кардиогемодинамических и электрофизиологических показателей в течение 3 лет. У 6 больных (8,8%) с впервые возникшей ПМА выявлено учащение пароксизмов аритмии от 3 до 6 раз в год, у 22 больных (23,9%) - трансформация редкой ПМА в частую. В группе больных с первоначально частой ПМА у 73 (26,3%) развилась постоянная форма аритмии и у 35 (12,6%) выявлено подавление функции синусового узла (синдром «брадикардии-тахикардии»). Важно отметить, что динамика аритмогенеза в различных группах тесно коррелировала со структурными изменениями сердца, характерными для соответствующей группы больных с ПМА.

При оценке размеров ЛП основное внимание авторы уделяют взаимоотношению между ним и вероятностью хронизации ПМА, развития тромбоэмболических осложнений, а также эффективностью купирующей антиаритмической терапии, включая электроимпульсную. Размеры увеличенного ЛП (атриомегалия), приводимые многими авторами, превышают 40-50 мм [8, 9, 16]. В то же время, данные многочисленных авторов о предикторной (иницирующей) роли дилатации ЛП в возникновении ПМА противоречивы.

Более доказательной клинической моделью зависимости развития ПМА от дилатации ЛП является исследование динамики его размера у больных с разными режимами постоянной электрокардиостимуляции, проведенное С.Р. Lau и соавт. [15]. Ими установлено, что при «R-запрещающей» стимуляции желудочков (VVI) по сравнению с предсердной (AAI) и секвенциальной предсердно-желудочковой стимуляцией (DDD) размер ЛП достоверно растет и частота возникновения ПМА увеличивается.

Существуют и другие клинические ситуации (острая митральная недостаточность с выраженной регургитацией, гипертонический криз и острая тромбоэмболия легочной артерии, с резким повышением внутрипредсердного давления и т.д.), при которых дилатация ЛП играет веду-

щую роль в развитии ПМА. Несмотря на то, что некоторыми авторами предлагаются различные «пороговые» величины ЛП, разная частота возникновения ПМА у больных со значительным увеличением ЛП, вероятно, объясняется наличием других факторов, которые участвуют в реализации электрической нестабильности («аритмогенной готовности») предсердий.

Важная роль структурных изменений сердца как предикторов развития ПМА и ее хронизации, подтверждается данными о попытках устранить признаки ремоделирования сердца лекарственными средствами. Так, С.Г. Канорский с соавт. [3], по результатам двухлетнего лечения больных с ПМА комбинацией антиаритмических препаратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальция, показали значение регрессии структурных изменений сердца, в том числе уменьшение размеров ЛП, в улучшении прогноза жизни и повышении эффективности антиаритмической терапии.

Таким образом, при комплексном изучении структурных и электрофизиологических характеристик сердца у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией, мы обнаружили закономерные тенденции, по мере прогрессирования клинического течения аритмии. Нами также выявлены структурно-функциональные предикторы возникновения пароксизмов мерцательной аритмии и ее хронизации.

Выводы

1. Размеры левого предсердия у больных с впервые возникшей пароксизмальной мерцательной аритмией достоверно увеличены по сравнению с контрольной группой. По мере увеличения длительности существования мерцательной аритмии закономерно увеличиваются размер левого предсердия и предсердно-желудочковое отношение. Больные с частой пароксизмальной мерцательной аритмией по электрофизиологической и кардиогемодинамической характеристике существенно отличаются от пациентов с редкими пароксизмами, что обуславливает различие в прогнозе и темпах хронизации аритмии.
2. Электрофизиологическими предикторами возникновения пароксизмов мерцательной аритмии и ее хронизации являются уменьшение частотного порога индуцирования аритмии, укорочение эффективного рефрактерного периода левого предсердия, а также увеличение максимального предсердного ответа и времени индуцированного пароксизма. Между частотным порогом индуцирования аритмии, эффективным рефрактерным периодом и размером левого предсердия при различных вариантах течения пароксизмальной мерцательной аритмии выявлена высокодостоверная обратная корреляционная связь.

Литература

1. Барац С.С., Зильберман Ф.А. Многолетнее диспансерное наблюдение за больными с пароксизмальной мерцательной аритмией с первоначально неясной этиологией. //Вестник аритмологии. - 1994. - №3. - С. 51-53.
2. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В., Тюлькина Е.Е.

Мерцательная аритмия (Стратегия и тактика лечения на пороге XXI века). - Санкт - Петербург. - Ижевск. - Москва, 1998.

3. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Федоров А.В. Динамика ремоделирования левых отделов сердца у больных, получивших эффективное противорецидивное лечение пароксизмальной фиб-

- риляции предсердий. //Кардиология. - 1998. - №2. - С. 37-42.
4. Киркутис А.А., Римша Э.Д., Нявяраускас Ю.В. Методика применения чреспищеводной электростимуляции сердца. - Каунас, 1990.
 5. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. Клиническая ультразвуковая диагностика. Руководство для врачей. - М., 1987, Т. 2.
 6. Недоступ А.В. Мерцательная аритмия (Современные аспекты патогенеза, клиники, лечения, прогноз). Дисс д-ра мед. наук. - М., 1988. - 427с.
 7. Рахматуллов Ф.К. Современные аспекты в диагностике и лечении наджелудочковых тахикардий. Дисс д-ра мед. наук. - Самара, 1999. - 324с.
 8. Якубович И.И. Связь между увеличением размеров левого и (или) правого предсердий и возникновением пароксизмов фибрилляции (трепетания) предсердий (клинико-эхокардиографическое исследование). Дисс канд. мед. наук. - СПб, 1994. - 129с.
 9. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. // Circulation. - 1995. - Vol. 92. - P. 835-841.
 10. Bialy D., Lehmann M.H., Schumacher D.N., Steinman R.T., Meissner M.D. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation (abstract). //J. Amer. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 41A.
 11. Crijns H.J.G., Van Den Berg M.P., Van Gelder, et al. Management of atrial fibrillation in the setting of heart failure. //Eur. Heart J. - 1997. - Vol. 18, Suppl. C. - P. 45-49.
 12. Flaker G.G., Fletcher K.A., Rothbart R.M. et al. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. //Amer. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 76. - P. 355-358.
 13. Grogan M., Smith H.C., Gersh B.J., Wood D.L. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. //Amer. J. Cardiol. - 1992. - Vol. 69. - P. 1570-1573.
 14. Kalman J.M., Tonkin A.M. Atrial fibrillation: epidemiology and the risk and prevention of stroke. //Pacing Clin. Electrophysiol. - 1992. - Vol. 15. - P. 1332-1346.
 15. Lau C.P., Leung W.H., Wong C.K., Chend C.H. Haemodynamics of induced atrial fibrillation: a comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. //Eur. Heart J. - 1990. - Vol. 11. - P. 219-224.
 16. Rostango C., Olivo G., Comegli M. et al. Left atrial size changes in patients with paroxysmal lone atrial fibrillation. An echocardiographic follow-up. //Angiology. - 1996. - Vol. 47. - P. 797-801.
 17. Vaziri S.M., Larson M.G., Lauer M.S. et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. //Hypertension. - 1995. - Vol. 25. - P. 1155-1160.

Abstract

We have studied the nature of structural and electrophysiological changes in the heart in various forms of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) to determine predictors of an onset and relapse. We have studied 438 patients with PAF, including 68 with the first paroxysm, 92 with rare and 278 with frequent PAF. All patients underwent echocardiography, transesophageal electrophysiology study and Holter monitoring. We have revealed a reliable and appropriate increase in left atrium size, atrium/ventricle ratio, and also decreased frequency threshold of arrhythmia induction, left atrium effective refractory period, increased duration of an induced paroxysm and maximal atrial response compared to the control group and as PAF progresses. Regardless of PAF severity a high correlation was established between left atrium size and electrophysiological parameters characterizing atrial arrhythmogenic "readiness", which underlines the provoking role of left atrium dilation.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation, transesophageal electrophysiology study, echocardiography.

Поступила 07/01-2001

* * *

ВЫСОКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Бокерия Л.А., Плахова В.В., Иваницкий А.В., Горбачевский С.В.

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Российской АМН, Москва

Резюме

Высокая легочная гипертензия (ВЛГ) определяет инвалидизацию, низкое качество жизни и служит причиной фатальных исходов.

Цель исследования. Методом эхокардиографии оценить морфо-функциональное состояние миокарда желудочков и критерии, определяющие прогноз клинического течения заболевания.

Материал и методы. В НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН за период с 1999-2000гг. с помощью эхокардиографии обследовано 40 пациентов с ВЛГ в возрасте от 3 до 56 лет, которые были подразделены на следующие группы: 1) больные с врожденным пороком сердца (ВПС) и синдромом Эйзенменгера (22); 2) больные с прогрессирующей ЛГ после коррекции порока (7); 3) больные с первичной легочной гипертензией (ПЛГ) (11). С помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали: показатели систолической функции (СФ) желудочков- фракцию выброса (ФВПЖ, ФВЛЖ), фракционное изменение площади правого желудочка (ФИППЖ), сердечный индекс большого круга кровообращения (СИБКК); диастолическую функцию (ДФ) желудочков; индекс эксцентричности левого желудочка (ИЭЛЖ), отражающий геометрию МЖП; степень гипертрофии миокарда правого желудочка; конечно-диастолическую площадь ПЖ (КДППЖ), показатели гемодинамики МКК.

Результаты. У больных с прогрессирующей ЛГ после коррекции ВПС и ПЛГ выявляется дисфункция ПЖ и снижение СИБКК, что определяет тяжелое клиническое течение заболевания. В группе пациентов ИУФК NYHA отмечается выраженное снижение СФПЖ, нарушение ДФПЖ по «рестриктивному» типу и снижение СИБКК. У больных с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и синдромом Эйзенменгера, несмотря на значительную дилатацию правых полостей сердца, выраженное снижение СФПЖ, снижение СИБКК, не отмечено ДФПЖ по «рестриктивному» типу (конечно-диастолическое давление в ПЖ и ПП не повышено). Это дает основание полагать, что наличие дефекта нивелирует ПЖ недостаточность, что определяет длительный благоприятный прогноз. Характерным для больных с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытым артериальным протоком (ОАП) и синдромом Эйзенменгера является, в большинстве случаев, сохранная СФ желудочков, наличие их гипертрофии и нормальные показатели СИБКК. Тяжелое клиническое течение обусловлено значительной гипоксемией, что играет немаловажную роль в поражении миокарда правого и/или левого желудочка.

Прогрессирующая легочная гипертензия приводит к инвалидизации пациентов, низкому качеству жизни и может стать причиной фатальных исходов.

В НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева наблюдаются три группы больных с высокой легочной гипертензией (ВЛГ):

1. с синдромом Эйзенменгера,
2. с прогрессирующей ЛГ после коррекции ВПС и
3. первичной легочной гипертензией

Прогноз клинического течения и выживаемость больных с хронической высокой легочной гипертензией (ВЛГ) определяется морфо-функциональным состоянием миокарда желудочков, которое можно оценить с помощью эхокардиографии.

ВЛГ приводит к значительной гипертрофии и дилатации правых полостей сердца в результате длительной перегрузки давлением и объемом при наличии ВПС [10] и, главным образом, давлением при первичной легочной гипертензии (ПЛГ) [11].

Выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера и ПЛГ- кандидатов на трансплантацию легких, различна и составляет для больных с синдромом Эйзенменгера 1 год (97%), 2 года (89%), 3 года (77%); при ПЛГ- 77%, 69% и 35%, соответственно [12].

Первичная легочная гипертензия- прогрессирующее заболевание, как правило, с летальным исходом в течение 4 лет после появления первых симптомов [13]. Основной причиной гибели больных с ПЛГ является правожелудочковая недостаточность [11].

Хроническая перегрузка правого желудочка давлением изменяет систолическую и диастолическую функции левого желудочка [16]. Большое количество клинических и экспериментальных работ посвящено нарушению движения межжелудочковой перегородки (МЖП) при перегрузке ПЖ давлением [16], изменению геометрии [17] и систолической функции левого желудочка [18].

С помощью метода эхокардиографии можно оценить показатели гемодинамики малого круга кровообращения (МКК), систолическую, диастолическую функцию желудочков и выявить морфологические изменения внутрисердечных структур у больных с ВЛГ, что позволит правильно прогнозировать клиническое течение заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с ВЛГ в возрасте от 3 до 56 лет. Среди них лиц мужского пола- 20 (51%) и лиц женского пола- 19 (49%):

В группу с синдромом Эйзенменгера вошли 21 больной со следующими ВПС: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) - 15 пациентов, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) - 4 и с открытым артериальным протоком (ОАП) - 3. Вторую группу с прогрессирующей ЛГ после коррекции ВПС (ДМЖП, ОАП) составили 7 пациентов. В группе с первичной легочной гипертензией (ПЛГ) наблюдалось 11 больных.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате "Sonos- 2500" (фирма "Hewlett- Packard" США) с использованием двумерной эхокардиографии, импульсного, постоянно- волнового доплера и цветного доплеровского картирования с помощью датчиков 2,5, 3,5 и 5 МГц.

1. Показатели систолической функции желудочков (СФ).

✓ Фракция выброса правого и левого желудочков (ФВПЖ, ФВЛЖ) вычислялась по формуле "площадь- длина" из апикальной четырехкамерной позиции [1].

✓ Конечно-диастолическая площадь правого желудочка (КДП ПЖ). Исследование проводили из стандартной апикальной четырехкамерной позиции. Этот показатель наиболее достоверно отражает степень дилатации правого желудочка [2].

✓ Фракционное изменение площади правого желудочка (ФИППЖ) рассчитывали на основе данных площади правого желудочка в конце диастолы (КДП) и в конце систолы (КСП) по формуле [2]:

$$\text{ФИППЖ} = 100 \text{ г (КДП- КСП)} / \text{КДП}$$

Показатель систолической функции правого желудочка хорошо коррелирует с фракцией выброса, измеренной с помощью радионуклидной ангиографии [2].

✓ Минутный объем большого круга кровообращения (CO- cardiac output) вычислялся с использованием интеграла линейной скорости (VTI), площади поперечного сечения сосуда (CSA) и ЧСС (HR) по формуле [3]:

$\text{CO} = \text{HR} \text{ г CSA} \text{ г VTI}$, где $\text{CSA} = \pi D^2 / 4$, D- диаметр сечения сосуда, VTI= Vmean г ET, Vmean- средняя скорость кровотока, ET- время выброса.

Все полученные объемные показатели соотносили к площади поверхности тела (СИ БКК).

2. Индекс эксцентричности, отражающий степень нарушения движения МЖП и деформации ЛЖ, определяли как отношение передне- заднего размера ЛЖ к перегородочно- латеральному в проекции короткой оси на уровне папиллярных мышц в конце диастолы по методу Ryan [4].

3. Диастолическая функция желудочков (ДФ) оценивалась по трансмитральному и транстрикуспидальному кровотоку в импульсном доплеровском режиме. Доплеровский контрольный объем устанавливали в приносящем тракте ЛЖ и ПЖ сразу над местом смыкания створок митрального и трикуспидального клапанов. Для оценки ДФ определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения желудочка (Ve), предсердной систолы (Va) и их соотношения (Ve/Va) [5].

4. Толщину передней и задней стенок правого желудочка (ТПСПЖ, ТЗСПЖ) в диастолу и систолу. ТЗСПЖ измеряли из парастернальной позиции короткой оси

ЛЖ, путем подбора индивидуальных проекций наилучшей визуализации задней стенки ПЖ и в проекции длинной оси приточной части ПЖ, а ТПСПЖ - из субкостального доступа [6].

5. Среднее давление в легочной артерии (Ср.ДЛА) рассчитывалось по формуле:

$$\text{Ср.ДЛА} = \text{Диаст.ДЛА} + (\text{Сист.ДЛА} - \text{Диаст.ДЛА}) / 3$$

Диастолическое давление в легочной артерии определялось по градиенту регургитации на легочной артерии. В режиме непрерывно- волнового доплера измерялся пиковый градиент регургитации на легочном клапане. Его принимали за диастолическое ДЛА. При этом не учитывали величину расчетного давления в правом предсердии (ПП).

Систолическое ДЛА вычислялось по градиенту регургитации на трикуспидальном клапане [7]:

Сист.давление в ПЖ=Градиент регургитации на ТК+Давление в ПП.

Из величины систолического давления в ПЖ вычитался градиент между ПЖ и ЛА для получения систолического давления в легочной артерии.

Для оценки давления в правом предсердии ориентировались на величину респираторного индекса нижней полой вены, предложенного Рері М. с соавт.[8].

В случае незначительной недостаточности трикуспидального клапана, наличия ДМЖП с перекрестным сбросом крови по цветному доплеровскому картированию, систолическое давление в ПЖ принимали равным системному; при преобладании право- левого сброса крови с помощью импульсного доплера определяли градиент давления между желудочками, суммируя его с систолическим АД.

В случае отсутствия ДМЖП, недостаточности на клапане легочной артерии и трикуспидальном клапане, среднее давление рассчитывали по формуле A. Kitabatake [9] в режиме импульсно- волнового доплера:

$$(\log_{10}(\text{MPAP})) = -2,8(\text{AcT}/\text{RVET}) + 2,4,$$

где AcT- время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, RVET- время выброса.

Результаты

При обследовании группы больных с синдромом Эйзенменгера были отмечены различные нарушения гемодинамики в зависимости от ВПС, вызвавшего ВЛГ. В связи с этим, группа больных с синдромом Эйзенменгера была подразделена на самостоятельные группы в зависимости от изначальной гемодинамики: 1- ВПС с систолической и объемной перегрузкой левого желудочка (ДМЖП, ОАП) и 2- с объемно-диастолической перегрузкой правого желудочка (ДМПП).

1. ВПС с исходно систолической и объемной перегрузкой левого желудочка.

Синдром Эйзенменгера, обусловленный наличием ДМЖП, ОАП.

Обследовано 18 пациентов в возрасте от 6 до 38 лет (ср. возраст 19 ± 7):

8 больных с большим (в среднем 2 см) синусным ДМЖП, 5 - с инфундибулярным подаортальным, 2 случая - с низким инфундибулярным дефектом (1 мм и 15 мм) (по классификации, разработанной в НЦ ССХ РАМН И.И. Бе-

ришвили и соавт., 1991, 1997) и 3 пациента с ОАП.

Характерным для этих больных является, в большинстве случаев, сохранная систолическая функция желудочков (ФВЛЖ $54\% \pm 7$, ФИППЖ $37\% \pm 8$) и наличие их гипертрофии.

Лишь в двух случаях были выявлены признаки поражения левого желудочка. В одном случае при большом ДМЖП отмечалась дилатация левого желудочка (шарообразная форма) с признаками фиброэластоза эндокарда. Другой пациент с ОАП имел аневризму МЖП (рис. 1, 2). В обоих случаях отмечено снижение систолической функции ЛЖ (ФВЛЖ менее 35%).

В целом по группе не было выявлено снижения сердечного индекса большого круга кровообращения (СИБКК), который составил, в среднем, $3,4 \text{ л/мин/м}^2$ и значительной дилатации ПЖ (КДППЖ $20 \text{ см}^2/\text{м}^2 \pm 3$) (табл.1). Не отмечалось снижения СИБКК даже у больных IV ФК по классификации NYHA (табл.3).

У всех пациентов отмечена выраженная гипоксемия (Sat.O2 $82\% \pm 10$) и более высокие значения среднего ДЛА ($80 \text{ мм.рт.ст.} \pm 8$) по сравнению с другими группами.

У больных с приточным, перимембранозным инфундибулярным ДМЖП и ОАП не определялось гемодинамически значимой деформации ЛЖ. Это свидетельствует об отсутствии прямой связи показателя индекса эксцентричности и среднего давления в легочной артерии в данном случае. В качестве свидетельства перегрузки ПЖ давлением отмечалось уплощение МЖП в систолу.

Только у двух больных с небольшим высоким отточным ДМЖП отмечалась деформация ЛЖ (индекс эксцентричности (ИЭ) составил 1,7 при среднем ДЛА 82 мм.рт.ст.).

Таким образом, клиническое течение заболевания и его прогрессирование, а, следовательно, и степень сердечной недостаточности (ФК) у больных с ДМЖП и ОАП определяется (табл. 3):

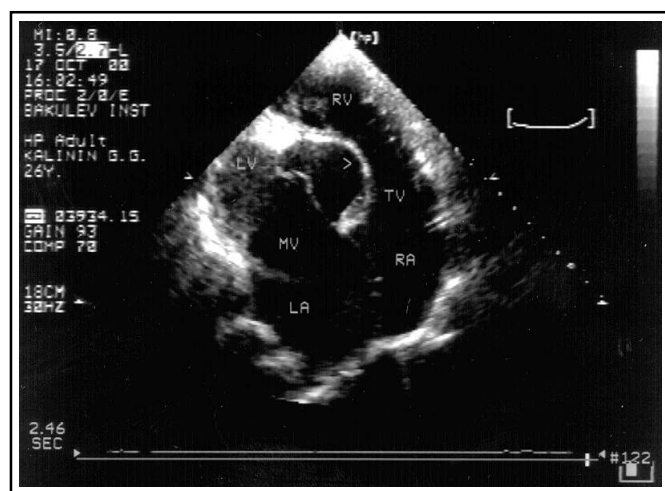


Рис. 1. Аневризма МЖП у больного с ОАП: апикальная четырехкамерная позиция. LV-левый желудочек, RV-правый желудочек, MV-митральный клапан, TV-трикуспидальный клапан, LA-левое предсердие, RA-правое предсердие, стрелкой указана аневризма МЖП.

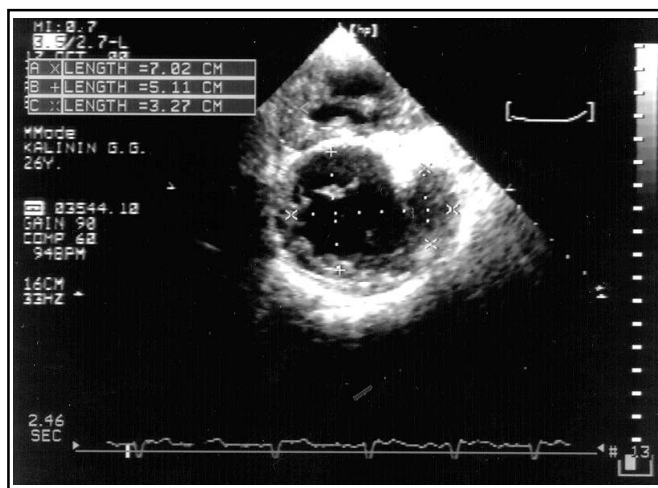


Рис. 2. Аневризма МЖП у больного с ОАП: парастеральная позиция короткой оси ЛЖ.

- ✓ средним давлением в легочной артерии;
 - ✓ показателями системного насыщения.
 - ✓ появлением признаков поражения левого желудочка (дилатация, фиброэластоз, снижение ФВЛЖ) и/или правого желудочка (снижение ФВПЖ и не всегда - дилатация ПЖ).
2. ВПС с исходно объемно-диастолической перегрузкой правого желудочка.

Синдром Эйзенменгера, обусловленный ДМПП.

В эту группу включены результаты исследования 4 больных (средний возраст составил $57 \text{ лет} \pm 5$; 3-жен. и 1-муж.).

У этих пациентов нарушения сердечной деятельности аналогичны таковым при прогрессирующей ЛГ после коррекции ВПС и при ПЛГ. Суть их заключается в: деформации ЛЖ, снижении СИБКК, отсутствии снижения ФВЛЖ при парадоксальном движении МЖП, а также в нарушении ДФЛЖ ($V_e/V_a < 1$) (табл. 1).

Специфичными признаками являются исходная дила-

Таблица 1

Показатели гемодинамики и морфо-функционального состояния миокарда в зависимости от причины, обуславливающей ВЛГ

	С-м Э.: ДМЖП (n=15) ОАП (n=3)	С-м Э. ДМПП (n=4)	П/о кор. ВПС (n=7)	ПЛГ (n=11)
Ср.ДЛА	80 ± 8	71 ± 10	72 ± 12	73 ± 13
ИЭ ЛЖ	$1,3 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,6$
КДППЖ	20 ± 3	25 ± 3	24 ± 9	24 ± 8
ФИППЖ	37 ± 8	34 ± 10	34 ± 12	31 ± 11
ФВЛЖ	54 ± 7	65 ± 3	58 ± 4	56 ± 5
СИБКК	$3,4 \pm 1$	$2,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 6$	$2,1 \pm 0,3$
ТЗСТЖ	$8,2 \pm 0,9$	$7,7 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,5$	$7,5 \pm 2$
Sat.O2	82 ± 10	86 ± 9	92 ± 2	90 ± 6

Примечание: n - количество больных

Таблица 2

Показатели морфо-функционального состояния миокарда у больных с прогрессирующей ЛГ после коррекции порока и ПЛГ в зависимости от ФК (NYHA)

	II- III ФК	IV ФК
Количество больных	ПЛГ (n=6); П/о кор ВПС (n=6)	ПЛГ (n=5) П/о кор ВПС (n=1)
КДППЖ	21±4 (18-24)	25±7** (24-46)
ФИППЖ	39±8 (28-56)	21±3,5** (18-26)
ФВПЖ	50±8 (40-63)	30±3,3 (18-33)
ДФПЖ	Ve/Va <1 (n=2) 1 < Ve/Va <2 (n=9)	Ve/Va <1 (n=1) Ve/Va >2 (n=4)
ИЭ	1,6±0,2 (1,1-1,9)	2,4±0,4** (1,8-3,0)
ДФЛЖ	Ve/Va <1 (n=4) 1 < Ve/Va <2 (n=7)	Ve/Va <1 (n=5)
ФВЛЖ	60±4 (55-68)	56±4 (52-60)
СИ	2,5±0,3 (2,2-3,0)	1,8±0,2** (1,8-2,1)
Ср.ДЛА	67±13 (60-80)	81±7 (70-90)
НТК	1+(n=5) 2+(n=3) 3+(n=2) 4+(n=1)	3-4(+)
Клинический симптом		перикардит (n=4), асцит (n=1)

Примечание: n- количество больных; ** - (p<0,01)

- ✓ дисфункция правого желудочка (ФВПЖ < 35%, ФИППЖ < 28%, нарушение ДФПЖ, особенно по типу Ve/Va > 2) (рис. 4);
- ✓ недостаточность трикуспидального клапана 3-4(+);
- ✓ выраженная деформация ЛЖ (ИЭ > 2) (рис. 5) и ДФЛЖ по типу Ve/Va < 1 (рис. 6);
- ✓ СИБKK < 2,1 л/мин/м²;
- ✓ наличие застойной сердечной недостаточности (выпот-

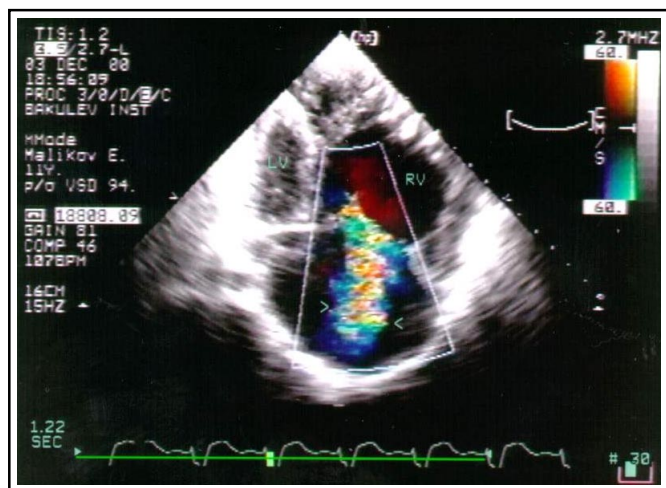


Рис. 3. Выраженная дилатация правых полостей, трикуспидальная недостаточность и деформированный ЛЖ у больного с резидуальной прогрессирующей ЛГ после пластики ДМЖП: апикальная четырехкамерная позиция.

тация ПЖ и более низкие показатели системного насыщения крови (Sat. 86% ± 9) за счет право- левого сброса крови на уровне ДМПП (табл.1).

Степень выраженности сердечной недостаточности (ФК) обусловлена хронической перегрузкой правого желудочка объемом, давлением и характеризуется снижением СИБKK и СФПЖ. Только одна пациентка (в возрасте 56 лет) была отнесена к IУФК. При эхокардиографии у нее отмечена выраженная дисфункция ПЖ (КДППЖ 29см²/м², ФВПЖ 28% и ФИППЖ- 22%, ДФПЖ по типу Ve/Va <1; деформация ЛЖ (ИЭ 2,5), СИБKK 2,1 л/мин/м², нарушение ДФЛЖ по типу Ve/Va < 1; Sat.O2 75% в покое.

Больные с интактной межжелудочковой и межпредсердной перегородкой.

3. Прогрессирующая легочная гипертензия после радикальной коррекции порока. 4. Первичная легочная гипертензия.

При обследовании пациентов с прогрессирующей ЛГ после коррекции порока и больных с ПЛГ были отмечены похожие нарушения сердечной деятельности, что позволило их выделить в общую группу (табл.1).

Средний возраст больных п/о коррекции ВПС составил 16 ± 7 (от 8 до 29 лет) у больных с ПЛГ 17±9 (от 3 до 33 лет).

Обе группы больных характеризовались значительной дисфункцией правого и левого желудочка (табл.1; рис. 3).

Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка для этих пациентов оказалось неспецифично (ФВЛЖ в ср. 58% ± 5, табл.1).

С другой стороны, факторы, определяющие тяжесть состояния больных и принадлежность к ФК приведены в табл. 2.

У больных IV ФК отмечены следующие ЭхоКГ значения, обуславливающие неблагоприятный прогноз клинического течения:

- ✓ значительное увеличение площади ПЖ (КДППЖ > 24см²/м²;

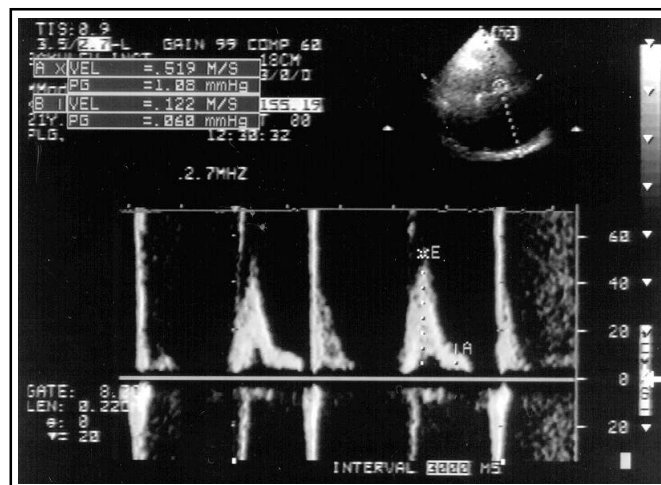


Рис. 4. «Рестриктивный» тип диастолической функции ПЖ у больного с ПЛГ.

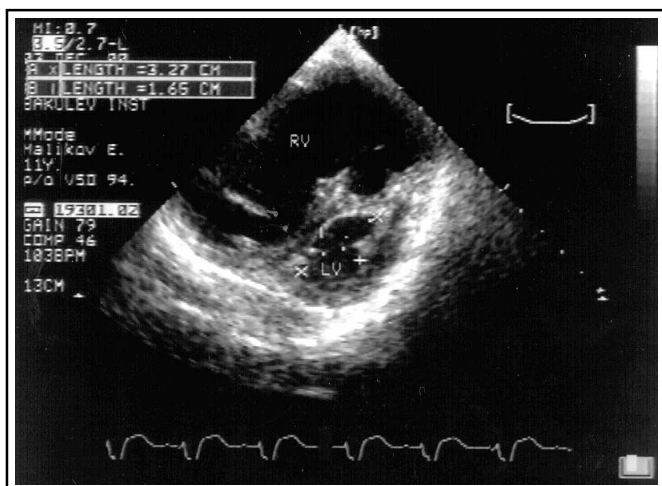


Рис. 5. Выраженная деформация ЛЖ дилатированным ПЖ (методика определения индекса эксцентриситеты).

ной перикардит [29], асцит).

К IV ФК были отнесены 4 больных с ПЛГ и один после пластики ДМЖП. У этих пациентов были выявлены идентичные нарушения, поэтому они были рассмотрены в одной группе (табл.2)

Клинический пример. Больному М. (11 лет) была выполнена пластика ДМЖП (с ЛГ III-A гемодинамической группы) в 1994 году. Несмотря на постоянный прием гипотензивной терапии после операции отмечалось прогрессирование ЛГ. При выполнении контрольной эхокардиографии выявлена значительная дилатация ПЖ (КДППЖ 40см²/м²), дисфункция правого желудочка (ФВПЖ 30%, ФИППЖ 22%, ДФПЖ по типу $V_e/V_a > 2$), ДФЛЖ по типу нарушения наполнения ($V_e/V_a < 1$), сердечный индекс 1,8 л/мин/м², индекс эксцентриситеты 2,7, выраженная трикуспидальная недостаточность, Sat.O₂ 93%, асцит. Больной погиб через 5 месяцев.

Приведенный пример демонстрирует комплекс взаимосвязанных признаков, обуславливающих крайне неблагоприятный прогноз, необратимое поражение миокарда правого желудочка.

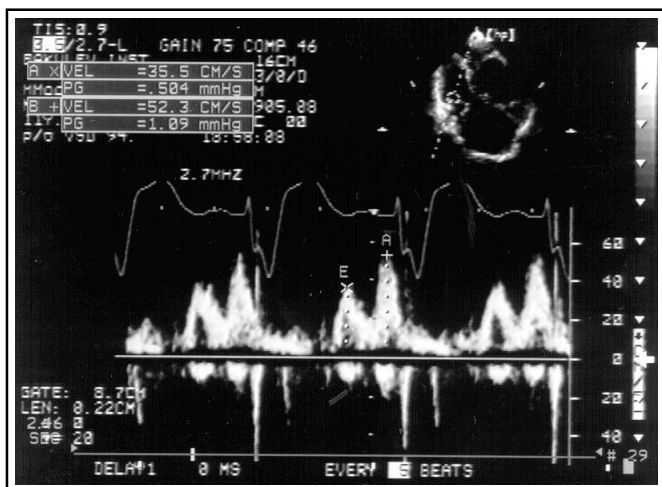


Рис. 6. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения расслабления.

Обсуждение

Тяжесть и прогноз клинического течения, а также летальный исход у больных с прогрессирующей ВЛГ, обусловлены выраженностью морфо-функциональных изменений миокарда правого и левого желудочков.

Степень дисфункции желудочков и показатели, определяющие прогноз клинического течения, неодинаковы в представленных группах пациентов с ВЛГ.

У больных с прогрессирующей ЛГ после устранения ВПС, первичной легочной гипертензией и дефектом межпредсердной перегородки отмечается значительная дилатация, дисфункция правого желудочка, а также деформация левого желудочка и снижение сердечного индекса.

Вовлечение в патологический процесс левого желудочка закономерно, в результате дискинеза межжелудочковой перегородки (МЖП). К факторам, инициирующим и способствующим нарушению функции левого желудочка относятся гипоксемия, деформация, гипертрофия и миокардиальный фиброз [23].

У больных с выраженной дилатацией ПЖ отмечается парадоксальное движение МЖП, которое играет важную роль в возникновении систолической дисфункции левого желудочка [19], нарушении процесса расслабления [20], диастолического наполнения [21] и представляет собой целостный процесс, определяющий систолическую и диастолическую функцию желудочка.

Несмотря на это, ФВЛЖ сохранена за счет гиперкинеза латеральной стенки. Механизм повышения фракции укорочения латерального сегмента левого желудочка до конца не ясен. Возможно, это связано с уменьшением латерального радиуса, обусловленного повышенным давле-

Таблица 3

Показатели морфо-функционального состояния миокарда у больных с синдромом Эйзенменгера, обусловленного ДМЖП и ОАП в зависимости от ФК (NYHA)

	II-III ФК	IV ФК
Количество больных	ДМЖП (n=12)	ДМЖП (n=3)
	ОАП (n=2)	ОАП (n=1)
ФВПЖ	51±7 (45-64)	45±11 (34-56)
ФИППЖ	39±7 (25-49)	32±12 (21-44)
КДППЖ	20±3 (16-25)	22±4 (18-28)
ФВЛЖ	55±3 (50-60)	48±10 (34-60)
СИ	3,5±1 (2,2-4,5)	2,8±0,8 (2,1-4)
СрДЛА	76±8 (65-88)	84±7** (75-92)
НТК	1+(n=6) 2+(n=3) 3+(n=2)	1+(n=1) 2+(n=2) 3+(n=1)
Sat.O ₂	86±5 (80-92)	75±14** (57-85)

Примечание: n- количество больных; ** - (p<0,01)

нием в правом желудочке.

СИБКК снижен в результате уменьшения притока крови в левые отделы сердца и деформации левого желудочка, что нарушает его диастолическое наполнение [21,28].

Систолическая и диастолическая функции отражают морфо-функциональное состояние миокарда правого желудочка. Изменения диастолического наполнения свидетельствуют о нарушении податливости правого желудочка и могут появляться раньше, чем снижение систолической функции. Этот тип диастолической дисфункции обратим и может исчезать при эффективном терапевтическом лечении. При дальнейшем прогрессировании заболевания происходит переход к «рестриктивному» типу диастолического наполнения. Сочетание дисфункции по рестриктивному типу ($E/A > 2$) со снижением его систолической функции ПЖ ($ФВПЖ < 35\%$ и $ФИППЖ < 30\%$) является крайне неблагоприятным прогностическим признаком. У больных с рестриктивным типом диастолического наполнения при эндомикардиальной биопсии выявляются гипертрофия, неспецифический фиброз, иногда с признаками некроза [26]. Это подтверждает наличие рестриктивного миокардиального состояния и обуславливает снижение миокардиального комплайнса [26], при этом конечно-диастолическое давление в желудочке и в предсердии повышено.

Несмотря на похожие нарушения сердечной деятельности, прогноз клинического течения у больных с ДМПП, после коррекции ВПС и с первичной легочной гипертензией различен.

Для больных с ПЛГ и резидуальной ВЛГ после устранения ВПС характерна значительная дисфункция правого желудочка. Так, у части пациентов ИУФК наблюдается рестриктивный тип диастолической дисфункции в сочетании со снижением систолической функции и низкие показатели сердечного индекса. Появление выраженной дисфункции ПЖ и значительное снижение сердечного индекса указывает на глубокое необратимое поражение миокарда, срыв компенсаторных механизмов и неблагоприятный ближайший клинический прогноз.

Согласно исследованию, посвященному выживаемости больных с ПЛГ, наиболее частой причиной гибели больных с ПЛГ является острая правожелудочковая недостаточность, внезапная смерть [27]. Больные с выживаемостью более 2 лет имеют компенсированную функцию правого желудочка, незначительное повышение давления в правом предсердии и нормальный сердечный индекс [11]. Rich and Levy [30] доложили, что выживаемость у больных ПЛГ с повышенным давлением в правом предсердии и снижением СИ, составляет менее 6 месяцев. Сердечный индекс является наилучшим прогностическим признаком и хорошо коррелирует с выживаемостью больных с ПЛГ [11].

В нашем исследовании подтверждением вышесказанного служит приведенный клинический пример погибшего больного с прогрессирующей ВЛГ после пластики ДМЖП, у которого нарушения сердечной деятельности и критические значения, определяющие неблагоприятный прогноз клинического течения, аналогичны таковым при ПЛГ.

Из этих двух категорий больных ПЛГ протекает злокачественно, быстро прогрессирует и подтверждение этого диагноза само по себе говорит о неблагоприятном прогнозе.

Средний возраст больных с ДМПП составил $57 \text{ лет} \pm 5$, что говорит о длительной компенсированной функции ПЖ.

Сердечный индекс снижен в результате выраженной деформации ЛЖ, что нарушает его диастолическое наполнение, а имеющийся право-левый сброс недостаточен для нормализации СИ.

Таким образом, снижение систолической функции ПЖ и СИБКК обуславливает появление сердечной недостаточности у больных с ДМПП, при этом давление в правом предсердии (ПП) не повышено. Это подтверждает ранее проведенное исследование Hopkins et al. [12] продемонстрировавшее, что давление в ПП у больных с ДМПП, а также с ДМЖП составляет $5 \text{ мм.рт.ст.} \pm 2$ в отличие от больных с ПЛГ (12 ± 5). Мы, в подтверждение вышесказанного, ни в одном случае, даже у больной с ДМПП с выраженной дилатацией ПЖ и ПП, значительным снижением СФПЖ ($ФВПЖ 27\%$ и $КДП 29 \text{ см}^2/\text{м}^2$), не выявили нарушения ДФ по типу $E/A > 2$. Это дает основание полагать, что наличие дефекта нивелирует ПЖ недостаточность. Любое повышение давления в правом предсердии сопровождается увеличением право-левого сброса. Поэтому даже при выраженной дисфункции ПЖ нет повышения давления в правом предсердии.

Больные с ВПС, несмотря на гипоксемию (ДМПП Sat.O₂ $86\% \pm 9$, ДМЖП Sat.O₂ 82 ± 10), более сохранны, чем больные без наличия право-левого сброса (после коррекции ВПС Sat.O₂ $92\% \pm 2$, у больных с ПЛГ Sat.O₂ $90\% \pm 6$).

Выявленные изменения, которые характерны для больных с ДМЖП, ОАП дают основание полагать о длительной сохранности систолической функции желудочков.

Изучение естественного течения ВПС, которое проводили с 1964 года, показало, что 25-летняя выживаемость у 98 больных с ДМЖМ и синдромом Эйзенменгера составляет 42% [24,25]. Эти больные имеют благоприятную сохранную функцию желудочков ($ФИППЖ 37\% \pm 8$, т.е. выше, чем в других группах больных, $ФВЛЖ 54\% \pm 7$), хотя признаки сердечной недостаточности безусловно встречаются.

Young D и Mark H [14] сообщили о гибели больных с синдромом Эйзенменгера в результате развития выраженной сердечной недостаточности. Ранее проведенные исследования состояния гемодинамики и функции желудочков у больных с синдромом Эйзенменгера неодинаковы в зависимости от ВПС. Так, пациенты с ДМЖП и синдромом Эйзенменгера обычно имеют сохранную систолическую функцию правого желудочка, тогда как для больных с ДМПП и синдромом Эйзенменгера характерна выраженная дилатация и дисфункция правого желудочка [15].

Показатель системного насыщения у больных с ДМЖП и ОАП закономерно изменяется в зависимости от принадлежности к ФК, что дает основания полагать о его роли в поражении миокарда желудочков.

В нашем исследовании только 4 больных было отнесено к IV ФК. Тяжелое состояние было обусловлено низкими

показателями системного насыщения при сохранной систолической функции (СФ) желудочков (у двух пациентов). И только двое больных имели признаки снижения СФ- это больная с большим ДМЖП и поражением левого желудочка в виде дилатации, фиброэласто́за и больной с ОАП и аневризмой межжелудочковой перегородки (ФВЛЖ < 35%).

Ни у одного пациента не было отмечено снижения СИБКК, так как право-левый сброс крови приводит к его нормализации. Кроме того, сброс крови на ДМЖП предотвращает возникновение значительной дилатации ПЖ и его дисфункцию.

Отмеченное уплощение МЖП в систолу играет немало-важную роль в нарушении глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка. С помощью МРТ показано, что инотропность перегородки может быть уменьшена в результате ишемии из-за ее гипертрофии [31]. Гиперкинез в ишемизированных участках компенсирует и сохраняет нормальную глобальную систолическую функцию.

S.Kurotobi и соавт. объясняют появление зон ишемии МЖП ее гипертрофией, что приводит к гипокинезу МЖП [31].

Сочетание гипертрофии с гипоксемией, вероятно, играет решающую роль в нарушении коронарного кровообращения, что ведет к появлению обширных зон гипокинеза и, в конечном итоге, вызывает снижение систолической функции ЛЖ и ПЖ. Этим можно объяснить механизм появления аневризмы МЖП, дилатации и фиброэласто́за левого желудочка.

На наш взгляд тяжесть клинического течения у боль-

ных с ДМЖП, ОАП, определяется гипоксемией, которая значительно возрастает при повышении среднего давления в легочной артерии, определяет поражение миокарда и возможное снижение сократительной способности левого и/или правого желудочка.

Выводы

1. Метод эхокардиографии позволяет адекватно оценить основные показатели морфо-функционального состояния миокарда и нарушения сердечной деятельности у больных с ВЛГ и прогнозировать клиническое течение заболевания.
2. Неблагоприятный прогноз клинического течения прогрессирующей ЛГ после коррекции ВПС и ПЛГ определяется выраженной дисфункцией правого желудочка и сниженным СИБКК.
3. У больных с ДМПП и синдромом Эйзенменгера наличие право-левого сброса крови на уровне дефекта предупреждает повышение давления в правом предсердии, что нивелирует правожелудочковую недостаточность и определяет длительный благоприятный прогноз клинического течения.
4. У больных с ДМЖП и синдромом Эйзенменгера, при сохранной систолической функции желудочков, тяжелое клиническое течение обусловлено значительной гипоксемией, которая определяет сердечную недостаточность и играет немаловажную роль в поражении миокарда правого и/или левого желудочка.

Литература

1. Norman H. Silverman and Sarah Hadson. Evaluation of Right Ventricular Volum and Ejection Fraction in Children by Two-Dimensional Echocardiography. *Ped. Cardiol.* 1983; 4: 197-204.
2. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am. Heart J.* 1984;107:526-531.
3. Calafiore P, Stewart WJ. Doppler echocardiographic quantitation of volumetric flow rate. *Cardiology Clinics*, Vol.8, No 2, May 1990.
4. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feygenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985;5:918-924.
5. Iwase M, Nagata K, Izawa H, Yokota M, Kamihara S, Inagaki H, Saito H. Age related changes in left and right ventricular filling velocity profiles and their relationship in normal subjects. *Am. Heart J.* 1993; 126: 419-426.
6. Michael J. Cooper, David F. Teitel, Norman H. Silverman, Marlene Enderlein. Comparison of M-Mode echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness obtained by the subcostal and parasternal approach in children. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54:835-838.
7. Hatle L, Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology. Philadelphia 1985.
8. Pepi M, Tamborini G, Galli C, Barbier P, Doria E, Berti M, Guazzi M, Fiorentini C. A new formula for echo-Doppler estimation of right ventricular systolic pressure. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 1994;7:20-26.
9. Kitabatake A, Jnoe M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, Mishima M, Uematsu M, Shimazu T, Hori M, Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 68, No2 302-309, 1983.
10. Mika Matsumori, Tadahiko Ito, Manatomo Toyono, Kenji Harada. Influence of Right Ventricular Volume and Pressure Overloads on Assesment of Left Ventricular Volume Using Two-Dimensional Echocardiography in Infants and Children With Congenital Heart Diseases. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 965- 968.
11. Nariaki Kanemoto, M.D. *Am. Heart J.* Vol.114, No 2, 407-413, August 1987.
12. William E. Hopkins, M.D., Laura L. Ochoa, R.N., Gregory W. Richardson, R.N., Elbert P. Trulock, M.D. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe Primary pulmonary hypertension or Eisenmenger Syndrome. *J. Heart Lang Transplant.* 1996; 15:100-5.
13. Hatano S, Strasser T. Report on a WHO meeting: primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO, 1975.
14. Young D, Mark H. Fate of the patient with Eisenmenger syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28:658-69.
15. Hopkins WE, Waggoner AD. Right and left ventricular area and function determined by two-dimensional echocardiography in adults with the Eisenmenger syndrome from a variety of congenital anomalies. *Am. J. Cardiol.* 1993;72:90-4.
16. Agata Y, Hiraishi S, Misawa H, Takahashi S, Yashiro K. Two dimensional echocardiographic determinants of interventricular septal configurations in right or left ventricular overload. *Am. Heart J.* 1985;110:819-25.
17. Jessup M, Sutton MSJ, Weber KT, Janicki JS. The effect of chronic pulmonary hypertension on left ventricular size, function, and interventricular septal motion. *Am. Heart J.* 1987;113:1114-22.

18. Molaug M, Stokland O, Ilebekk A, Lekven J, Kill F. Miocardial function of the interventricular septum. Effects of right and left ventricular pressure loading before and after pericardiotomy in dogs. *Circ. Res.* 1981;49:52-61.
19. Gibson DG. Ventricular function. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M, editors. *Paediatric Cardiology*. London: Churchill Livingstone, 1987:159-79.
20. Aoyagi T, Iizuka M, Takahashi T, Ohya T, Serizawa T, Momomura S. Wall motion asynchrony prolongs time constant of left ventricular relaxation. *Am. J. Physiol.* 1989;257:H883-90.
21. Perrone-Filardi P, Betocchi S, Giustini G, Piscoine F, Indolfi C, Salvatore M. Influence of left ventricular asynchrony on filling in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:523-7.
22. Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19:84-90.
23. Akio Kohama, Jun Tanouchi, Ken Ishihara, Masatsugu Hori, Akira Kitabatake, Takenobu Kamada. Pathological involvements of left ventricle in chronic cor pulmonale. *JACC Vol.13, No.2 February 1989:152A*.
24. Weidman WH, Bount G Jr, DuShane JW, Gersony WM, Hayes CJ, Nadas AS. The Joint Study on the Natural History of Congenital Heart Defects. Clinical course in ventricular septal defect. *Circulation* 1977;56(Suppl):I-56-79.
25. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993;87(Suppl):I-38-51.
26. Appleton, Liv K. Hatle, Richard L. Popp. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988;11:757-68.
27. Harasawa M, Oosaki G, Takishima T, Haga T, Satake T, Sagawa Y, Moriyama K, Nagano J. Primary pulmonary hypertension in Japan (in Japanese). *Nihonkyoburinsho* 1979;38:24-30.
28. Eric Louie, Stuart Rich, Sidney Levitsky, Bruce Brundage. Differential effects of right ventricular pressure and volume loading on left ventricular filling assessed by Doppler echocardiography. *JACC Vol.13, No.2 February 1989:196A*.
29. Park B, Dittrich HC, Policar R, Olson L, Nicod P. Echocardiographic evidence of pericardial effusion in severe chronic pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1989;63:143-145.
30. Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* 1984;76:573-8.
31. Shunji Kurotobi, Hiroaki Naito, Tetsuya Sano, Jun Arisawa, Tohru Matsushita, Makoto Takeuchi, Shigetoyo Kogaki, Shintaro Okada. Left ventricular regional systolic motion in patients with right ventricular pressure overload. *Intern. J. of Cardiol.* 1998; 67:55-63.

Abstract

*High grade pulmonary hypertension (HGPH) determines invalidization, low quality of life and causes fatal outcomes. **Aim of the study:** to use echocardiography to evaluate the morphological and functional condition of ventricular myocardium and criteria determining prognosis. **Materials and methods:** 40 patients with HGPH aged 3 to 56 underwent echocardiography for the period of 1999-2000 in the Center and were divided into the following groups: 1) patients with congenital heart disease and Eisenmenger complex (22); 2) patients with progressing pulmonary hypertension after a viciu cordis is corrected; 3) patients with primary pulmonary hypertension (PLH) (11). Echocardiography was used to evaluate: systolic function – ejection fraction for each ventricle, fractional change in right ventricle, cardiac index of the greater circle; diastolic function of the ventricles, LV excentricity index, reflecting septum geometry, the degree of RV hypertrophy, end diastolic square of the right ventricle, hemodynamics of the lesser circle. **Results:** in patients with progressing pulmonary hypertension after a viciu is corrected and in patients with pulmonary hypertension we have revealed RV dysfunction and decreased cardiac index of the greater circle which defines a severe clinical course of the disease. In a group with NYHA IV we observed a marked decrease in RV systolic function, impaired RV diastolic function in a restrictive way and decreased cardiac index of the greater circle. In patients with a septum defect and Eisenmenger complex RV diastolic function was not impaired in a restrictive way (end diastolic pressure in RA and RV not increased), despite significantly dilated right heart chambers, decreased RV systolic function and cardiac index of the greater circle. Therefore we draw a conclusion that a defect levels RV failure defining a favorable prognosis. Preserved ventricular systolic function, their hypertrophy and normal cardiac index of the greater circle is typical in most cases of septum defects, persisting ductus arteriosus and Eisenmenger complex. The severe clinical course is defined by a significant hypoxemia, playing an important role in the impairment of either ventricle.*

Поступила 04/04-2001

* * *

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЕГО ГИПЕРТРОФИИ

Терентьев В.П., Беловолова Е.В., Зонис Б.Я.

Кафедра внутренних болезней №1, РГМУ, г. Ростов-на-Дону

Резюме

С целью определения характера взаимосвязи нарушения функционирования симпато-адреналовой системы и типа ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при его гипертрофии обследовано 80 пациентов гипертонической болезнью (ГБ). Определяли уровень суточной экскреции катехоламинов (КА), а также степень увеличения массы миокарда и характер нарушения геометрии ЛЖ. Установлено, что у пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) при различных вариантах его ремоделирования регистрировались нарушения функционирования симпатико-адреналовой системы (САС), которые имели общие закономерности и отличительные особенности. Как при эксцентрическом, так и при концентрическом типе гипертрофии ЛЖ наблюдалось увеличение суточной экскреции катехоламинов по мере нарастания массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), развитие гормонально-медиаторной диссоциации, которая достигала максимальных проявлений при выраженной ГЛЖ и снижение резервного потенциала синтеза КА при значительно увеличенной ММЛЖ, о чем свидетельствовало снижение экскреции ДОФА. Отличительной особенностью нарушения функционирования САС являлся разнонаправленный характер изменения экскреции катехоламинов в зависимости от варианта ремоделирования ЛЖ. При эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ регистрировалась резкая активация медиаторного звена, которая возникала уже на ранних этапах увеличения ММЛЖ и усугублялась по мере прогрессирования гипертрофии. При концентрической гипертрофии ЛЖ происходила активация гормонального звена при начальной и выраженной ГЛЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разнонаправленный характер нарушения функционирования САС при гипертрофии ЛЖ у пациентов ГБ зависит не столько от степени увеличения ММЛЖ, сколько от характера нарушения геометрии ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, симпатоадреналовая система, гипертрофия левого желудочка.

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым прогностическим фактором развития различных сердечно-сосудистых катастроф и, что самое главное, влияет на продолжительность жизни лиц, страдающих артериальной гипертензией [4, 7, 9].

Несомненным является тот факт, что пусковым моментом в увеличении массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) является повышение гемодинамической нагрузки на миокард [3, 2]. С другой стороны, ГЛЖ рассматривается как многогранный процесс, регулирование которого осуществляется самыми разными факторами. Спорным остается вопрос о характере участия ряда нейрогуморальных систем в гипертрофии ЛЖ, в частности, симпато-адреналовой системы (САС), а также наличие взаимосвязи изменения симпатической активности и степени выраженности гипертрофии миокарда [1, 3, 8, 10-12]. Экспериментальными работами была показана взаимосвязь между содержанием норадреналина (НА) и наличием гипертрофии миоцитов ЛЖ [8, 10, 12]. В то же время, в некоторых клинических исследованиях указывалось на отсутствие взаимосвязи между ММЛЖ и содержанием адреналина (А) и НА в плазме больных, страдающих артериальной гипертензией [1]. Необходимо отметить, что в этих исследованиях учитывался только сам факт наличия гипертрофии ЛЖ без учета ее характера, т.е. не принималось во внимание изменение геометрии ЛЖ.

В связи с этим, целью настоящего исследования яви-

лось выявление возможных параллелей между функциональным состоянием САС и гипертрофией левого желудочка с учетом нарушения его геометрии и степенью выраженности патологического увеличения мышечной массы левого желудочка у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте $55 \pm 6,7$ лет, из них 10 больных составили группу контроля, куда были включены пациенты с нормальной массой миокарда ЛЖ. Остальные больные имели признаки ГЛЖ, подтверждаемые эхографически и электрокардиографически. Лица, включенные в исследование, не имели каких-либо других серьезных сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на функциональное состояние САС. Всем пациентам проводилась двумерная эхокардиография и доплер-эхокардиография на ультразвуковом сканере "Sim-5000 plus" с механическим датчиком 3,5 МГц и углом развертки 90 градусов из парастернального и верхушечного доступов с последующим изучением трех позиций в М-режиме.

ММЛЖ вычисляли по формуле N. Devereux et N. Reichek [6]. Индекс массы миокарда рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (в г/м^2). Признаками ГЛЖ считали увеличение ИММ свыше 110 г/м^2 для женщин и 134 г/м^2 для мужчин [5]. У всех пациентов рассчитывали коэффициент относительно толщины стенок (ОТС) как отношение суммы толщины задней стенки ле-

вого желудочка (ЗСЛЖд) и межжелудочковой перегородки (МЖПд) в диастолу к конечнодиастолическому размеру левого желудочка (КДРЛЖ) [6]:

$$ОТС = (ЗСЛЖд + МЖПд) / КДРЛЖ.$$

Величина ОТС < 0,45 соответствовала эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ЭГЛЖ). При ОТС > 0,45 диагностировали концентрический вариант гипертрофии (КГЛЖ).

Все пациенты, принимающие участие в исследовании, были условно разделены на три группы. В I группу вошли больные с умеренной гипертрофией ЛЖ, у которых ИММ превышал верхнюю границу нормальных значений не более, чем на 15% (для женщин - до 126 г/м², для мужчин - до 154 г/м²). II группу составили пациенты с гипертрофией ЛЖ средней степени выраженности (ИММ от 126 г/м² для женщин и от 154 до 200 г/м² для мужчин). Пациенты III группы имели выраженную ГЛЖ с ИММ, превышающим 200 г/м². В зависимости от характера ГЛЖ, каждая группа была разделена на две подгруппы: А и В, в которые вошли, соответственно, пациенты с эксцентрическим и концентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ.

Уровень суточной экскреции катехоламинов (КА) оценивали по методу Э.Ш. Матлиной (1966 г.). Измерение флуоресценции проводили на спектрофлуориметре фирмы "Хитачи", Япония. Определяли экскрецию суммы всех КА, выделение адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и ДОФА (Д) в абсолютном (ммоль/сутки) и процентном содержании, а также рассчитывали коэффициент А/НА, отражающий соотношение гормонального и медиаторного звеньев САС. Систематизация полученного материала и представление результатов расчета выполнялись с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft STATISTICA for windows. Сравнение средних значений двух выборок проводилось с помощью критерия Стьюдента. Исследование всем больным проводилось только в стационаре в одинаковых психофизических условиях.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с гипертрофией ЛЖ регистрировались существенные изме-

нения функционирования САС, которые характеризовались нарушением суточной экскреции и спектра КА.

У пациентов с эксцентрическим типом ремоделирования ЛЖ отмечалось увеличение суммарной суточной экскреции КА, что проявлялось значительным ее возрастанием у пациентов IA группы, достижением максимальных значений во IIА группе и сохранением высокого уровня экскреции в IIIА группе больных (табл. 1). Аналогичная динамика отмечалась при исследовании суточного профиля А. Особого внимания заслуживает состояние экскреции НА. Выделение данного медиатора значительно возрастало у пациентов с начальными признаками эксцентрической гипертрофии ЛЖ, прогрессивно нарастало и имело наибольшие значения у пациентов IIIА группы с выраженной ЭГЛЖ. Более того, происходило и достоверное увеличение процентного содержания НА в суммарной экскреции КА при всех степенях ЭГЛЖ. У пациентов с эксцентрическим вариантом ГЛЖ интенсивность экскреции НА существенно превышала выделение А, что подтверждалось достоверным прогрессирующим снижением коэффициента А/НА во всех трех группах. Такое соотношение экскретируемых КА свидетельствовало о преобладании активации медиаторного звена над гормональным при развитии и прогрессировании ЭГЛЖ. Экскреция ДА имела тенденцию к увеличению в IA группе пациентов и достигала статистически значимой разницы у больных IIА и IIIА групп больных ГБ. Содержание ДОФА увеличивалось у пациентов ГБ с умеренной ЭГЛЖ, но существенно снижалось при выраженной ЭГЛЖ. Также отмечалось и уменьшение процентного содержания ДОФА в суммарной величине экскретируемых КА у пациентов IIIА группы.

Таким образом, при ЭГЛЖ регистрировалось нарушение функционирования САС с развитием гормонально-медиаторной диссоциации, которая характеризовалась преимущественным преобладанием активации медиаторного звена. Эти изменения отмечались уже на ранних этапах увеличения ММЛЖ и достигали максимальных проявлений при выраженной эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Об этом свидетельствует увеличение

Таблица 1

Экскреция КА при эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ

группы больных	ΣКА, (ммоль/сут)	А, (ммоль/сут) %	НА, (ммоль/сут) %	ДА, (ммоль/сут) %	ДОФА, (ммоль/сут) %	А/НА
группа контроля	1278,26±170,22	41,85±5,81	170,97±33,12	971,72±120,12	93,72±11,15	0,235±0,027
		2,79±0,47	13,12±3,12	76,01±4,37	7,89±1,47	
IA группа	1901,20±211,20	61,98±11,20*	448,51±28,40*	1198,03±154,7	192,70±34,75*	0,145±0,022*
		3,14±0,60	22,45±1,54*	866,11±2,88	8,22±3,51	
IIА группа	3132,18±521,0*	64,59±8,47*	523,23±100,89*	2231,98±456,40*	212,10±35,58*	0,149±0,022*
		2,37±0,31	19,36±3,95*	72,05±4,32	7,21±1,43	
IIIА группа	2704,31±686,10*	59,28±9,24	554,29±83,86*	1991,94±429,51	98,80±31,00	0,106±0,018*
		2,41±0,31	22,74±6,26*	75,33±6,97	3,45±1,1*	

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с группой контроля

Таблица 2

Экскреция КА при концентрическом типе гипертрофии ЛЖ

группы больных	ΣКА, (ммоль/сут)	А, (ммоль/сут) %	НА, (ммоль/сут) %	ДА, (ммоль/сут) %	ДОФА, (ммоль/сут) %	А/НА
группа контроля	1278,26±170,22	41,85±5,81	170,97±33,12	971,72±120,12	93,72±11,15	0,235±0,027
		2,79±0,47	13,12±3,12	76,01±4,37	7,89±1,47	
IА группа	1752,30±340,80	53,39±8,35	209,71±50,35	1403,97±323,63	85,21±16,17	0,232±0,018
		4,32±0,88*	13,02±2,05	76,63±4,42	6,46±1,64	
IIА группа	2823,90±587,70*	60,35±8,38	209,33±60,25	2423,78±540,43*	154,30±40,39	0,378±0,076
		2,32±0,45	7,83±1,85	83,77±3,19	5,91±1,19	
IIIА группа	3393,50±224,42*	81,90±17,78*	254,42±40,91	2903,49±224,83*	153,68±17,44*	0,391±0,092*
		2,37±0,46	7,6±1,27	85,15±1,74	4,88±0,5*	

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

экскреции НА и снижение коэффициента А/НА во всех трех группах пациентов.

У пациентов с концентрическим вариантом гипертрофии ЛЖ также имело место нарушение функционирования САС. Суммарная экскреция КА существенно возрастала по мере прогрессирующего увеличения ММЛЖ, достигая наибольших значений при выраженной КГЛЖ (табл.2). Содержание А значительно увеличивалось только у пациентов III В группы, хотя перераспределение спектра КА в сторону процентного увеличения содержания А наблюдалось уже у пациентов с умеренной КГЛЖ. Представляется важным факт отсутствия повышения экскреции НА как в абсолютном, так и процентном соотношении у пациентов всех трех групп. Расчетный коэффициент А/НА не отличался от группы контроля, но при выраженной КГЛЖ наблюдалось увеличение данного показателя, что указывало на относительное преобладание активации гормонального звена САС над медиаторным. Динамика экскреции ДА и ДОФА была аналогична динамике суммарной суточной экскреции КА: существенно не отличалась от группы контроля при начальной КГЛЖ, возрастала во II В группе пациентов и достигала наибольших значений при выраженной КГЛЖ. Однако процентное содержание ДОФА при выраженной КГЛЖ достоверно уменьшалось в сравнении с группой контроля.

Таким образом, у пациентов с концентрическим типом гипертрофии ЛЖ отличительной особенностью нарушения функционирования САС являлось развитие гормонально-медиаторного дисбаланса в сторону преобладания активации гормонального звена при умеренной и выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ. Это проявлялось увеличением процентного содержания А при умеренной КГЛЖ и увеличением экскреции А и соотношения А/НА при выраженной концентрической ГЛЖ.

Анализ полученного фактического материала показал, что у пациентов с различными вариантами гипертрофии ЛЖ при разных вариантах его ремоделирования регистрировались нарушения функционирования симпато-адреналовой системы, которые имели общие закономерности

и отличительные особенности. Как при эксцентрическом, так и при концентрическом типах гипертрофии ЛЖ наблюдалось увеличение суточной экскреции КА по мере нарастания массы миокарда ЛЖ, развитие гормонально-медиаторной диссоциации, которая достигала максимальных проявлений при выраженной ГЛЖ и снижение резервного потенциала синтеза КА при значительно увеличенной ММЛЖ, о чем свидетельствовало снижение экскреции ДОФА при выраженной ГЛЖ. Отличительной особенностью изменения функционирования САС являлся совершенно разный тип ее активации. При эксцентрическом типе гипертрофии ЛЖ регистрировалась резкая активация медиаторного звена, которая возникала уже на ранних этапах увеличения ММЛЖ и усугублялась по мере прогрессирования гипертрофии. При концентрической гипертрофии ЛЖ происходила активация гормонального звена при начальной и выраженной КГЛЖ. Эти данные позволяют полагать, что разнонаправленный характер нарушения функционирования САС при гипертрофии ЛЖ у пациентов ГВ зависел не столько от степени увеличения ММЛЖ, сколько от характера нарушения геометрии ЛЖ.

Таким образом, дифференцированный подход к оценке функциональной взаимосвязи разных типов ремоделирования ЛЖ при его гипертрофии и изменения функциональной активности САС позволили получить новые данные, указывающие на патогенетическую связь этих процессов. Вместе с тем, в работе не получено убедительных данных о предполагаемой зависимости между уровнями экскреции КА, в частности А и НА, и наличием или степенью гипертрофии ЛЖ без учета характера его ремоделирования. Это не противоречит данным литературы, как подтверждающим, так и отрицающим присутствие такой взаимоотношенности, поскольку в указанных работах рассматривалась гипертрофия ЛЖ без учета характера нарушения архитектоники его полости.

Выводы

1. Гипертрофия ЛЖ у больных ГВ сопровождается активацией САС. Уровень экскреции ее гормонов и медиаторов сопряжен, прежде всего, с видом ремоделирова-

ния, нарушением архитектоники ЛЖ, а не со степенью увеличения его массы.

2. У пациентов ГБ с ЭГЛЖ регистрируется гормонально-медиаторная диссоциация в сторону активации медиа-

торного звена САС.

3. Формирование КГЛЖ сопровождается активацией преимущественно гормонального звена САС, которая становится максимальной при выраженной КГЛЖ.

Литература

1. Парфенова Е.В. Нейро-гуморальные и рецепторные характеристики больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка., 1994г.
2. Б.А. Сидоренко, Преображенский А.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии// Кардиология - 1998;5:80-85.
3. Bristow M. R. Mechanisms of development of heart failure in the hypertensive patient.// J. Cardiology - 1999;92 (suppl 1):3-6.
4. Burke A.P., Fard A., Liang Y et al. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary morphology in sudden cardiac death.// Circulation - 1996; 94:138-145
5. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man Anatomic validation of the method // Ibid. - 1977 - Vol.55:613-618.
6. 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; 1500-1558.
7. Kannel W.B., Dauenberg A. L., Levy D. Population implication of electrocardiographic left ventricular hypertrophy.// Am. J. Cardiol. - 1987; 60: 851-931.
8. Kelm M., Schafer S., Miners S. et al: Left Ventricular Mass us linked to cardiac noradrenaline in normotensive and in Hypertensive patient.// J. Hypertens - 1996; 14: 1357:1364.
9. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study.// N. Engl. J. Med. - 1990; 322:1561-1566.
10. Morimoto A; Nishikimi T; Yoshinara F et al. Ventricular adrenomedullin levels correlate with the extent hypertrophy in rats.// Hypertension - 1999 May; 33 (5): 1146-1152.
11. Phillips R.A.. Diamond J.A. Hypertensive heart decease - In Atherosclerosis and Coronary Artery decease.// Edited by U. Fuster and E.J. Topol. New York: Raven Press - 1995; 275-302.
12. Simpson P., McGrath A. Norepinephrine - stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha1 adrenergic response.// J. Clin. Invest. - 1983; 72:732-738.

Abstract

80 patients with essential hypertension were studied to evaluate the relationship between impaired sympathetic function and the way of LV remodeling in its hypertrophy. We measured daily catecholamines excretion, the degree of LV mass increase and the character of LV geometry alterations. We have found that in LVH with different ways of remodeling impairments in the sympathetic function were registered having common principles and peculiar features. In both excentric and concentric ways of LVH daily catecholamines excretion was observed to increase as LV mass grew, as well as the development of hormonal-mediator dissociation reaching its peak in marked LVH, and decreased reserve potential of catecholamines synthesis in significantly increased LV mass, as proved by decreased DOPA secretion. The peculiar feature of altered sympathetic function are different inclines in catecholamines excretion depending on the variant of LV remodeling. In the excentric variant we observed a pronounced activation of the mediator branch, appearing in early stages of increased LV mass and progressing alongside LVH. In concentric hypertrophy the hormonal branch was activated in early and marked LVH. The results point that the nature of sympathetic impairments in LVH depended on LV geometry rather than the increase of LV mass in patients with essential hypertension.

Keywords: arterial hypertension, sympathetic system, LVH.

Поступила 06/04-2001

* * *

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ушаков В.Ю.

Кафедра терапии ФПК ППС Саратовского медицинского университета

Резюме

Цель исследования - оценить влияние ЭМИ ММД на клиническое течение ИМ и функциональное состояние больных, перенесших инфаркт миокарда по результатам велоэргометрической пробы (ВЭП). Обследовано 238 больных инфарктом миокарда, из них мужчин - 164. У 184 больных ИМ был диагностирован впервые, у 54 - повторно. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого метода лечения: основную (n=121) - наряду с основным лечением проводили КВЧ-терапию с первых суток заболевания, контрольную (n=67) - «стандартное» лечение и группу «плацебо» (n=50). Включение в комплекс лечения больных ИМ облучения ЭМИ ММД (КВЧ-терапии) уменьшало риск развития осложнений, особенно тромбоэмболии и рецидивов инфаркта миокарда.

Основные принципы лечения ИМ заключаются в купировании болевого синдрома, проведении тромболитической, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, лечении осложнений [4, 6].

Широкое применение в реабилитации больных ИМ в последние годы находят физические факторы, применение которых обосновывается не только возможностью коррекции патофизиологических сдвигов, но и растущей потребностью в немедикаментозных методах лечения в связи с широкой аллергизацией населения, развитием побочных действий лекарственных препаратов [1].

Теоретические и экспериментальные исследования, проведенные за последние годы на клеточном и молекулярном уровнях, а также на целостном организме, привели к появлению нового метода физиотерапии, основанного на использовании электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) нетепловой интенсивности (часто используется термин «крайне высокочастотного диапазона» - отсюда и название метода лечения «КВЧ-терапия»). ЭМИ ММД представляет собой распространяющееся в пространстве, в средах и тканях электромагнитное поле с частотой от 30 до 300 ГГц, что соответствует длине волн 1-10 мм [2, 5].

При облучении области сердца у больных с острым инфарктом миокарда нормализуются показатели гемостаза, отмечается усиление антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, снижается уровень фибриногена [2].

Цель исследования - оценить влияние ЭМИ ММД на клиническое течение ИМ.

Материал и методы

Обследовано 238 больных инфарктом миокарда. Основную массу обследованных больных составили мужчины - 164 человека или 81,2 % от всего числа обследованных. У 184 (77,3 %) больных ИМ был диагностирован впервые, у 54 (22,7 %) - повторно.

Основная масса больных поступила в блок интенсивной терапии в первые сутки от развития ИМ.

Всем больным проводилось лечение инфаркта миокарда в соответствии с общепринятыми принципами [4, 6], включавшее в себя применение по показаниям тромболитических, антикоагулянтных, антиаритмических препара-

тов, нитратов, бета-блокаторов, антиагрегантов и т.д.

Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого метода лечения: основная, контрольная и «плацебо». У больных основной группы (I группа - n=121) наряду с основным лечением проводили КВЧ-терапию с первых суток заболевания с помощью аппарата «Явь-1». Прямоугольный излучатель размером 10x20 мм плотно прилегал к коже в области мечевидного отростка грудины. Облучение проводилось в положении больного лежа на спине, ежедневно, с перерывом на 2 дня после сеансов, на курс - 10 сеансов. Плотность потока мощности составляла 10 мВт на см.

В контрольной группе (II группа - n=67) больные получали «стандартное» лечение.

В группе «плацебо» (III группа - n=50) 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.

Результаты и обсуждение

Данные анализа частоты наблюдения нарушений ритма сердца в выделенных группах больных представлены в таблице 1. В целом можно отметить положительное нормализующее влияние на ритм сердца ЭМИ ММД. После курсового лечения в основной группе исчезли нарушения ритма у 25,6 % больных, в то время как в контрольной лишь у 8,1 %, а в группе «плацебо» у 9,0 %. Особенно эффективным это воздействие было на экстрасистолию, частота выявления которой в основной группе снизилась с 29,7% до 8,5 % случаев ($p < 0,05$). При одинаковых исходных показателях в контрольной группе экстрасистолия на 14е сутки отмечалась у 18 % больных.

В группе «плацебо» к концу курса КВЧ-терапии количество больных с экстрасистолией составило 19,0 %.

В основной группе после курса лечения ЭМИ ММД частота АВ блокады различной степени составила 4,4% наблюдений, в контрольной же увеличилась на 14е сутки до 7,7%, а в группе «плацебо» до 3,0%.

На частоту случаев синусовой тахикардии и брадикардии, фибрилляции предсердий у больных ИМ ста-

Таблица 1

Частота появления нарушений ритма сердца в группах больных, выделенных в зависимости от использования в комплексе лечения облучения ЭМИ ММД (%)

Сутки	Группа	Желудочковая экстрасистолия	Фибрилляция предсердий	АВ блокада	Другие нарушения ритма	Синусовая тахикардия	Синусовая брадикардия	Нет нарушений ритма
1	А	29,7	4,1	3,3	4,8	13,3	9,9	34,9
	Б	25,3	5,9	2,9	5,4	14,9	8,9	37,0
	В	26,0	4,0	0,0	5,0	14,0	10,0	41,0
14	А	8,5*	4,8	4,4	3,6	8,5	9,7	60,5
	Б	18,0	3,6	7,7	5,3	11,0	5,3	49,1
	В	19,0	5,0	3,0	4,0	12,0	7,0	50,0

Примечание: А - основная группа; Б - контрольная группа; В - группа «плацебо».

статистически достоверного влияния КВЧ-терапии выявлено не было.

Наблюдалась меньшая частота возникновения сердечной астмы к 3 суткам заболевания у больных основной группы, по сравнению с контрольной и группой «плацебо» (табл. 2). В контрольной группе и группе «плацебо» частота возникновения сердечной астмы оставалась несколько выше по сравнению с основной группой: у 5 (4,1 %) и 2 (4,0 %) против 3 (2,5 %).

По частоте возникновения кардиогенного шока нами не выявлено статистически достоверных различий между основной и контрольной группами (табл. 2). Кардиогенный шок у 1 больного основной группы и 1 больного контрольной группы развился в поздний период заболевания на фоне рецидивирующего течения инфаркта миокарда и был причиной летального исхода.

В таблице 3 представлены данные о частоте прочих осложнений ИМ и летальность на фоне КВЧ-терапии и традиционного лечения. Тромбоэмболические осложнения в основной группе были отмечены у 3 (1,9 %) больных, а у больных в контрольной группе и в группе «плацебо», соответственно, у 4 (5,9 %) и 3 (6,0 %).

Рецидив ИМ в основной группе встречался у 6 (3,7 %)

больных, в контрольной - у 7 (10,4 %) и в группе «плацебо» - у 3 (6,0 %) больных.

Летальность в основной группе составила 9,1 %, в контрольной - 10,4 % и в группе «плацебо» - 10,0 % (различие не было статистически достоверным).

Меньшая частота рецидивов ИМ и тромбоэмболии в основной группе больных связана, вероятно, с благоприятным влиянием ЭМИ ММД на систему гемостаза у больных ИМ [2].

При анализе влияния включения в комплексную терапию ИМ сеансов КВЧ-терапии (облучения ЭМИ ММД) на динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС) были получены следующие данные (табл. 4).

В основной группе больных среднее значение ЧСС при поступлении в блок интенсивной терапии до лечения составило $79,6 \pm 1,7$ ударов в 1 минуту, в контрольной - $81,8 \pm 2,9$, в группе «плацебо» - $80,3 \pm 1,8$ ($p > 0,05$). Однократное облучение больных ЭМИ ММД не изменяло ЧСС. Однако, после завершения курса КВЧ-терапии (14 сутки

Таблица 3

Частота развития осложнений, кроме острой сердечной недостаточности, и летальность при остром инфаркте миокарда на фоне традиционного лечения и при включении в комплекс терапии облучения ЭМИ ММД

Таблица 2
Сравнительная частота возникновения острой сердечной недостаточности у больных исследуемых групп

Степень выраженности ОН	Динамика частоты возникновения ОН по дням заболевания											
	1-5 сутки						свыше 5 суток					
	I группа		II группа		III группа		I группа		II группа		III группа	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Сердечная астма	17	14,0	15	22,4	7	20,5	3*	2,5	5	4,1	2	4,0
Отек легких	10	8,2	5	7,5	4	8,0	3	2,5	4	3,3	3	6,0
Кардиогенный шок	8	6,6	5	7,5	3	6,0	1	0,8				

Примечание: * - статистическая достоверность различий по сравнению с контролем и «плацебо» ($p < 0,05$)

Виды осложнений	Исследуемые группы		
	основная n=121	контрольная n=67	плацебо n=50
Тромбоэмболия	3 (1,9 %)*	4 (5,9 %)	3 (6,0 %)
Рецидив ИМ	6 (3,7 %)*	7 (10,4 %)	3 (6,0 %)
Перикардит	4 (2,4 %)	4 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Синдром Дресслера	4 (2,4 %)	2 (2,9 %)	--
Разрыв миокарда	1 (0,7 %)	--	--
Летальность	11 (9,1 %)	7 (10,4 %)	5 (10,0 %)

Примечание: * - статистическая достоверность различий по сравнению с контролем и «плацебо» ($p < 0,001$)

Таблица 4

Изменение частоты сердечных сокращений
у больных в исследованных группах

Сутки	ЧСС, удары в минуту		
	I группа	II группа	III группа
1	79,6±1,7	81,8±2,9	80,3±1,8
14	72±1,3*	80,4±2,9	79,8±2,0

Примечание: различие показателя в 1 и 14 сутки статистически достоверно ($p < 0,05$)

заболевания), в основной группе отмечалось статистически достоверное уменьшение ЧСС с до $72 \pm 1,3$ ударов в 1 минуту ($p < 0,05$).

В контрольной группе к 14м суткам ИМ статистически достоверного снижения ЧСС не наблюдалось: ЧСС при поступлении составляла $81,3 \pm 2,9$, а на 14е сутки - $80,4 \pm 2,9$ ударов в 1 минуту ($p > 0,05$). Аналогичные данные были

получены и в группе «плацебо».

В дальнейшем значимых изменений ЧСС в обследованных группах больных не наблюдалось.

Таким образом, присоединение включения в комплекс лечения больных ИМ облучения ЭМИ ММД (КВЧ-терапии) не только уменьшает частоту возникновения осложнений (особенно тромбоэмболии и рецидивов ИМ), но и способствует нормализации ЧСС, которая является независимым предиктором неблагоприятного прогноза ИМ, имеющим значение более высокое, чем фракция изгнания левого желудочка [3].

Выводы

1. Включение в комплекс лечения больных ИМ облучения ЭМИ ММД (КВЧ-терапии) уменьшает риск развития осложнений, особенно рецидивов ИМ и тромбоэмболии.
2. Под влиянием ЭМИ ММД у больных ИМ в 1-7 сутки от развития заболевания достоверно уменьшается ЧСС, что можно рассматривать как признак благоприятного влияния ЭМИ ММД на прогноз течения ИМ.

Литература

1. Боголюбов В.М., Князева Т.А. Физические факторы в лечении и реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В.: Чазов Е.И. (ред.). Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей в 4 т. - М.: Медицина, 1992.-Т.4-С.361-398.
2. Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г. КВЧ-терапия. - Изд. Саратовского медицинского университета, 1999.-359 с.
3. Кулешова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца.// Вестник аритмологии.-1999.-№13.-С.75-83.
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. - М.: Медицинское информационное агентство, 1998.-398 с.
5. Улащик В.С. Очерки общей физиотерапии. - Мн.: Навука і тэхніка, 1994.-200 с.
6. 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.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the influence of electromagnetic radiation of the millimeter lengths on the clinical course of myocardial infarction and the patients' functional condition as assessed by veloergometry. We have studied 238 patients with myocardial infarction, including 164 men. 184 had primary and 54 – relapsing infarction. All patients were divided into 3 groups depending on the treatment regimen used: the studied one (n=121) with radiation since the first days in conjunction with conventional therapy, controls (n=67) with conventional therapy only and the placebo group (n=50). Radiation added to the standard treatment of myocardial «infarction reduced the incidence of complications, embolism and relapsing MI in particular.

Поступила 23/11-2000

* * *

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ - АЛТИАЗЕМА-РР У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Тваладзе И.А., Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Бувальцев В.И., Горбунов В.М., Яровая Е.Б.

Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Резюме

Изучена антигипертензивная эффективность и влияние на липидные показатели и глюкозу в плазме крови пролонгированного антагониста кальция - алтиазема-РР у 18 больных с мягкой артериальной гипертонией и дислипидемиями. Установлено, что алтиазем-РР в суточной дозе 180 мг является эффективным антигипертензивным средством у большинства больных с мягкой артериальной гипертонией. Он обеспечивает стабильное снижение АД в течение суток и вызывает умеренное снижение ЧСС. При этом препарат не вызывает отрицательных метаболических эффектов – не ухудшает липидный профиль и не влияет на уровень глюкозы в плазме крови. Препарат безопасен и хорошо переносится большинством больных. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что алтиазем-РР может быть средством выбора при лечении артериальной гипертонии с сопутствующими метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: мягкая артериальная гипертония, алтиазем РР, дислипидемии, метаболические эффекты.

Современная терапия артериальной гипертонии предполагает не только адекватное снижение АД в течение суток, но и отсутствие у препарата отрицательных метаболических эффектов (ухудшение показателей липидного спектра, гипергликемия, повышение чувствительности тканей к инсулину). Риск развития осложнений, связанных с АГ (ИБС, инсульты мозга) определяется не только повышением уровня АД, но и другими факторами риска, среди которых важное значение имеют нарушение липидного обмена, гипергликемия, инсулинорезистентность [3,4]. Поэтому при длительном применении антигипертензивных препаратов необходимо иметь в виду и указанные выше эффекты.

Целью данного исследования явилась оценка метаболических эффектов пролонгированного антагониста кальция алтиазема РР (торговое название дилтиазема резината) при лечении больных с мягкой артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы

В исследование продолжительностью 12 недель были включены 18 мужчин с мягкой АГ (диастолическое АД 90-104 мм рт. ст., согласно рекомендациям ВОЗ / МОГ, 1993), сочетающейся с дислипидемиями (ДЛП). Исследование началось раньше, чем была принята новая классификация АГ в 1999 г, поэтому при определении мягкой АГ использована предыдущая классификация АГ. Больные включались в исследование при условии подтверждения повышения АД результатами суточного мониторирования АД (с помощью аппарата Spacelab). ДЛП диагностировали при уровне общего холестерина (ХС) ≥ 240 мг/дл или уровне ХС липопротеидов низкой плотности ≥ 180 мг/дл. Кроме этих липидных показателей определяли содержание в плазме крови ХС-ЛПВП и глюкозы. Вся предыду-

щая антигипертензивная терапия отменялась не менее чем за 2 недели до начала исследования, кроме сублингвального приема средств для купирования гипертонического криза. Из исследования исключались лица со вторичной или злокачественной гипертонией, тяжелыми хроническими заболеваниями ЖКТ, печени и почек, влияющие на абсорбцию, метаболизм или экскрецию препарата, тяжелой застойной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда менее чем за 3 месяца до включения в исследование, декомпенсированным сахарным диабетом, признаками цереб्रो-сосудистой недостаточности или инсульта/преходящего нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев, препятствующих включению в исследование.

Доза препарата составила 180 мг в сутки (однократно) в течение всего периода исследования. Целью антигипертензивной терапии алтиаземом РР явилось достижение уровня АД 140/90 мм. рт. ст. или ниже (отличный эффект) или снижение диастолического АД на 10 мм рт. ст. от исходного (хороший эффект). Оценка динамики АД в результате лечения проводилась, как по результатам обычного измерения АД, так и данным суточного мониторирования АД. Оценка метаболического эффекта проводилась по динамике уровня общего ХС, ХСЛПВП, ТГ и глюкозы (уровень которых в плазме крови определялся до и после лечения). Для оценки безопасности и переносимости препарата в течение всего периода исследования регистрировались побочные эффекты, а также изучалась динамика клинического и биохимического анализов крови (общий анализ крови, креатинин, общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ), проведенных до начала исследования и после его окончания.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica. Данные представлены в виде средних арифметических значений

и ошибки средней ($M \pm m$). Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Для анализа результатов суточного мониторингирования АД дополнительно были использованы специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT (P. Zuther, K. Witte, B. Lemmer, 1996).

Результаты данного исследования являются частью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке антигипертензивного эффекта правастатина, в котором алтиазем РР был выбран в качестве эталонного препарата для сравнения.

Результаты исследования

На рис. 1 представлены средние уровни систолического и диастолического АД до и после 12-недельного лечения больных алтиаземом РР. Видно, что после лечения алтиаземом РР, как систолическое, так и диастолическое АД, снизились достоверно: систолическое АД - в среднем на 17 мм рт. ст. (до лечения $159 \pm 7,4$ мм рт. ст. и $142 \pm 5,8$ мм рт. ст. после лечения; $p < 0,02$); снижение диастолического АД составило в среднем 12 мм рт. ст. (до лечения $101 \pm 5,1$ мм рт. ст. и $89 \pm 4,1$ мм рт. ст. после лечения; $p < 0,02$). У 7 (38%) из 18 пациентов после лечения алтиаземом РР удалось достичь целевого снижения АД ($140/90$ мм рт. ст. и ниже). Еще у 6 (33%) пациентов удалось добиться снижения диастолического АД на 10 мм рт. ст. от исходного.

Динамика суточного АД представлена на рис. 2 и 3. Средние уровни как систолического, так и диастолического АД снизились на 10 мм рт.ст. Так, среднесуточное систолическое АД до лечения составил $147 \pm 6,7$ мм рт.ст., после лечения - $137 \pm 6,9$ мм рт.ст., $p < 0,02$. Среднесуточное диастолическое АД до лечения - $93 \pm 4,2$ мм рт.ст. и $83 \pm 4,1$ мм рт.ст. после лечения, $p < 0,02$. Как видно из рис. 3, алтиазем РР обеспечивает стабильное снижение АД в течение суток. При этом не происходит существенного изменения суточного профиля АД, а ЧСС снижается незначительно.

Динамика липидного профиля и глюкозы до и после лечения алтиаземом РР представлена в табл/ 1. Как видно, неблагоприятных изменений указанных метаболических показателей не произошло. Более того, отмечались

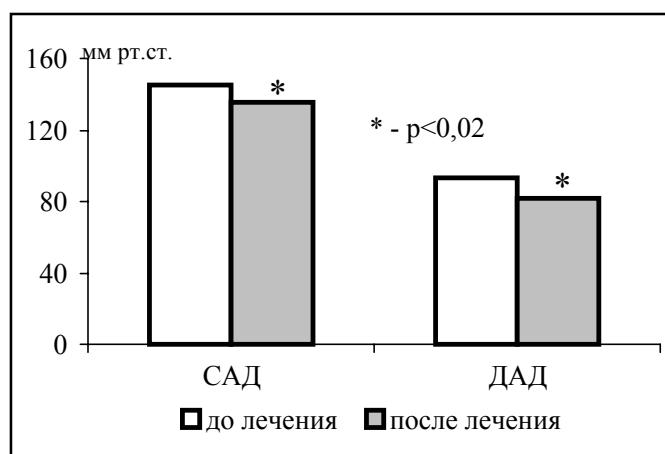


Рис 1. Динамика АД в результате лечения алтиаземом-РР больных с мягкой артериальной гипертензией

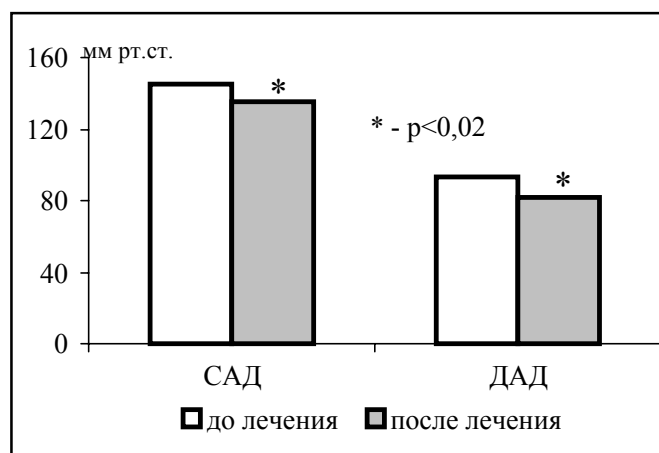


Рис 2. Динамика АД по данным суточного мониторингирования в результате лечения алтиаземом-РР больных с мягкой артериальной гипертензией

благоприятные сдвиги ХС и ХС-ЛПВП. Например, до лечения уровень ХС в плазме составил $264 \pm 26,7$ мг/дл, а после лечения - $245 \pm 15,7$ мг/дл ($p < 0,01$). Уровень ХСЛПВП до лечения - $44 \pm 6,7$; после лечения - $47 \pm 7,5$ мг/дл ($p < 0,001$). Что касается ТГ, то хоть и отмечалось снижение этого показателя после лечения, результаты оказались недостоверны: до лечения - $198 \pm 35,2$ мг/дл.; после лечения - $180 \pm 52,5$ мг/дл ($p < 0,16$). Уровень глюкозы до лечения составил $5,2 \pm 0,55$ ммоль/л, после лечения - $5,0 \pm 0,46$ ммоль/л ($p < 0,04$).

В результате лечения алтиаземом РР только у 4 (22%) пациентов отмечалась головная боль, головокружение, гипостения. Выраженность указанных симптомов характеризовалась не более, как умеренная и это не привело к отмене препарата. Никаких изменений в клиническом и биохимическом анализе крови после лечения не наблюдалось, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

Обсуждение результатов

В результате 12-недельного лечения алтиаземом РР у большинства больных с мягкой АГ (71%) был достигнут отличный или хороший эффект. Сходные данные получены и в другом российском исследовании, в котором алтиазем РР обеспечивал адекватное снижение АД у 66,7% больных с мягкой АГ[1].

По данным суточного мониторингирования АД, алтиазем РР благоприятно влияет на суточный профиль АД. В ис-

Таблица 1

Динамика липидного профиля и глюкозы в плазме крови в результате лечения алтиаземом-РР больных с мягкой артериальной гипертензией

	Общий холестерин, мг/дл ($M \pm m$)	ХС-ЛПВП, мг/дл ($M \pm m$)	Триглицериды, мг/дл ($M \pm m$)	Глюкоза, Ммоль/л ($M \pm m$)
До лечения	$264 \pm 26,7$	$44 \pm 6,7$	$198 \pm 35,2$	$5,2 \pm 0,55$
После лечения	$245 \pm 15,7$	$47 \pm 7,5$	$180 \pm 52,4$	$5,0 \pm 0,46$

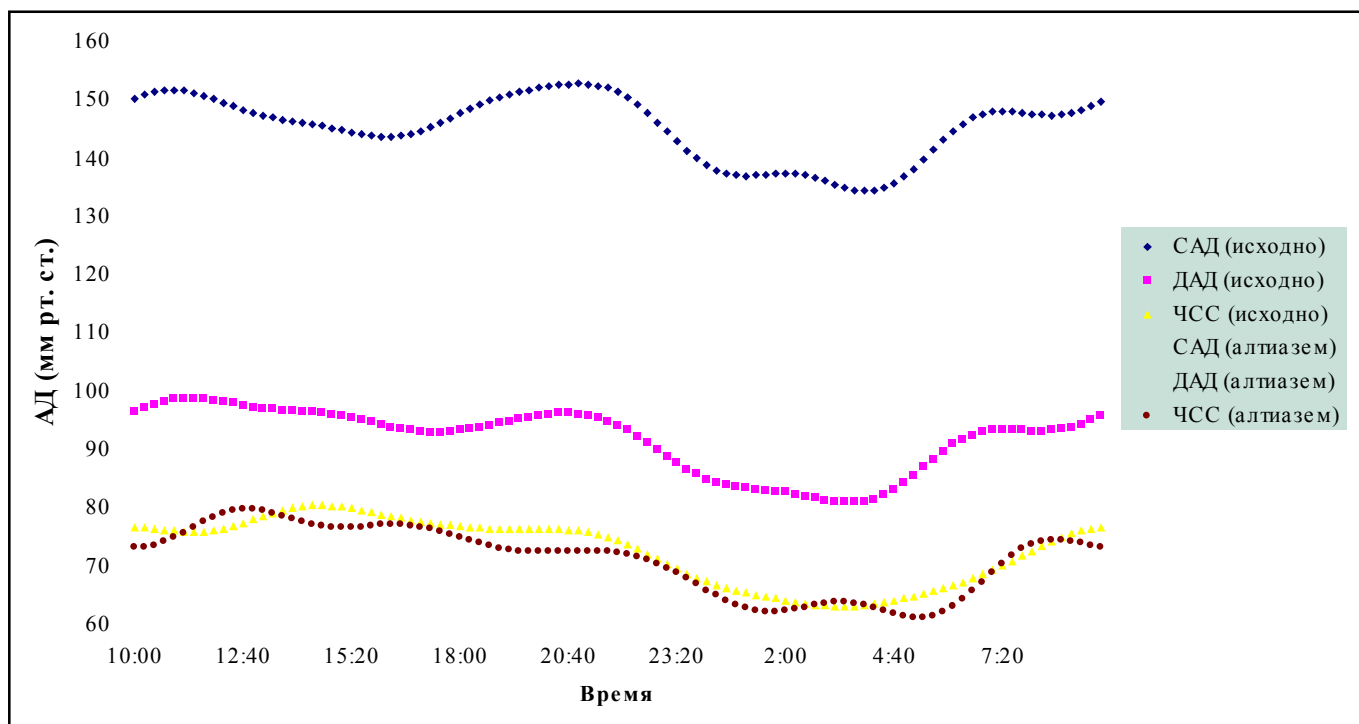


Рис 3. Динамика суточного ритма АД и ЧСС на фоне лечения алтиаземом (анализ Фурье)

следовании, проведенном Леоновой М. В. и сотр., сравнивавших антигипертензивный эффект различных антагонистов кальция, алтиазем РР благоприятно влиял на суточный профиль АД у больных как с нормальным, так и с нарушенным циркадным ритмом АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных [2]. В нашем исследовании у всех больных исходно отмечался нормальный суточный профиль АД и поэтому ее существенного изменения не произошло. Препарат обеспечивал стабильное снижение АД в течение суток и при этом не происходило резкого уменьшения ЧСС.

Данные нашего исследования свидетельствуют, как минимум, о метаболической нейтральности алтиазема РР. В результате лечения алтиаземом РР произошли благоприятные сдвиги липидного профиля (отмечалось достоверное увеличение уровня ХС и ХС-ЛПВП). Данные других

исследований свидетельствуют о метаболической нейтральности алтиазема РР. Они показали, что пролонгированная терапия алтиаземом РР не приводила к сдвигам показателей общего холестерина, ХС-ЛПНП, ТГ и ХС-ЛПВП [3,4]. Более того, препарат не влияет на чувствительность тканей к инсулину и уровень гликемии [5,6].

Таким образом, как полученные нами результаты, так и данные других исследований свидетельствуют о том, что алтиазем РР является безопасным, хорошо переносимым препаратом, обеспечивающим стабильное снижение АД в течение суток у большинства больных с мягкой АГ и обладающим нейтральным метаболическим эффектом. Это позволяет отнести указанный препарат к современному средству выбора при лечении АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями и рекомендовать его для применения в широкой клинической практике.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Алтиазем РР-новая лекарственная форма дилтиазема длительного действия. «Универсум Паблишинг».
2. Леонова М. В., Демонова А.В., Малышева Е.А., Белоусов Ю. Б. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных с артериальной гипертензией. Росс. кардиол. ж. 1999; 3: 36-39.
3. Карпов Ю. А. Влияние гипотензивных средств на уровень липидов в плазме. Международный журнал медицинской практики. 1996. 1: 46-47.
4. Ames R. P. Antihypertensive drugs and lipid profiles. Am.J. of hypertension 1988.1: 421-427.
5. Chaffman N., Brodgen R. N. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs, 1985; 29 (5):387-454.
6. Andren L., Hoglund P., Dotevall A., Eggertsen R., Svensson A., Olson S. O., Wadenvik H. Diltiazem in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol. 62: 114 G-120G.

Abstract

Antihypertensive efficacy and metabolic influence of long-acting calcium channel blocker – altiagem RR (diltiazem) was studied in 18 mild hypertensive patients with dislipoproteinemias. It was established that the daily use of 180 mg of

the drug led to the effective control of blood pressure in majority of pts. The drug provided 24-hour control of blood pressure and induced mild decrease of pulse rate. Moreover, it appeared to be metabolically neutral : it did not affect lipid profile and blood glucose level. We conclude that altiazem RR is a modern drug of choice in hypertensive pts with accompanying metabolic disorders.

Keywords: mild hypertension, altiazem RR, dislipoproteinemias, metabolic effects.

Поступила 20/03-2001

* * *

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАРВЕДИЛОЛА НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Мингазетдинова Л.Н., Максютлова Л.Ф., Валеева Л.А., Максютлова А.Ф., Канишина М.Е., Голубкова В.Н.

Кафедра внутренних болезней № 1 Башкирского государственного медицинского университета, городская клиническая больница № 13, Уфа

Резюме

Было обследовано 106 больных первичным острым крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ). Установлено благоприятное влияние карведилола на основные параметры центральной, внутрисердечной и периферической гемодинамики без увеличения общего периферического сопротивления сосудов при длительном приеме. Показано, что карведилол способствует уменьшению объемных показателей левого желудочка у больных крупноочаговым ИМ путем снижения пред- и постнагрузки, улучшает сократимость миокарда, параметры трансмитрального кровотока, способствует лучшей сохранности систолической и диастолической функции левого желудочка. На фоне лечения карведилолом у больных ИМ происходит достоверное снижение конечно-систолического размера (на 7,1%) и объема (на 14,3%), общего периферического (на 28,5%) и удельного периферического (на 14%) сопротивления сосудов, повышение фракции выброса (на 14%), скорости циркуляторного укорочения волокон левого желудочка (на 10,1%).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, карведилол, гемодинамика, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, эхокардиография.

Высокая распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе от острого инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений, определяют актуальность изысканий, направленных на более глубокое изучение патогенеза ИМ, вопросов лечения и реабилитации на современном этапе.

При развитии некроза сердечной мышцы возникает острая дисфункция миокарда, которая проявляется резким и значительным снижением сократительной способности миокарда. Прогноз и течение ИМ, как и постинфарктного периода, определяется способностью левого желудочка адекватно адаптироваться к новым условиям работы. Поэтому вторичная реабилитация больных ИМ должна начинаться с первых дней развития заболевания. По современным представлениям она включает в себя различные мероприятия, в том числе раннюю адекватную медикаментозную терапию с применением β -адреноблокаторов (β -АБ), дезагрегантов, ингибиторов АПФ и других препаратов [6]. Все эти меры направлены на уменьшение и устранение дисфункции миокарда, которая может служить впоследствии пусковым механизмом развития недостаточности кровообращения [1].

Многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями доказана высокая эффективность раннего назначения β -АБ больным острым ИМ, однако широкое их использование ограничивается из-за развития некоторых побочных эффектов и наличия ряда противопоказаний [2]. В настоящее время все шире используются новые β -АБ, обладающие дополнительными β -блокирующими свойствами. Новый β -АБ III поколения с дополнительными вазодилатирующими свойствами - карведилол, обладающий также кардио- и вазопротективным эффектом, а также антипролиферативными и антиоксидантными свойствами [4,8], показал высокую эффективность при лечении больных хронической сердечной недостаточностью (СН) [9],

гипертонической болезнью (ГБ) [5,7], ИБС [3,11]. Препарат способен улучшать гемореологию и оказывать благоприятный эффект на обмен глюкозы. В литературе встречаются единичные сведения об использовании карведилола в комплексной терапии ИМ, его влияние на ремоделирование левого желудочка [10], однако мало изучено его влияние на клиническое течение заболевания, на параметры центральной и периферической гемодинамики, в том числе в ранние и отдаленные сроки ИМ.

Целью исследования явилось изучение действия карведилола (Дилатренд, фирма F.Hoffman-La-Roshe, Швейцария) на основные гемодинамические показатели у больных инфарктом миокарда, на систолическую и диастолическую функции левого желудочка.

Материал и методы

В исследование были включены 106 пациентов (мужчины в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст – $52,3 \pm 1,4$ лет)) с первичным острым крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ), поступивших через 6-24 ч от начала болевого приступа и проходивших лечение в кардио-реанимационном и кардиологическом отделениях городской клинической больницы № 13 г. Уфы в 1996-1999г.г. Всем больным был диагностирован острый ИМ, по критериям ВОЗ (1978). После обследования в момент поступления исключались больные с повторным ИМ, а также больные с выраженными сопутствующими заболеваниями печени, почек, легких, с наличием бронхообструктивного синдрома, кардиогенным шоком тяжелой степени, острой левожелудочковой недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, брадикардией (ЧСС менее 55 в минуту), нарушениями проводимости.

Все больные были рандомизированы по клинико-инструментальным и анамнестическим признакам и разделены

на три группы методом случайной выборки. В основную (1) группу было включено 35 больных острым ИМ, которым была назначена комплексная терапия с добавлением карведилола (Дилатренд, фирмы «F. Hoffman-La Roche», Швейцария) с момента поступления в индивидуально подбираемой дозе. Начальная доза карведилола составила 3,125 мг 2 раза в сутки внутрь. Под контролем самочувствия больных и мониторинга АД дозу постепенно увеличивали до 12,5 мг 2 раза в сутки к 20-26 дню заболевания. Группу сравнения (2) составили 36 пациентов, которым в стационаре проводилась традиционная терапия ИМ с включением β -АБ (анаприлин, Россия), начиная с дозы 60-80 мг в сутки и последующим увеличением ее до 120-160 мг в сутки в 3-4 приема. В качестве группы контроля (3) было обследовано 35 пациентов, получающих обычную терапию ИМ, исключая β -АБ. В качестве базисной терапии всем больным проводилось лечение антикоагулянтами (гепарин по общепринятой методике), дезагрегантами (аспирин в дозе 125-325 мг в сутки), ИАПФ в малых дозах (каптоприл 6,25 мг в сутки) и при необходимости - нитратами (моно мак 20 мг, 2-3 раза в сутки). В зависимости от клинического течения заболевания, дополнительно назначались другие анальгетические, антиангинальные, антиаритмические, диуретические и метаболические препараты. Всем исследованным больным по разным причинам не проводилась тромболитическая терапия.

Группы больных были сопоставимы по возрасту, локализации ИМ и тяжести течения заболевания.

Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических проявлений и развитию осложнений заболевания.

Изучение параметров центральной гемодинамики осуществлялось методами эхокардиографии (ЭхоКГ) (аппарат "Aloka-630" SSD-280, Япония) по стандартной методике и тетраполярной реографии (автоматизированная система "КРЕДО" на реографе РПГ-2-02) по методу W.L. Kubicek (1970) в модификации Ю.Т. Пушкарка (1971) в первые 3 дня после поступления, на 12-14 дни лечения и перед выпиской больных из стационара. Определяли конечный систолический и конечный диастолический размер и объем (КСР, КДР, КСО, КДО, соответственно), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), фракцию систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка (ФС), конечный систолический и конечный диастолический индексы (КСИ, КДИ). Для оценки диастолической функции левого желудочка проводили доплеровское исследование трансмитрального кровотока с оценкой следующих параметров: максимальной скорости раннего систолического наполнения (M_1 , см/сек), максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (M_2 , см/сек), отношения M_1/M_2 , площади под кривыми раннего кровотока (Е) и фазы систолы предсердий (А) и их отношение (Е/А) [15]. Методом тетраполярной реографии определяли общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), общее удельное периферическое сопротивление сосудов (ОУПСС).

Для более точного сопоставления полученных результатов также вычислялось среднее артериальное давление по формуле: $AD_{cp} = DAD + (САД - DAD)/3$.

Статистическая обработка цифрового материала производилась на IBM PC AT с использованием стандартного пакета программ "Statistica" для Windows 95. Производился расчет средних значений и стандартных отклонений, а также определение достоверности различий с применением t-критерия Стьюдента (при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ жалоб, данных объективного и лабораторно-инструментального методов исследования показал, что клиническое течение заболевания было более благоприятным в основной группе, чем в контрольной, а общее количество осложнений (в пересчете на одного больного) было меньшим.

Как показало наблюдение, практически все больные основной группы хорошо переносили проводимую терапию β -, α -АБ. Ни у одного из обследованных больных при плановом применении карведилола не развивалась выраженная артериальная гипотензия или брадикардия. У пациентов, получавших карведилол в составе комплексного лечения с первых дней от начала заболевания, начиная с 6-7 суток, наблюдалась тенденция к нормализации АД при его повышенных показателях и стабилизация - при нормальных значениях. Динамика изменений среднего АД (AD_{cp}) представлена на рис. 1. Следует отметить, что, если исходные уровни среднего АД были практически идентичными по трем сравниваемым группам, то к концу стационарного периода реабилитации больных ИМ в основной группе, в целом AD_{cp} было ниже, чем в группе сравнения (на 0,76%) и в контрольной группе (на 5,2%), но недостоверно.

В 1 и 2 группах достоверное уменьшение ЧСС было в 2,4 и 2,6 раз большим по сравнению с контролем, где разница между исходной ЧСС и после стационарного лечения была недостоверно значимой. В группе контроля имела тенденция к снижению ЧСС, но ее нормализация у лиц с исходной тахикардией наступала медленнее и позднее. Также следует подчеркнуть, что, несмотря на нали-

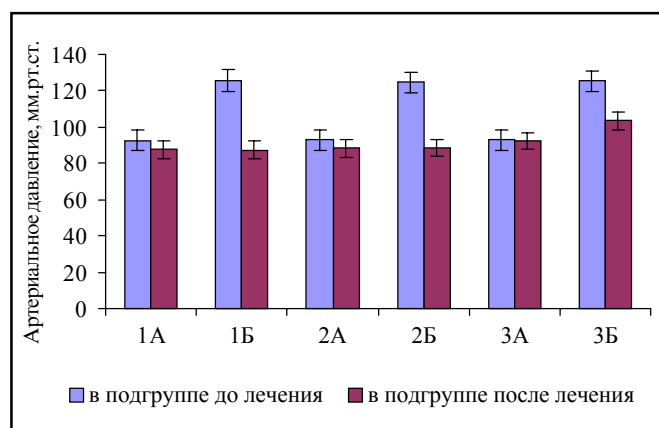


Рис. 1 Изменения среднего артериального давления по группам больных ИМ после стационарного лечения (1А, 1Б - подгруппы, принимавшие карведилол, 2А, 2Б - подгруппы, леченные пропранололом, 3А, 3Б - подгруппы, получавшие традиционную терапию, без β -АБ).

чие у карведилола вазодилатирующих свойств, не отмечалось рефлекторного учащения ритма сердца, наблюдаемого при лечении обычными вазодилататорами. К тому же, карведилол способствовал достоверному снижению (в 1,2 раза) индекса пульс-давление, что косвенно свидетельствует об уменьшении потребности миокарда в кислороде.

Через 3 месяца наблюдения АД_{ср} у больных контрольной группы в целом было на 8,5% (p<0,05), а ЧСС – на 9,2% (p>0,05) выше, чем у пациентов основной группы.

Как показали результаты ЭхоКГ, проведенной всем больным на 1-3 сутки после госпитализации, у всех больных отмечалась дилатация левого желудочка (у 72,7% больных по всем группам) и значительное ухудшение его сократительной способности (у 88,9% больных). Нарушение адаптационных возможностей миокарда выражалось в падении уровня УО в среднем на 5,8% (до 74,8±3,2 мл у больных основной группы, до 75,6±2,6 - в группе сравнения и до 75,8±2,1 мл - в контрольной группе, p>0,05), ФВ - на 25,5% (до 45,4±2,1 % в 1-й группе, до 44,8±2,7 % во 2-й группе и до 43,9±2,8 % в 3-й группе больных, p<0,05), ФС - на 29,9% (до 19,8±0,4% в 1-й группе, до 19,6±0,4% во 2-й группе, до 19,4±0,3% в 3-й группе, p<0,05) по сравнению с нормальными величинами.

Достоверное увеличение у всех больных КСР и КДР левого желудочка (в среднем на 16,7% и 28,7%, соответственно, p<0,05) при одновременном повышении КСО и КДО объемов (в среднем на 108% и 35,7%, соответственно, p<0,05) было связано с образованием обширных очагов некроза с последующим их истончением и растяжением. Так, в основной группе КСР увеличился до 4,64±0,14 см, КДР - до 5,93±0,12 см, КСО - до 96,5±5,2 мл, КДО - до 171,3±4,8 мл (p<0,05) по сравнению со средними нормальными значениями перечисленных показателей; в группе сравнения КСР возрос до 4,68±0,08 см,

КДР - до 5,98±0,13 см, КСО - до 95,2±3,8 мл, КДО - 170,8±3,9 мл (p<0,05); в контрольной группе увеличение КСР, КДР, КСО и КДО составило 4,69±0,08 см, 6,03±0,09 см, 95,4±2,3 мл, 171,2±2,4 мл (p<0,05), соответственно. Указанные изменения, безусловно, связаны с величиной поражения миокарда, глубиной процесса и наличием осложнений острого периода ИМ.

Клиническое обследование больных с учетом результатов ЭхоКГ показало, что проявления ХСН I ФК по классификации NYHA, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка с ФВ<40%, при поступлении имели место у 15 (42,9%), 17 (47,2%) и 16 (45,7%) больных в 1-й, 2-й и 3-й группах, соответственно, II ФК - у 4 (11,4%) пациентов 1 группы, у 5 (13,9%) пациентов 2 группы и 5 (14,3%) пациентов 3 группы, а отсутствовали, соответственно, у 16 (45,7%), 14 (38,9%) и 14 (40,0%) пациентов в сравниваемых группах.

На фоне лечения карведилолом отмечалась достоверно положительная динамика показателей внутрисердечной гемодинамики, выражающаяся в уменьшении показателей дилатированного левого желудочка, повышении сократительной способности миокарда.

Результаты исследований в трех группах пациентов показали, что уже к моменту завершения стационарного лечения показатели дилатированного левого желудочка уменьшались в большей степени в основной группе: КСР в основной группе снизился на 7,1% (p<0,05), КДР - на 5,6% (p>0,05), КСО - на 14,3% (p<0,05) и КДО - на 5,2% (p>0,05) (табл. 1). Наблюдаемые явления объясняются сочетанием снижения постнагрузки за счет β-блокирующего действия карведилола и блокадой β-адренорецепторов сердца, вследствие чего снижается нагрузка на ишемизированный миокард, повышается эластичность, податливость и расслабление сердечной мышцы, особенно

Таблица 1

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики у больных инфарктом миокарда (M±m)

Показатели	Основная группа			Группа сравнения			Контрольная группа		
	исходно	после лечения	через 3 месяца	исходно	после лечения	через 3 месяца	исходно	после лечения	через 3 месяца
	1 (n=32)	2 (n=32)	3 (n=25)	4 (n=34)	5 (n=34)	6 (n=26)	7 (n=33)	8 (n=33)	9 (n=24)
КСР, см	4,64±0,14	4,31±0,08г	4,56±0,12 ж	4,68±0,08	4,42±0,09г	4,6±0,14	4,69±0,08	4,64±0,11	4,88±0,1
КДР, см	5,93±0,12	5,62±0,12	5,81±0,13	5,98±0,13	5,82±0,08	5,87±0,08	6,03±0,09	6,11±0,12	6,14±0,15
КСО, мл	96,5±5,2	82,7±2,5 г	88,2±2,6 з	95,2±3,8	83,5±2,6 г	89,1±3,1 ж	95,4±2,3	89,3±3,3	101,2±3,3
КДО, мл	171,3±4,8	162,5±4,6	167,6±2,4 з	170,8±3,9	162,7±4,5	168,1±2,3 з	171,2±2,4	176,9±2,8	180,3±3,3 е
УО, мл	74,8±3,2	79,8±2,0	79,4±2,3	75,6±2,6	79,2±2,9	79,0±2,8	75,8±2,1	87,6±3,6 г	79,1±2,7
ФВ, %	45,4±2,1	51,8±2,3 г	53,1±2,2 а	44,8±2,7	50,7±2,6	52,4±2,3 а	43,9±2,8	48,3±3,0	49,5±3,2
ФС, %	19,8±0,4	21,8±0,51д	23,6±0,5 в з	19,6±0,4	21,2±0,5 г	23,1±0,4 в з	19,4±0,3	20,3±0,3 г	21,3±0,4 б
КСИ, мл/м²	50,9±4,1	43,5±5,2	46,4±4,7	50,1±5,1	44,0±4,6	46,9±4,4	50,2±4,2	47,0±5,3	53,3±4,2
КДИ, мл/м²	90,2±3,8	85,5±5,0	88,2±4,2	89,7±3,8	85,6±4,6	88,5±4,6	90,1±4,4	93,1±5,3	94,9±5,3

Примечание: а - при p<0,05 между 1 и 3, 4 и 6; б - при p<0,01 между 7 и 9; в - при p<0,001 между 1 и 3, 4 и 6; г - при p<0,05 между 1 и 2, 4 и 5, 7 и 8; д - при p<0,01 между 1 и 2; е - при p<0,05 между 7 и 9; ж - при p<0,05 между 3 и 9 или 6 и 9; з - при p<0,01 между 3 и 9, 6 и 9

за счет улучшения оксигенации миокарда.

В группе сравнения также отмечалось уменьшение КСР на 5,3% ($p < 0,05$), КДР - на 3,0% ($p > 0,05$), КСО - на 12,3% ($p < 0,05$), КДО - на 4,6% ($p > 0,05$), но диастолические размеры изменились недостоверно. В группе контроля к моменту выписки имели место некоторое понижение КСР и КСО (на 0,9% и 6,3%, соответственно) на фоне недостоверного повышения КДР и КДО (на 1,5% и 3,4%, соответственно), что свидетельствует о недостаточной адаптации сердца после перенесенного нейрогуморального срыва и развития в миокарде очага некроза.

В 1 и 2 группах не наблюдалось достоверно значимых изменений УО: у больных 1-й группы он увеличился на 6,7%, у больных 2-й группы - на 5,0%, а в 3-й группе отмечалось достоверное повышение УО на 15,6% ($p < 0,05$) вследствие повышенной работы сердца с перенапряжением компенсаторных механизмов. В группах больных, леченых карведилолом, к моменту выписки из стационара достоверно повышалась ФВ на 14,0%, во 2-й и 3-й группах этот показатель также увеличился (на 13,2% и на 10,0% соответственно, $p > 0,05$) (рис. 2), но эти значения были недостоверны. ФС во всех трех группах достоверно повысилась (на 10,1% - в 1 группе, на 7,6% - во 2 группе и на 4,6% - в 3 группе пациентов, $p < 0,05$), однако в основной группе она возросла на 7,4% ($p > 0,05$), а в группе сравнения - на 4,4% ($p > 0,05$) больше, чем в контрольной группе (рис. 2). Тем не менее, наблюдавшееся улучшение сократительной способности миокарда не привело к достижению исследуемыми параметрами границ нормы, что говорит о значительном нарушении работы сердца, для восстановления которой нужен более длительный период реабилитации.

Проявления ХСН I ФК по классификации NYHA перед выпиской из стационара наблюдались у 7 (20,0%) больных 1-й группы, у 8 (22,2%) больных 2-й группы и у 12 (34,3%) больных 3-й группы; II ФК - у 3 (8,6%) больных основной группы, у 4 (11,1%) больных группы сравнения и у 5 (14,3%) больных группы контроля.

При использовании карведилола в комплексном лече-

нии больных ИМ была выявлена существенная положительная динамика показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка. У основной группы больных было выявлено особенно выраженное влияние карведилола на параметры раннего диастолического трансмитрального кровотока. Максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (M_1) увеличивалась у этих больных на 15,6% ($p < 0,05$) в отличие от показателей группы сравнения и контрольной группы, где M_1 повысилась недостоверно (на 11,3% и на 6,6%, $p > 0,05$), хотя и в большей степени, у больных, получавших в комплексной терапии β -АБ (табл. 2).

Также в основной группе и группе сравнения было отмечено достоверное увеличение площади под кривыми диастолического кровотока (Е) после проведенного стационарного лечения (на 30% и на 25,5%, соответственно, $p < 0,05$), в контрольной группе это повышение было недостоверным. У всех больных трех сравниваемых групп наблюдалось недостоверное уменьшение максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (M_2) (на 3,1%, 1,6% и 1,0%, соответственно, $p > 0,05$) и площади фазы систолы предсердий (А) (на 10,1%, 5,1% и 2,6%, соответственно, $p > 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Отмечалась тенденция к увеличению параметров, в расчет которых входили показатели, характеризующие систолу предсердий (M_1/M_2 , Е/А), то есть наблюдалось некоторое улучшение диастолической функции левого желудочка в основной группе и группе сравнения, причем в основной группе - в большей степени: отношение M_1/M_2 возрастало в 1-й группе на 19,2% ($p > 0,05$), во 2-й - на 13,5% ($p > 0,05$), а Е/А достоверно увеличивалось в 1-й группе на 46,0% ($p < 0,05$) и недостоверно - во 2-й группе - на 32,3% ($p > 0,05$) по сравнению с исходными величинами (рис. 3).

Проведенное исследование показало стабилизирующее действие карведилола на структуру диастолического наполнения левого желудочка. Это выражалось в трансформации трансмитрального диастолического кровотока из «гипертрофического» в «нормальный» и достоверном увеличении отношения Е/А. При этом уменьшение скорости потока А косвенно свидетельствует о перераспределении поступления крови в сторону периода раннего наполнения и разгрузку левого предсердия. Такое «разгружающее» действие блокаторов β -адренорецепторов может быть связано с их способностью уменьшать конечное диастолическое давление в левом желудочке и, тем самым, снижать постнагрузку на предсердие [1]. Вероятным механизмом действия карведилола на миокард является также свойство препарата предупреждать нарушение пассивных (эластических) свойств мышцы желудочка, которые во многом определяют скорость потока в позднюю диастолу; способность активизировать процессы изоволюмического расслабления и нормализации исходно «незавершенной» диастолы. Более полное расслабление способствует снижению экстрасистолического компонента сосудистого сопротивления и улучшению перфузии миокарда, которая также

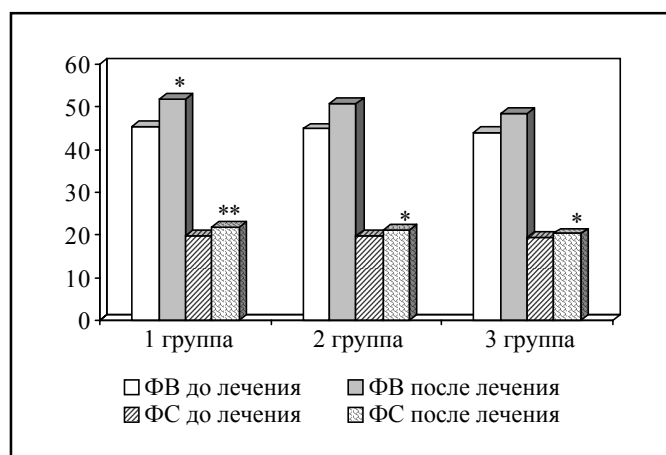


Рис. 2. Изменение сократительной способности миокарда у больных инфарктом миокарда по группам на фоне лечения в стационаре (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$)

Таблица 2

Динамика параметров доплеровского трансмитрального кровотока у больных инфарктом миокарда ($M \pm m$)

Параметры кровотока	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=36)		Группа контроля (n=35)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка M_1 , см/сек	46,2±2,1	53,4±2,6*	46,1±2,8	51,3±3,3	45,8±3,8	48,8±4,6
Максимальная скорость кровенаполнения во время систолы левого предсердия, M_2 , см/с	89,7±6,45	86,9±4,25	88,8±4,8	87,4±5,61	89,3±6,1	88,4±5,82
M_1/M_2	0,52±0,06	0,62±0,07	0,52±0,08	0,59±0,06	0,51±0,07	0,55±0,08
Площади под кривыми раннего диастолического кровотока E , см	5,0±0,4	6,5±0,58*	5,1±0,41	6,4±0,43*	4,9±0,54	5,4±0,48
Фаза систолы предсердий A , см	7,9±0,72	7,1±0,83	7,8±0,75	7,4±0,68	7,8±0,66	7,6±0,78
E/A	0,63±0,09	0,92±0,1*	0,65±0,06	0,86±0,13	0,63±0,08	0,71±0,12

Примечание: * - при $p < 0,05$ между показателями до лечения и после лечения

благоприятно увеличивается при снижении внешней работы сердца под действием карведилола. Также можно предположить, что положительное действие карведилола на диастолическую функцию левого желудочка обусловлено как его непосредственным влиянием на миокард через β -адренорецепторы, так и наличием достаточного вазодилатирующего эффекта, что ведет к снижению постнагрузки на сердце.

В первые дни развития острого ИМ наблюдалось повышение ОПСС и ОУПСС - последние достоверно повысились (в среднем, по трем группам, на 45,1% ($p < 0,01$) и на 27,8% ($p < 0,05$), соответственно). На фоне лечения карведилолом имело место достоверное снижение ОПСС на 28,5% ($p < 0,001$) и ОУПСС на 23,6% ($p < 0,05$) при увеличении этих гемодинамических показателей в группе сравнения (на 14,9%, $p < 0,05$ и на 13,2%, $p > 0,05$, соответствен-

но). В контрольной группе ОПСС и ОУПСС понизились недостоверно на 10,2% и 8,4%, соответственно (рис.4).

Через 3 месяца после стационарного лечения по данным ЭхоКГ отмечалась тенденция к дальнейшему улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда, причем более выраженное в основной группе, леченной карведилолом (табл. 1). Так, КСР и КДР незначительно уменьшились - на 1,7% и 2,0% в основной группе, на 1,7% и 1,8% в группе сравнения, соответственно ($p > 0,05$), по сравнению с исходными показателями; КСО и КДО также уменьшились на 8,6% и 2,2% в 1-й группе, на 6,4% и 1,6% во 2-й группе, соответственно ($p > 0,05$), в отличие от контрольной группы, где

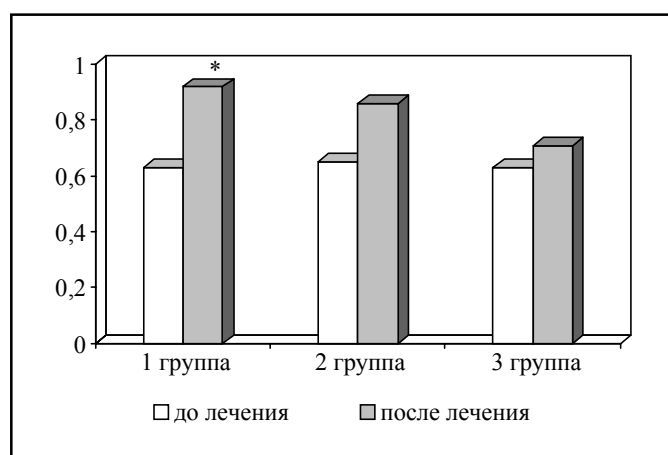


Рис. 3. Изменения показателя E/A в трех группах больных инфарктом миокарда в течение стационарного периода лечения (* - $p < 0,05$).

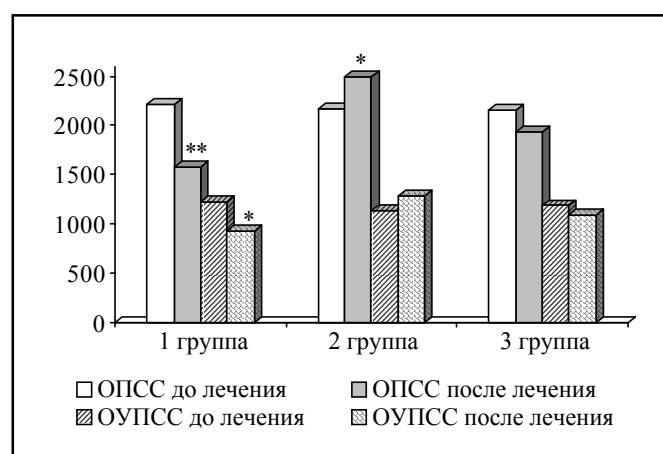


Рис. 4. Изменение величины общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и общего удельного периферического сопротивления (ОУПСС) у больных инфарктом миокарда на стационарном этапе лечения в трех сравниваемых группах на 22-24 дни лечения (* - $p < 0,05$, * - $p < 0,001$).

КСР, КДР, КСО и КДО продолжали незначительно увеличиваться на 4,05%, 1,8%, 6,1% и 5,3%, соответственно ($p>0,05$). УО в сравниваемых группах увеличился на 6,1%, 4,5% и 4,4%, соответственно ($p>0,05$). Однако по сравнению со значениями перечисленных параметров, определенных на 22-24 дни от начала болезни, через 3 месяца произошло некоторое увеличение объемных показателей левого желудочка. Так, КСР и КДР увеличились в основной группе на 5,8% и 3,4%, в группе сравнения - на 4,1% и 0,9%, в группе контроля - на 5,2% и 0,5%, соответственно ($p>0,05$); КСО и КДО в сравниваемых группах - на 6,7% и 3,1%, на 6,7% и 3,3%, на 13,3% и 1,9%, соответственно ($p>0,05$). Тем не менее, следует отметить, что при исходно одинаковых значениях объемные показатели левого желудочка в значительно большей степени возрастали в группе больных, принимавших в стационаре традиционную терапию ИМ, исключая β -АБ. Например, КСР в основной группе и группе сравнения был на 6,6% и 5,7% ($p>0,05$) меньше, чем в группе контроля, КДР - на 5,4% и 4,4%, КСО - на 12,9% и 12,0%, КДО - на 7,0% и 6,8% ($p>0,05$), соответственно. Увеличение объемов левого желудочка может быть обусловлено возрастанием нагрузки на миокард в связи с расширением физической активности, а также небольшим сроком наблюдения от начала заболевания.

В период рубцевания ИМ наблюдалось дальнейшее достоверное улучшение локальной и глобальной сократимости миокарда, достоверное возрастание ФВ и ФС по сравнению с исходными показателями: на 17,0% ($p<0,05$) и 19,2% ($p<0,001$) в основной группе, на 17% ($p<0,05$) и 17,9% ($p<0,001$) во 2-й группе, на 12,8% ($p>0,05$) и 9,8% ($p<0,01$) в 3-й группе, соответственно. Однако следует отметить, что в группе, получавшей в комплексной терапии карведилол, восстановление сократительной способности миокарда после ИМ происходило быстрее и в большей степени (ФВ в основной группе была на 7,3% больше, а ФС - на 9,8% больше, чем в группе контроля).

Таким образом, можно заключить, что гемодинамическая разгрузка миокарда в остром и подостром периодах ИМ под действием включенного в комплексную те-

рапию карведилола, в дальнейшем способствовала более быстрой и более благоприятной адаптации сердца к новым условиям функционирования и вело к значительно-му снижению осложнений постинфарктного периода.

Данные объективного исследования и результаты ЭхоКГ позволили выявить больных с признаками СН I и II ФК. Через 3 месяца бессимптомная дисфункция левого желудочка (I ФК) определялась у 5 (14,3%) пациентов основной группы, у 6 (16,7%) - группы сравнения и у 9 (25,7%) - группы контроля; все эти пациенты имели ФВ < 40%. СН II ФК была диагностирована у 2 (5,7%), 2 (5,6%) и 4 (11,4%) больных наблюдаемых групп, соответственно, то есть ХСН развивалась у больных, получавших в лечении карведилол почти в 2 раза реже, чем в группе пациентов, получавших традиционную терапию ИМ без включения β -АБ.

Выводы

1. Применение карведилола у больных первичным крупноочаговым ИМ с первых дней заболевания в постепенно возрастающей титруемой дозе достаточно безопасно и эффективно. Препарат благоприятно влияет на параметры внутрисердечной, центральной и периферической гемодинамики, однако при длительном приеме, в отличие от анаприлина, практически не вызывает увеличения общего периферического сопротивления сосудов.
2. Карведилол способствует уменьшению объемных показателей левого желудочка у больных крупноочаговым ИМ путем снижения пред- и постнагрузки, улучшает сократимость миокарда. На фоне лечения карведилолом у больных ИМ происходит достоверное снижение конечно-систолического размера (на 7,1%) и объема (на 14,3%), общего периферического (на 28,5%) и удельного периферического (на 14%) сопротивления сосудов, повышение фракции выброса (на 14%), скорости циркуляторного укорочения волокон левого желудочка (на 10,1%).
3. Карведилол способствует лучшей сохранности систолической и диастолической функций левого желудочка с уменьшением развития хронической СН в постинфарктном периоде.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплер-эхокардиографическое исследование. // Кардиология. 1996; 36(9): 38 - 50.
2. Aronow W.S. Use of beta-blockers during and after myocardial infarction. // Compr. Ther. 1998; 24(6-7): 327-331.
3. Brunner M., Faber T.S., Greve B. et al. Usefulness of Carvedilol in unstable angina pectoris. // Amer. J. Cardiol. 2000; 85(10): 1173-1178.
4. Donetti E., Soma M.R., Barberi L. et al. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesion in hypercholesterolemic rabbit. // Atherosclerosis. 1998; 141(1): 45-51.
5. Hansson L., Himmelman A. Carvedilol in the treatment of hypertension - a review of the clinical data base. // Scand. Cardiovasc. J. 1998; 47: 67-80.
6. Hayes O.W. Emergency management of acute myocardial infarction. Focus on pharmacological therapy. // Amer. Med. Clin. North Am. 1998; 16(3): 541-563.
7. Moser M., Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. // Amer. J. Hypertens. 1998; 11(1, Pt 2): 15S-22S.
8. Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation. // Biochem. Pharmacol. 2000; 59(9): 1069-1076.
9. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renland D.G. et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double blind randomized study. // J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 25: 1225-1231.

10. Senior R., Basu S., Kinsey C. et al. Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. // Amer. Heart J. 1999; 137(4, Pt 1): 646-652.
11. Van der Does R., Hauf-Zachariou U., Pfarr E. et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris. // Amer. J. Cardiol. 1999; 83(5): 643-649.

Abstract

We have examined 106 patients with primary acute myocardial Q-infarction. Favourable effects of carvedilol on basic parameters of central, intracardial and peripheral hemodynamic was identified. Carvedilol did not increase general peripheral vascular resistance during long-term carvedilol administration. It is determined that carvedilol contributes to decrease in left ventricular volume values in patients with acute myocardial infarction by reducing pre- and postloading. The drug improves myocardial contractility, and so does transmitral blood flow parameters. Carvedilol promotes to stabilization left ventricular systolic and diastolic function of patients with primary acute myocardial infarction. The treatment with carvedilol reduces end-systolic size (7,1%) and volume (14,3%), general peripheral (28,5%) and specific peripheral (14%) vascular resistance. Carvedilol increases ejection fraction (14%), fraction shortening (10,1%).

Keywords: myocardial infarction, carvedilol, hemodynamics, left ventricular dysfunction, heart failure, echocardiography.

Поступила 23/12-2000

* * *

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КОРДАФЛЕКСОМ-РЕТАРД НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

Кательницкая Л.И., Лужецкая И.В., Тренева Г.О., Кечеджиева С.Г., Махова Л.А.,
Елизаров Н.А., Елизаров А.Н.

Кафедра внутренних болезней №4 ФПК Ростовского государственного медицинского университета

Резюме

Изучена антигипертензивная эффективность антагониста кальция пролонгированного действия нифедипина-ретард (кордафлекса-ретард, «ЭГИС») и влияние его на качество жизни при длительном применении у 30 больных артериальной гипертензией I – II степени. Исследование включало общее клиническое обследование, суточное мониторирование АД и ЧСС. До начала лечения и через 6 месяцев наблюдения проводилось обследование по оценке качества жизни и факторов риска, а также количества и качества здоровья. Кордафлекс-ретард назначался в зависимости от исходного уровня АД в суточной дозе 20-40 мг в течение 24 недель. Показано не только гипотензивное действие со стабилизацией уровня АД, но и снижение величины и скорости утреннего подъема САД, а также увеличение степени ночного снижения САД и ДАД на фоне благоприятного влияния на типы суточных кривых АД. Положительная динамика показателей АД сопровождалась улучшением качества жизни.

Ключевые слова: антагонисты-кальция, нифедипин-ретард, суточное мониторирование АД, качество жизни, артериальная гипертензия.

В настоящее время мы должны признать, что, несмотря на многочисленные исследования, проведенные в области артериальной гипертензии (АГ), имеющиеся методы лечения являются по сути паллиативными, так как позволяют только контролировать уровень артериального давления (АД), но не излечить АГ *per se*. Таким образом, цели антигипертензивной терапии на современном этапе представляют собой увеличение продолжительности жизни больных за счет снижения риска развития осложнений АГ и улучшение качества жизни (КЖ) больных с уменьшением показателей клинической симптоматики и сведением к минимуму риска развития побочных эффектов терапии. АГ, сама по себе, оказывает существенное негативное влияние на качество жизни больных. Однако, учитывая необходимость длительного применения антигипертензивных препаратов, крайне важно, чтобы лечение способствовало улучшению КЖ.

В настоящее время с позиций системы медицины, основанной на доказательствах, в лечении АГ отдается предпочтение препаратам длительного действия с достижением 24-часового эффекта, обеспечивающего легкое и длительное гипотензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, приверженность больного к лечению с минимизацией нежелательных проявлений. Правильный выбор тактики лечения больных АГ позволяет сохранить трудоспособность, значительно продлить жизнь пациента и улучшить качество его жизни [1,2,4,5,12].

Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности длительного лечения больных АГ антагонистом кальция дигидропиридинового ряда нифедипином пролонгированного действия (препарат Кордафлекс-ретард, фармацевтический завод «Эгис» АО, Венгрия) и изучение его влияния на качество жизни пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов (8 женщин постменопаузального периода и 22 мужчины), стра-

дающих АГ I-II степени (по классификации ВОЗ, 1999). Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 11,0$ лет, длительность АГ была $10,0 \pm 4,5$ года. Средний исходный уровень систолического артериального давления (САД) был 162 ± 18 мм рт. ст., ДАД – 105 ± 6 мм рт. ст.. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, клапанными пороками сердца, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями (кроме инсулиннезависимого сахарного диабета II типа в стадии компенсации), бронхиальной астмой, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недостаточностью кровообращения III-IV класса (NYHA), нестабильной стенокардией или стабильной стенокардией III-IV функционального класса, инфарктом миокарда в течение 3 месяцев до начала исследования.

Все больные, включенные в исследование, получали пролонгированный нифедипин (Кордафлекс-ретард) в индивидуально подобранных дозах 20-40 мг в сутки при двукратном приеме (средняя эффективная доза составила $39,9 \pm 12,6$ мг/сут.). Продолжительность периода наблюдения была 24 недели. Пациенты продолжали получать другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний. Антигипертензивная эффективность оценивалась по следующим критериям:

1. Динамика САД
2. Динамика ДАД
3. Типы суточных кривых АД (СПАД)
4. Наличие и степень выраженности побочных эффектов Кордафлекса-ретард.
5. Влияние на показатели КЖ.

Суточное мониторирование АД (СМ АД) проводилось с помощью аппарата АВРМ-02/М (фирма «Mediteck», Венгрия) в течение 24 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 [8].

Всем больным АГ перед началом лечения и через 6 месяцев наблюдения осуществлялось обследование по оценке качества жизни и факторов риска, а также количества и качества здоровья по анкетам, разработанным в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, ТОО «Эскиз» [3].

Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев после начала лечения Кордафлексом-ретард полный и частичный эффект терапии был достигнут у 86 % больных. На фоне монотерапии наблюдалось снижение САД при случайных измерениях со $162,2 \pm 18,4$ мм рт.ст. до $142,12 \pm 10,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рис. 1), а ДАД со $105,12 \pm 6,18$ мм рт.ст. до $86,14 \pm 6,28$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рис. 2). Результаты показателей СМАД, проведенного через 16 недель от начала лечения Кордафлексом-ретард (рис. 1, 2), свидетельствуют о достоверном снижении САД и ДАД в целом за сутки и в дневные часы. В ночное время отмечено снижение этих показателей при отсутствии статистически значимых значений. Через 6 месяцев монотерапии Кордафлексом-ретард во все периоды наблюдения АД находилось в пределах стойко нормальных значений. Что, прежде всего, указывало на отсутствие, так называемого, феномена «ускользания» гипотензивного эффекта при лечении Кордафлексом-ретард. Более того, было отмечено усиление гипотензивного эффекта Кордафлекса-ретард. При этом была отмечена нормализация ЧСС и индекса вариабельности сердечных сокращений (табл. 1).

Один из важнейших результатов исследования - снижение вариабельности АД, под влиянием 6-ти месячного лечения АГ Кордафлексом-ретард, при одновременном уменьшении, как времени, так и площади, гипертензивной нагрузки (табл. 2). На нормализацию вариабельности АД указывает достоверное уменьшение показателей стандартного отклонения и амплитуды колебания САД и ДАД (рис. 3, 4). А, как известно, количество эпизодов повышения АД в течение суток является таким же фактором риска

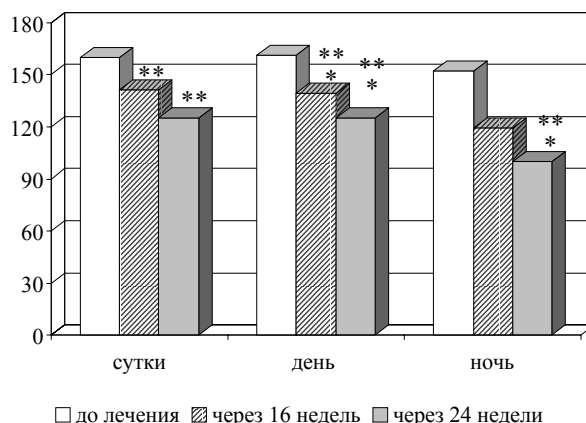


Рис. 2 Динамика ДАД по данным суточного мониторинга АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

сердечно-сосудистых осложнений, как и абсолютные значения АД [15]. Именно при выраженных колебаниях артериального давления отмечается увеличение риска смерти от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта, количества эпизодов безболевой ишемии.

Следует отметить, что в нашем исследовании величина АД в утренние часы также имела положительную динамику, хотя достоверное снижение утреннего подъема АД отмечено лишь через 24 недели после начала лечения. Скорость утреннего подъема АД достоверно снизилась через 16 недель от начала лечения. К этому же времени отмечено достоверное снижение ночного САД и ДАД (табл. 3).

Все вышеизложенное, безусловно, снижает риск поражения органов-мишеней, а, следовательно, и серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

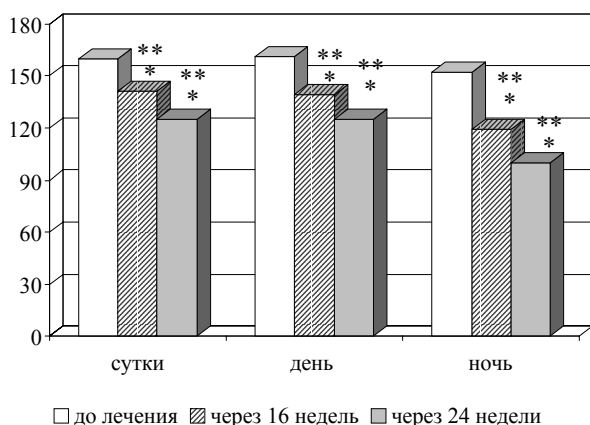


Рис. 1 Динамика САД по данным суточного мониторинга АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

Таблица 1

Динамика ЧСС у больных АГ по данным суточного мониторинга АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

Сроки и время исследования	ЧСС (уд/мин) до лечения	ЧСС (уд/мин) через 16 недель	ЧСС (уд/мин) через 24 недели
сутки	$80,6 \pm 1,02$	$71,51 \pm 3,21^{\wedge}$	$67,14 \pm 1,72^{\wedge}$
день	$84,02 \pm 1,13$	$76,09 \pm 3,85^{\wedge}$	$71,15 \pm 1,81^{\wedge}$
ночь	$69,81 \pm 1,42$	$59,16 \pm 2,11^{*\wedge}$	$59,14 \pm 1,56^*$
Стандартное отклонение (CO)			
сутки	$14,87 \pm 0,54$	$9,12 \pm 0,54^{*\wedge}$	$7,95 \pm 1,03^*$
день	$13,39 \pm 0,71$	$9,00 \pm 0,24^*$	$6,02 \pm 0,54^*$
ночь	$9,59 \pm 0,63$	$6,06 \pm 0,24^*$	$5,13 \pm 0,84^*$

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем; $\wedge$ - достоверные отличия показателей в сравнении с их уровнем до начала лечения.

Таблица 2

Индекс вариабельности и индекс площади АД у больных АГ до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

Сроки и время исследования	До лечения	Через 16 недель	Через 24 недели
Индекс вариабельности АД (%)			
САД			
Сутки	69,59±7,56	49,60±5,85*^	27,42±3,62*^
День	73,25±8,91	56,21±4,59*^	31,56±7,02*^
Ночь	66,19±7,11	51,24±6,02*^	28,02±4,18*^
ДАД			
Сутки	62,86±8,54	49,12±5,85*^	20,41±2,84*^
День	70,36±8,03	48,24±5,22*^	21,15±1,56*^
Ночь	53,37±9,11	45,17±3,86*	19,15±3,18*^
Индекс площади			
САД			
Сутки	306,49±75,17	155,58±36,84*^	78,57±12,91*^
День	266,42±39,43	141,88±15,21*^	69,15±8,14*^
Ночь	329,38±68,15	142,71±14,38*^	71,15±4,18*^
ДАД			
Сутки	282,08±39,98	104,82±7,78*^	38,72±7,14*^
День	332,19±75,15	120,45±16,11*^	39,15±4,18*^
Ночь	261,92±40,97	89,24±4,18*^	35,18±5,16*^

Примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем; ^ - достоверные отличия показателей в сравнении с их уровнем до начала лечения.

Следует отметить, что происходила не только стабилизация АД на нормальных цифрах, но и отмечено благоприятное влияние на типы суточных кривых (рис. 5).

Больные с АГ, включенные в исследование, исходно были разделены на группы с учетом суточного профиля АД: с нормальным суточным ритмом и адекватным снижением АД в ночное время («dippers») – 9 человек (СИ=10-20 %), с отсутствием и недостаточным снижением АД в ночное время («non-dippers») – 13 больных (СИ<10 %). Выделены больные с «ночной гипертензией», у которых не было ночного снижения АД, а его уровень превышал дневные показатели («night-pickers») - 5 человек (СИ<0 %) и больные с чрезмерным ночным снижением АД («over-dippers») – 3 больных (СИ>20 %). При отсутствии или недостаточном снижении АД ночью почти в 10 раз чаще встречаются поражения органов-мишеней, связанные с перегрузкой давлением, в частности гипертрофия миокарда левого желудочка, микропротеинурия, мозговые инсульты [11, 14]. При чрезмерном ночном снижении АД чаще имеют место ишемические расстройства: ухудшение течения коронарной болезни сердца, ишемические инфаркты мозга [12].

Через 6 месяцев от начала лечения Кордафлексом-ретард лишь у одного больного СИ САД остался меньше 10 %, в то время как СИ ДАД был выше 10 %. Достоверно

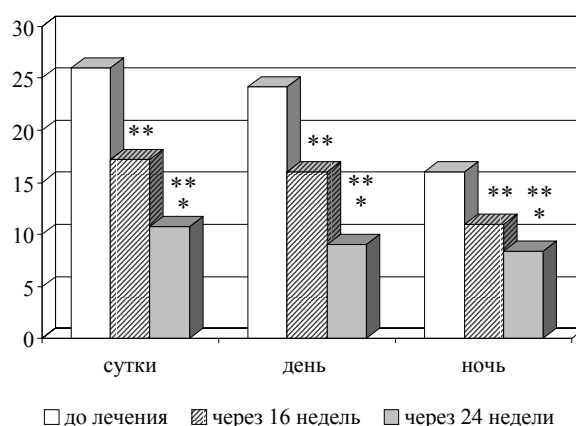


Рис. 3 Динамика стандартного отклонения САД по данным суточного мониторингирования АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

снизилось число лиц без снижения АД, как систолического, так и диастолического, в ночной период (СИ<10 %). Нормальный суточный ритм и адекватное снижение, как САД, так и ДАД, отмечены у большинства больных (87 % по САД и 93,3 % - по ДАД).

Столь же благоприятное влияние других антагонистов кальция на типы суточных кривых АД описано в ряде исследований [6, 9].

Отмеченная динамика АД сопровождалась значительным улучшением общего благополучия и физического состояния: уменьшились головные боли ($p < 0,05$), головокружение ($p < 0,05$), утомляемость, повысилась работоспособность ($p < 0,05$). Реже стали возникать чувство тревоги, депрессии. В процессе лечения выявлены достоверное улуч-

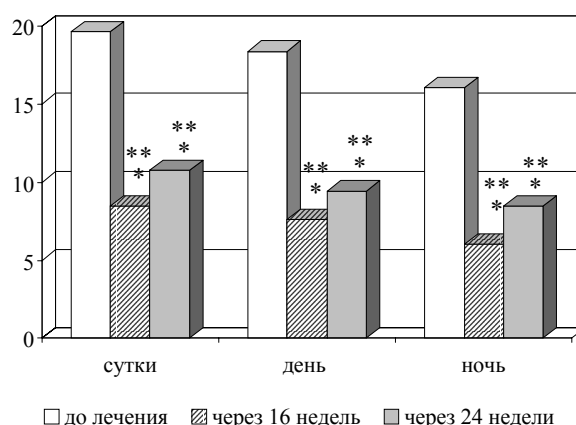


Рис. 4 Динамика стандартного отклонения ДАД по данным суточного мониторингирования АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

Таблица 3

Изменение некоторых показателей суточного мониторирования АД у больных АГ до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	Через 24 недели
Величина утреннего подъема САД (ВУП) мм рт.ст.	65,80±6,25	60,4±4,02	52,4±0,92*^
Скорость утреннего подъема САД (СУП) мм рт.ст.	17,21±1,36	12,24±1,46*^	7,6±1,24*^
Степень ночного снижения САД (СНС) мм рт.ст.	7,45±6,21	8,8±0,12*^	9,82±0,84*^
Степень ночного снижения ДАД (СНС) мм рт.ст.	8,51±4,52	9,9±0,95*^	12,41±3,22*^

Примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем; ^ - достоверные отличия показателей в сравнении с их уровнем до начала лечения.

шение самочувствия пациентов, тенденция к повышению активности и улучшению настроения. Иными словами, улучшилось качество жизни (рис. 6). При динамическом наблюдении в процессе лечения имела место тенденция к увеличению индекса здоровья на 11 %, что свидетельствует о повышении ответственности больного за свое здоровье и понимания, что улучшение самочувствия во многом зависит от его действий (дисциплинированности, правильности выполнения предписаний врача).

При оценке качества жизни, определяемого как удовлетворенность человека своим физическим, психологическим и социальным состоянием, отмечено выраженное снижение данного показателя среди больных с АГ. К тому же, в литературе имеются данные об ухудшении качества жизни (КЖ) у пациентов с АГ [7,13]. При этом выявляется корреляционная зависимость между уровнем АД и рядом показателей, характеризующих КЖ [13]. В 90-95 % случаев больные АГ нуждаются в пожизненном приеме лекарственных препаратов [5,6,13]. В связи с этим, очень важно, чтобы подобранный способ лечения не только эффективно стабилизировал АД, но и не ухудшал КЖ больного, а, по возможнос-

ти, и улучшал его [5]. В литературе имеются немногочисленные сведения [10] о положительном действии антагонистов кальция на КЖ у больных АГ. В программе «Эскиз» удовлетворенность жизнью в целом, а также по отдельным ее аспектам оценивается с помощью изображения «Розы качества жизни». В норме площадь «Розы» не должна быть меньше 61% и колеблется в интервале 61-100%. Как видно на рисунке 6, в целом для больных АГ было характерно выраженное снижение качества жизни (площади «Розы» в среднем до 44%). Наибольшие отличия с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$), получены при оценке таких показателей, как неудовлетворенность жилищными условиями, работой, сексуальной жизнью. Отсутствие душевного покоя отмечено у 44% больных, а удовлетворенность здоровьем была лишь у 21%, социальной защитой – у 11%. Наиболее сильное отрицательное влияние на здоровье больных, страдающих АГ, по критериям использованной программы, оказали такие факторы, как недостаточная социальная защита, низкий доход на одного человека в семье, установка на малую продолжительность жизни, употребление алкоголя, недостаточная ежедневная ходьба, отсутствие занятий физкультурой и спортом, неудовлетворенность сном.

К факторам с умеренным отрицательным влиянием были отнесены проживание в крупном городе, плохие экологические условия, трудности с транспортом, неудовлетворенность материальным благосостоянием семьи, личным заработком, работой, недостаточность времени для занятия любимым делом, недостаток ощущения счастья, однообразное питание, неполноценное использование выходных дней, отпуска. В 92% случаев отмечалась установка на укорочение продолжительности жизни. Доказано, что у лиц со сниженным понятием «социальной поддержки» отмечается тенденция к более высокой летальности от ИБС.

Как видно на рисунке 6, после 24-недельного лечения АГ Кордафлексом-ретард на фоне снижения и стабилизации цифр АД произошло достоверное увеличение ($p < 0,05$) среднего уровня удовлетворенности различны-

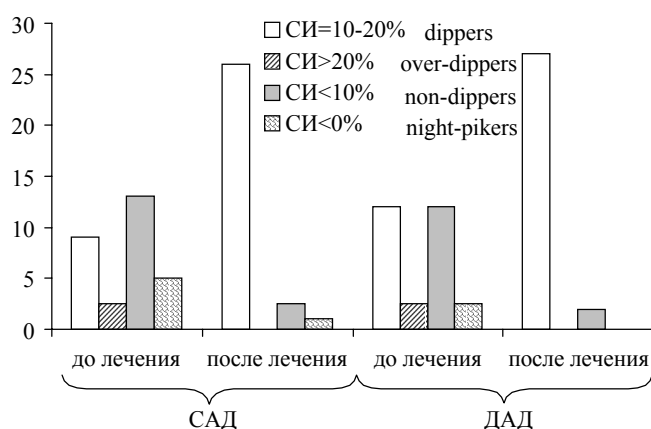


Рис. 5 Типы суточных кривых АД (СП АД) при лечении Кордафлексом-ретард

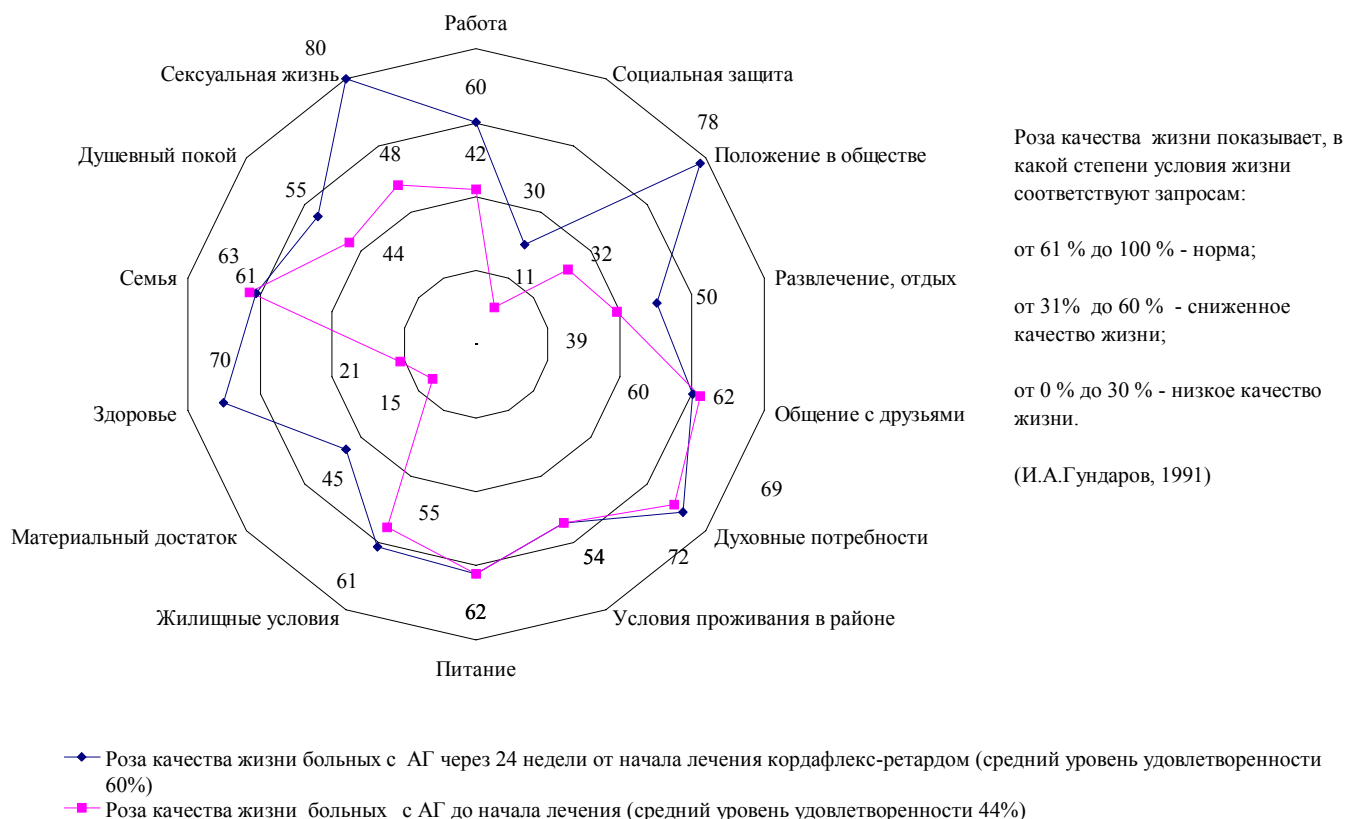


Рис. 6 Удовлетворенность различными аспектами жизни согласно уровня личных приоритетов на фоне лечения Кордафлексом-ретард

ми аспектами жизни на 16%. Отмечено изменение «Розы качества жизни» с увеличением «векторов», характеризующих сексуальную жизнь, удовлетворенность работой. Изменился взгляд на социальную защиту, положение в обществе, удовлетворенность духовными потребностями, общением с друзьями, материальным достатком, положением в семье. Наросло состояние душевного покоя, уменьшились тревога, депрессия.

Больные хорошо переносили столь длительный постоянный прием препарата. В нашем исследовании побочные эффекты отмечались крайне редко и ни в одном случае не потребовали отмены Кордафлекса-ретард: покраснение лица и чувство прилива было у 3-х больных (5%), головная боль у 2-х (3,33%), пастозность лодыжек у 1-го (1,67%) и сухой кашель у 1-го (1,67%). Эти проявления были не столь выражены и потребовали лишь у 2-х больных уменьшения дозы. Итак, при 6-ти месячном лечении больных АГ Кордафлексом-ретард побочные действия были сравнимы с эффектом плацебо.

Таким образом, Кордафлекс-ретард оказывает не только выраженный антигипертензивный эффект у больных с

артериальной гипертензией, но и существенно улучшает качество жизни. На фоне шестимесячной монотерапии была достигнута нормализация и стабилизация систолического и диастолического давления, а также нормализация суточного профиля АД, что указывает на снижение риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. К тому же, препарат хорошо переносится, имеет сравнимое с плацебо число побочных эффектов, что определяет его безопасность при длительном применении.

Выводы

1. Кордафлекс-ретард («Эгис» АО, Венгрия) при двукратном приеме в дозе 20-40 мг в сутки эффективно снижает АД у больных АГ I-II степени, уменьшая подъем АД в утренние часы, повышенную вариабельность.
2. Кордафлекс-ретард оказывает нормализующее влияние на суточный профиль АД.
3. Кордафлекс-ретард существенно улучшает качество жизни больных АГ.
4. Кордафлекс-ретард хорошо переносится и безопасен при длительном постоянном приеме.

Литература

1. Алмазов В.А. Длительная медикаментозная терапия больных мягкой артериальной гипертензией (результаты 5-летнего наблюдения). Тер. арх., 1992, 9, 94-97.
2. Арабидзе Г.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Тер. арх., 1997, 8, 80-86.
3. Гундаров И.А., Полесский В.А. Рекомендации по организации службы оценки и укрепления здоровья. Сборник научно-методических материалов для службы формирования здорового образа жизни. – М., 1991. – с. 28-59.
4. Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Адашева Т.В., Погонченкова

- И.В. Применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиология, 2000, 40, 10, 38-41.
5. Кобалава Ж.Д. Изменения суточного профиля АД и поражение сердца у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями. Материалы Всероссийской научной конференции «Современные аспекты артериальных гипертензий». Санкт-Петербург: Медицина, 1995, 142-143.
 6. Леонова М.В., Демонова А.А., Малышева Е.А., Белоусов Ю.Б. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал, 1999, 3, 12-13.
 7. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. Качество жизни больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Международный медицинский журнал, 1999, 2, 14, 11-15.
 8. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертензии. Тер. арх., 1994, 8, 70-73.
 9. Фахим Амир М., Павлова Т.С. Антиангинальная активность ретардных форм антагонистов кальция. Русский медицинский журнал, 1997, 5, 6, 4-8.
 10. Amir M., Cristal N., Baron D. et al. Does the combination of ACN inhibitor and calcium antagonist control hypertension and improve quality of life? The Lomir MOT II Study experience. Blood Press., 1994, 1, Suppl., 40-42.
 11. Fargard R., Staessen J.A., Thijs L. The relationship between left ventricular mass and day-time: a meta-analysis of comparative studies. J. Hypertens., 1995, 1, 823-829.
 12. Hanson Z., Zanchetti A. The hypertensive optimal Treatment Study. Blood Pressure.-1993.-№ 2- p.62-68.
 13. Leonetti G., Gomerio G., Cuspidi C. et. al. Evaluating quality of life in hypertensive patient. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1994, 23, Suppl. 5, 113-117.
 14. McMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbot R., Godwin J., Dyer A., Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335, 765-774.
 15. Staessen J., Fagard R., Thijs L., Amery A. Participants in Gournth international consensus conference on 24-hour blood pressure monitoring. A consensus view technique of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension, 1995, 26, 1, 912-918.

Abstract

We studied the effectiveness and safety of administration of the extended-action calcium antagonist Nifedipin-Retard (Cordaflex-Retard, EGIS) in 30 patients with arterial hypertension of the 1st and 2nd degree. The study included general clinical examination, round-the-clock monitoring of the arterial pressure (AP) and of the heart rate (HR). Before the therapy and after 6 months of monitoring, examination was performed to assess the life quality and the risk factors, as well as the quantity and quality of health. Cordaflex-Retard was administered depending on the initial AP, in the daily dose of 20 to 40 mg during 24 weeks. We found not only hypotensive action with the AP level stabilization, but also reduction of the magnitude and the rate of the SAP morning rise, as well as a greater degree of the night dipping of the SAP and DAP, accompanied by improvement of the life quality.

Keywords: calcium antagonists, Nifedipin-Retard, round-the-clock monitoring of the AP, life quality, arterial hypertension.

Поступила 06/02-2001

* * *

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭПРОСАРТАНОМ С ПОЗИЦИЙ «МЕДИЦИНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ»

Верткин А.Л., Тополянский А.В.

Кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней Московского государственного медико-стоматологического университета

Эпросартан (Теветен, фирмы «Solvay Pharma») представляет собой селективный блокатор ангиотензиновых рецепторов 1 типа [5]. Препарат имеет уникальную химическую структуру, отличающую его от других блокаторов ангиотензиновых рецепторов – он не содержит бифениловую и тетразольную группу. Особенности химической структуры этого препарата объясняют его фармакодинамические свойства [14].

В клинических исследованиях эпросартан в дозе 10-400 мг в сутки предотвращал повышение АД, стимуляцию секреции альдостерона и уменьшение почечного кровотока, развивавшиеся у здоровых добровольцев после введения ангиотензина II в дозе до 10 нг/кг/мин [9, 17]. Гипотензивное действие блокаторов ангиотензиновых рецепторов в первую очередь связано с подавлением вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II, реализуемого через рецепторы стенок кровеносных сосудов. Кроме того, блокада рецепторов ангиотензина II приводит к уменьшению реабсорбции натрия и воды в проксимальном сегменте почечных канальцев, снижению внутривенозного давления, секреции альдостерона, эндотелина, аргинин-вазопрессина [1]. Определенную роль в гипотензивном действии может играть стимуляция рецепторов ангиотензина 2 типа при повышенном (вследствие блокады рецепторов 1 типа) уровне ангиотензина II. Предполагается, что стимуляция рецепторов ангиотензина II 2 типа может приводить к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов.

В то же время, электрофизиологические исследования на животных показали, что ангиотензин II, активируя пресинаптические ангиотензиновые рецепторы норадренергических нейронов симпатической нервной системы, увеличивает высвобождение норадреналина [22]. Наоборот, блокирование ренин-ангиотензиновой системы уменьшает высвобождение норадреналина в эксперименте [20]. При изучении влияния различных антагонистов ангиотензиновых рецепторов (валсартана, ирбесартана, лосартана, эпросартана) на симпатический выброс, стимулируемый у децериброванных нормотензивных крыс раздражением спинного мозга, ингибирующий эффект отмечен только у эпросартана [14]. В клинической практике эпросартан – единственный в своей группе препарат, способный в терапевтических дозах блокировать как пресинаптические рецепторы, так и рецепторы ангиотензина в кровеносных сосудах [4].

Угнетение и симпато-адреналовой, и ангиотензин-альдостероновой систем приводит к дальнейшему снижению АД - преимущественно, систолического. Поэтому применение эпросартана наиболее выгодно при артериальной гипертензии, характеризующейся преимущественным повы-

шением систолического АД и (или) активацией симпато-адреналовой системы. Таким образом, применение эпросартана представляется особенно перспективным при изолированной систолической гипертензии, артериальной гипертензии после инсульта, при ожирении, стресс-индуцированной, метаболической, алкогольной гипертензии [2].

Нынешнее столетие провозглашено веком «медицины доказательств». Это означает, что для выбора оптимального метода лечения конкретного пациента необходимо сочетанное использование клинического опыта врача и результатов доказательных клинических исследований. Наиболее доказательным следует считать рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, несколько менее доказательно - нерандомизированное исследование с одновременным контролем. Для оценки эффективности эпросартана (Теветена) проведен целый ряд подобных наблюдений.

Многоцентровое, 8-недельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое (243 пациента с артериальной гипертензией легкой и средней тяжести) исследование эпросартана (Теветен в дозе 600 мг 1 раз в сутки) показало, что препарат снижал АД значительно эффективнее, чем плацебо [7]: в группе эпросартана систолическое АД снизилось на 6 мм рт.ст., диастолическое – на 7,5 мм рт.ст.; разница по сравнению с результатами в группе плацебо была статистически достоверной. Терапия считалась эффективной, если диастолическое давление в положении сидя снизилось до 90 мм рт.ст., либо снижение диастолического АД от исходного уровня составило 10 мм рт.ст. и более. В группе эпросартана терапия оказалась эффективной у 42% пациентов, в группе плацебо – у 21%.

Связь между дозой эпросартана и уровнем снижения АД оценена в многоцентровом, двойном-слепом, параллельном, плацебо-контролируемом исследовании на 364 пациентах с исходным уровнем диастолического АД 95-114 мм рт.ст. Оценивалась эффективность терапии эпросартаном в дозе 400, 600, 800, 1200 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо, продолжительность лечения – 8 недель. Результаты представлены в табл. 1. Согласно полученным результатам, оптимальная начальная доза препарата составляет 600 мг в сутки [21].

В 13-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [8] 243 пациента получали эпросартан в суточной дозе 400-800 мг 1-2 раза в сутки. Доза препарата корректировалась в течение первых 9 недель до достижения оптимального гипотензивного эффекта, после чего терапия препаратом в эффективной дозе продолжалась еще 4 недели. Еще раз подтверждено гипотензивное действие эпросартана (диастолическое АД

Таблица 1

Дозозависимое снижение АД при использовании эпросартана

	Доза эпросартана (мг)			
	400	600	800	1200
Снижение диастолического АД по сравнению с плацебо (мм рт.ст.)	-1,9	-3,2	-2,7	-4,3
Процент больных, у которых терапия оказалась эффективной	27,8	28,8	36	43,7

снизилось в группе лечения в среднем на 9 мм рт.ст. против 4 мм рт.ст. в группе плацебо), причем терапевтический эффект был одинаковым при приеме препарата один или два раза в сутки. Терапия эпросартаном (прием один раз в сутки) оказалась эффективной в 46,8% случаев.

Для оценки выраженности и продолжительности гипотензивного действия пролонгированных препаратов Управление США по контролю за лекарствами и продуктами (Food and Drug Administration – FDA) предложило в 1988-1990 гг. использовать коэффициент «конечный:пиковый» (trough:peak, T/P), т.е. соотношение между наименьшим снижением систолического или диастолического давления в конце междозового интервала и максимальным его снижением на высоте эффекта препарата. Оптимальной представляется гипотензивная терапия, при которой отсутствуют значительные колебания АД в течение суток. По рекомендациям FDA коэффициент «конечный:пиковый» должен быть не менее 50%, т.е. современные гипотензивные средства должны обеспечивать снижение АД через 24 ч после приема не менее чем на 50% от снижения показателей в период максимального гипотензивного действия.

В исследовании Hedner et al. [8] конечный эффект для эпросартана определялся через 24 ч, максимальный – через 3 ч после приема суточной дозы; их отношение составило 67%.

В ряде других исследований оценивалась гипотензивная активность эпросартана по сравнению с другими ги-

потензивными средствами (табл. 2). В 26-недельном, двойном слепом, клиническом (528 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией в возрасте 21-78 лет) исследовании [6] терапия эпросартаном в дозе 400-600 мг в сутки оказалась эффективнее, чем лечение эналаприлом в дозе 5-20 мг в сутки. Процент пациентов, у которых гипотензивная терапия оказалась эффективной, оказался выше в группе эпросартана (81,7%) по сравнению с группой эналаприла (73,4%). При анализе полученных результатов оказалось, что в подгруппе больных старческого возраста частота случаев «ответа на лечение» оказалась такой же, как и у молодых пациентов [3]. Сходные результаты получены и в другом исследовании, посвященном сравнительной оценке гипотензивного действия эпросартана и эналаприла при легкой и средней тяжести артериальной гипертензии [15].

Сравнительная эффективность эпросартана (400-800 мг в сутки в 2 приема) и эналаприла (10-40 мг в сутки в 1 прием) при тяжелой артериальной гипертензии изучалась в 10-недельном двойном слепом исследовании с участием 118 пациентов (78% из них в возрасте старше 65 лет) [16]. Доза титровалась каждые 2 недели; при необходимости к терапии добавляли гидрохлортиазид (гипотиазид по 25 мг в сутки). Терапия эпросартаном привела к более значимому снижению цифр систолического и диастолического АД по сравнению с эналаприлом; необходимость в дополнительном назначении мочегонных средств оказалась в группах пациентов почти одинаковой (39% больных в группе эпросартана, 37% - в группе эналаприла). Таким образом, эпросартан по сравнению с эналаприлом более эффективно снижает повышенное систолическое АД при тяжелой артериальной гипертензии.

Кроме того, в 4-недельном, двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании с участием 60 пациентов применение эпросартана (600 мг 1 раз в сутки) оказалось эффективнее, чем лечение лосартаном (50 мг 1 раз в сутки). Процент пациентов, у которых терапия оказалась эффективной, составил 73% в группе эпросартана и 53% - в группе лосартана [18].

Таблица 2

Снижение систолического и диастолического АД на фоне терапии эпросартаном и другими гипотензивными средствами

Исследование	Группа больных	Препарат	Изменение сист. АД (мм рт.ст)	Изменение диаст. АД (мм рт.ст)
6-недельное, плацебо контролируемое (Opriel S., 1999)	136 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией	Эпросартан 600 мг в сутки	-10,5	-8,7
		Эналаприл 20 мг в сутки	-11,5	-7,9
26-недельное, двойное слепое (Gavras I., Gavras H., 1999)	528 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией	Эпросартан 400-600 мг в сутки	-15,5	-12,9
		Эналаприл 5-20 мг 2 раза в сутки	-14,7	-11,9
10-недельное рандомизированное двойное слепое (Ponticelli C. et al., 1997)	118 пациентов с тяжелой артериальной гипертензией	Эпросартан 400 мг в сутки	-29,1	-20,1
		Эналаприл 10 мг в сутки	- 21,1	-16,2
4-недельное рандомизированное двойное слепое (Puig J.G. et al., 1999)	60 пациентов с легкой и средней тяжести артериальной гипертензией	Эпросартан 600 мг в сутки	-12,7	-12,4
		Лосартан 50 мг в сутки	-10,9	-9,6

Следует отметить, что с точки зрения «медицины доказательств» в исследованиях должны оцениваться конечные результаты («конечные точки») – смертность от данного заболевания, общая смертность, частота развития опасных для жизни и инвалидизирующих осложнений, частота повторных госпитализаций, качество жизни, частота переломов костей и т.п., а не промежуточные результаты. Практически значимые результаты могут быть получены только при длительном наблюдении за больными (обычно в течение нескольких лет) при низком числе отказа пациентов от участия в исследовании. В настоящее время эффективность эпросартана изучается в двух подобных исследованиях:

1. STARLET - изучение переносимости эпросартана и его влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность; в 5-летнее исследование включены 1500 пациентов со стресс-индуцированной артериальной гипертензией, 1500 больных эссенциальной артериальной гипертензией, 1500 человек контрольной группы;

2. MOSES - изучение сравнительной эффективности эпросартана и нитрендипина в отношении общей смертности, частоты госпитализаций, развития деменции после перенесенного инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения; в исследование включены около 2000 больных артериальной гипертензией.

При использовании эпросартана высокая эффективность терапии сочетается с достаточной ее безопасностью. Согласно данным, полученным в ходе плацебо контролируемых клинических исследований, частота побочных эффектов на фоне терапии эпросартаном не отличается от частоты побочных эффектов в группе плацебо [6] табл. 3. Препарат не влияет на концентрации триглицеридов, общего холестерина или холестерина в составе ЛПНП в крови, а также на уровень сахара в крови. У пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией и почечной недостаточностью различной степени тяжести эпросартан не вызывает задержки натрия или ухудшения функции почек. Эпросартан не оказывает существенного влияния на выведение мочевой кислоты с мочой. Препарат не вызывает и не усиливает кашель.

Эпросартан не влияет на фармакокинетику дигоксина [13], уровень глюкозы при совместном применении с глибенкламидом у больных сахарным диабетом, не провоцирует кровотечение при совместном приеме с непрямых антикоагулянтами [11] и развитие побочного действия ранитидина [19]. В то же время, гипотензивное действие эпросартана потенцируется одновременным приемом гидрохлортиазида (гипотиазида) [6, 16].

Таким образом, эпросартан (Теветен) высокоэффективен для лечения артериальной гипертензии – как умеренной, так и тяжелой, как у молодых пациентов, так и в преклонном возрасте. Его эффективность, по мень-

Таблица 3

Частота побочных эффектов
на фоне терапии эпросартаном по сравнению с плацебо

Побочные эффекты	Эпросартан (n=1202)	Плацебо (n=352)
Головная боль	10,1%	10,8%
Инфекции верхних дыхательных путей	7,9%	5,4%
Ринит	4,0%	2,8%
Миалгия	4,0%	4,0%
Фарингит	3,7%	2,6%
Кашель	3,5%	2,6%
Синусит	3,2%	3,4%
Головокружение	2,9%	3,7%
Диарея	2,5%	2,6%

шей мере, не уступает эффективности других гипотензивных средств (эналаприла, лосартана). Следует особо отметить высокую эффективность эпросартана в отношении повышенного систолического АД: по данным проведенных исследований, при артериальной гипертензии легкой и средней тяжести оно снижается на 10-15 мм рт.ст. при тяжелой артериальной гипертензии - почти на 30 мм рт.ст.

Показания к применению эпросартана: 1) стартовая терапия артериальной гипертензии любой степени тяжести у больных любого возраста 2) систолическая артериальная гипертензия; 3) артериальная гипертензия, резистентная к терапии другими лекарственными средствами; 4) артериальная гипертензия при развитии побочных эффектов от терапии другими лекарственными средствами (в частности, при сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка, после инфаркта миокарда, при диабетической нефропатии в случае появления кашля, при развитии ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ).

Противопоказания к применению эпросартана: повышенная чувствительность к компонентам препарата; второй и третий триместры беременности; грудное вскармливание; ввиду того, что безопасность и эффективность препарата у детей не установлены, его не рекомендуется применять для лечения детей.

Эпросартан (Теветен) назначают внутрь 1 раз в сутки утром, рекомендуемая доза составляет 600 мг в сутки. Препарат можно принимать во время еды или между приемами пищи. Максимальное снижение АД достигается у большинства больных через 2-3 недели лечения. Для пациентов старческого возраста и для больных с печеночной и почечной недостаточностью подбора дозы не требуется.

Литература

1. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: применение при артериальной гипертонии. Русский медицинский журнал, 2000, том 8, № 13-14 (114-115), с. 583-586.
2. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Систолическое давление – ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Возможности блокады ре-

стороны, пропafenон обычно рассматривается в качестве препарата второго ряда для лечения желудочковых аритмий у больных со структурными заболеваниями сердца.

Частота неврологических и желудочно-кишечных побочных эффектов пропafenона зависит от его дозы. Наиболее часто они встречаются у больных, получающих пропafenон в дозе более 900 мг/сут.

Описаны единичные случаи развития холестатической желтухи, артрита, лейкопении, кожной сыпи, а также повышения печеночных ферментов и появления антинуклеарных антител. Эти побочные эффекты обычно не зависят от дозы пропafenона.

Литература

- 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.
- Funck-Bentano C., Kroemer H.K., Lee J.T., Roden D.M. Propafenone. – *New Engl. J. Med.*, 1990; 322: 518-525.
- Veale D., McComb J.M., Gibson G.J. Propafenone. – *Lancet*, 1990; 335: 979-985.
- 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.
- Hii J.T.Y., Duff H.J., Burgess E.D. Clinical pharmacokinetics of propafenone. – *Clin. Pharmacokinetics*, 1991; 21: 1-10.
- Axelsson J.E., Chan G.L.-Y., Kirsten E.B. et al. Food increase the bioavailability of propafenone. – *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1987; 23: 735-741.
- Latini R., Marchi S., Riva E. et al. Distribution of propafenone and its active metabolites, 5-hydroxypropafenone. – *Amer. Heart J.*, 1987; 113: 843-846.
- Boriani G., Strocchi E., Capucci A. et al. Relationships between debrisoquine hydroxylation and propafenone pharmacokinetics. – *Drug Invest.*, 1990; 2 (2): 114-119.
- Kalow W. Ethnic differences of drug metabolism. – *Drugs*, 1982; 7: 373-400.
- Siddoway L.A., Thompson K.A., McAlister C.R. et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: Clinical and pharmacokinetic consequences. – *Circulation*, 1987; 75: 785-791.
- Lee J.T., Kroemer H.K., Silberstein D.J. et al. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the β -blockade produced by propafenone. – *New Engl. J. Med.*, 1990; 322: 1764-1768.
- Kessler J.M., Cubeddu L.X. Cardiovascular therapy in patients with organ failure. – In: F.H. Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. – 2nd ed. – Philadelphia, 1996. – pp. 234-250.
- Reiffel J.A., Murray K.T., Prystowsky E.N. Propafenone. — In: F.H. Messerli (ed.) *Cardiovascular drug therapy*. – 2nd ed. – Philadelphia, 1996. – pp. 1349-1362.
- Seipel L., Breihard G. Propafenone – a new antiarrhythmic drug. — *Europ. Heart J.*, 1980; 1:309-313.
- Dukes I.D., Vaughan-Williams E.M. The multiple modes of action of propafenone. – *Europ. Heart J.*, 1984; 5 (1):115-125.
- Podrid P.J., Lown B. Propafenone – a new drug for ventricular arrhythmias – *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1984; 4: 117-125.
- Valderrabano M., Singh B.N. Electrophysiologic and antiarrhythmic effect of propafenone: Focus on atrial fibrillation. – *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 1984; 4: 183-198.
- Shen E.N. Propafenone: a promising new antiarrhythmic agent. – *Chest*, 1990; 98: 434-441.
- Woosley R.L. Antiarrhythmic drugs. – *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1991; 31: 427-455.
- Kowey P.R. Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs. Review and update. – *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158 (4): 325-332.
- Thompson K.A., Iansmith D.H., Siddoway L.A. et al. Potent electrophysiologic effects of the major metabolites of propafenone in canine Purkinje fibers. — *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1988; 244: 950-955.
- Zipes D.P. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. – In: E. Braunwald (ed.) *Heart disease*. – 5th edition. – Philadelphia, 1997. – pp. 593-639.
- Haefeli E.W., Vozeh S., Huy-Rriem H., Follath F. Comparison of pharmacodynamic effects of intravenous and oral propafenone. – *Clin. Pharmacol. Therapy*, 1990; 48: 245-254.
- Horowitz L.N. Current management of arrhythmias. – Philadelphia, 1991. – pp. 357-364.
- Prystowsky E.N., Heger J.J., Chilson D.A. et al. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of oral propafenone. — *Amer. J. Cardiol.*, 1984; 54: 26D-28D.
- Goy J.-J., Fromer M., Kappenberger L. Electrophysiologic effects of intravenous propafenone at rest, during isoproterenol infusion and during exercise in the Wolff-Parkinson-White syndrome. – *Amer. J. Cardiol.*, 1991; 68: 681-684.
- Gaita F., Guistetto C., Riccardi R., Brusca A. Wolff-Parkinson-White syndrome: Identification and management. – *Drugs*, 1992; 43: 185-200.
- Cherix E.C., Krijne R., Brugada P. et al. Lack of clinically significant β -blocking effect of propafenone. – *Europ. Heart J.*, 1987; 8 (1):53-56.
- Malfatto G., Pessano P., Zaza A. et al. Experimental evidence for beta-blocking properties of propafenone and for their potential clinical relevance. — *Europ. Heart J.*, 1993; 14: 1253-1257.
- Boriani G., Capucci A., Strocchi E. et al. β -blocking properties of propafenone in extensive oxidisers; A study on heart rate behaviour during Holter monitoring – *Drug Invest.*, 1993; 6 (1): 25-32.
- Bigot M.-C., Debruyne D., Bonnefoy L. et al. Serum digoxin levels related to plasma propafenone levels during concomitant treatment. – *J. Clin. Pharmacol.*, 1991; 31: 521-526.
- Lee B.L., Dohrmann M.L. Theophylline toxicity after propafenone: Evidence for drug interaction. – *Clin. Pharmacol. Therapy*, 1991; 52: 353-355.
- Kishore A.G.R., Camm A.J. Guidelines for the use of propafenone in treating supraventricular arrhythmias. – *Drugs*, 1995; 50 (2): 250-262.

Поступила 13/09-2000

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

НЕСКОЛЬКО СЛОВ ОБ ИСТОРИИ И ПЕРСПЕКТИВАХ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРИТМИЙ

Котляров А.А.

г. Саранск

Нарушения ритма и проводимости сердца (НРС) или аритмии, как правило, являются осложнениями патологических процессов. Однако их опасность может превышать риск самого заболевания. Например, эпизоды болевой или безболевой ишемии миокарда при стабильной стенокардии напряжения I-II ФК редко угрожают жизни пациента, но результатом приступа может стать такое нарушение электрофизиологии сердца, которое приведет к запуску жизнеопасных аритмий [1, 2]. Поэтому, возможно, что, вслед за выделением в самостоятельную нозологию ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, международные ассоциации врачей выделят и аритмическую болезнь сердца.

Основным методом лечения НРС является фармакотерапия. История формирования современных противоаритмических средств началась с применения хинина. Его антиаритмическое действие было обнаружено случайно у больного, который страдал малярией с одновременным мерцанием предсердий, и против малярии принимал хинин, эффект описал Wenkebach в 1914 году. Вскоре после этого было установлено, что при аритмиях более эффективным является хинидин - правовращающий изомер хинина [3].

Еще совсем недавно выбор противоаритмических препаратов был очень скудным. В справочнике «Фармакодинамика лекарств», изданном в Братиславе в 1963 году под редакцией Франтишека Швеца, а также в монографии И.А. Черногорова «Нарушения ритма сердца» (1962) в обзоре средств, применяемых при лечении аритмий, препараты представлены примерно следующим образом:

- 1) лекарства, действующие посредством нервной системы (успокаивающие, снотворные средства, атарактики, холинолитические и симпатиколитические средства, симпатомиметики);
- 2) гликозиды наперстянки;
- 3) хининовые алкалоиды: хинин и хинидин; аймалин;
- 4) соли калия, магния и кальция;
- 5) синтетические местные анестетики и их производные (прокаин и прокаинамид или новокаин и новокаинамид);
- 6) тиреостатические средства, антигистаминные вещества, АКТИГ и кортикостероиды;
- 7) дифенил-гидантоин (дифенин).

Современная общепризнанная классификация противоаритмических средств (ПАС), предложена V. Williams в 1972 году [5] и модернизирована D. Harrison в 1979 году. Хинидин сульфат был первым из антиаритмиков позже вошедших в классификацию V. Williams. И, видимо, поэтому надолго определил философию применения и, глав-

ное, поиска средств с антиаритмической активностью. Большинство используемых экспериментальных моделей аритмий предполагали оценку противоаритмической активности исследуемых соединений в сравнении с хинидином. Поэтому длительный период времени лаборатории занимались, в основном, изучением средств с хинидиноподобными (мембраностабилизирующими) эффектами.

Появление 2, 3 и 4 классов противоаритмических средств не связано с направленным поиском ПАС. Почти все препараты применялись поначалу с другой целью. Лидокаин - как местноанестезирующее средство, дифенин - противоэпилептическое, пропранолол, амиодарон, верапамил - как средства при лечении ИБС, бретилия тозилат - как симпатолитик. Кроме того, целый ряд препаратов: сердечные гликозиды, препараты калия, магния, аденозин, М-холиномиметики, адреномиметики, некоторые транквилизаторы и антидепрессанты, успешно применяемые сегодня при лечении многих, в том числе и жизнеопасных, нарушениях ритма сердца, не включены в классификацию V. Williams [6]. Их предлагается объединить под названием «средства с противоаритмической активностью». Выход неплохой - к тому же, какая разница, под каким названием будут рассматриваться те или иные средства, если их эффект доказан, и они с успехом используются. Однако следует заметить, что классификации необходимы не только для того, чтобы облегчить процесс запоминания информации. Хорошо продуманная классификация должна определять направления изучения и поиска новых средств, новых подходов к лечению, то есть вести за собой проблему, а не только констатировать полученные факты.

Исследователями предпринимаются попытки по расширению и усовершенствованию классификации ПАС. Одной из наиболее удачных следует, видимо, считать систематизацию, предложенную членами рабочей группы по аритмиям Европейского общества кардиологов в докладе: «Новый подход к классификации антиаритмических препаратов, основанной на их действии на аритмогенные механизмы» (Сицилия, декабрь 1990). Авторами выделены ведущие аритмогенные механизмы, способствующие возникновению и поддержанию НРС, а так же электрофизиологические параметры (ЭФП), коррекция которых приведет к восстановлению и удержанию синусового ритма. Такие ЭФП названы «уязвимыми» параметрами (УП) аритмии (табл. 1). Для каждого УП предлагаются препараты, способные его коррегировать [7]. Как видно из таблицы, купирование аритмии может быть достигнуто не только блокадой ионного тока. Поэтому в систематизацию, наряду с классическими антиаритмиками, попали адреноми-

Таблица 1

Классификация механизмов аритмии на клеточном уровне с указанием «уязвимых параметров»
(из статьи «The Sicilian Gambit»)

Механизм аритмии	"Уязвимый параметр" (антиаритмический эффект)	Ионный ток, определяющий "уязвимый параметр", его коррекция
Автоматия:		
а) усиление нормального автоматизма	четвертая фаза ПД (угнетение)	Jf; JCa-T (блок)
		Jk (Ach) (акт)
б) патологический автоматизм	максимальный диастолический потенциал (гиперполяризация) или 4-я фаза ПД (угнетение)	Jk; Jk (Ach) (акт)
		JCa-L; JNa (блок)
Триггерная активность:		
а) ранняя постдеполяризация (РПД)	длительность потенциала действия (укорочение)	Jk (акт)
	или РПД (угнетение)	JCa-L; JNa (блок)
б) задержанные постдеполяризации (ЗПД)	перегрузка кальцием (разгрузка)	JCa-L (блок)
	или ЗПД (угнетение)	JCa-L; JNa (блок)
Повторный вход (зависимый от Na-каналов):		
а) вызванный изменением проводимости	возбудимость и проводимость (угнетение)	JNa (блок)
б) изменение рефрактерности	ЭРП (удлинение)	Jk (блок)
Повторный вход (зависимый от Ca-каналов):	возбудимость и проводимость (угнетение)	JCa-L (блок)
Другие механизмы:		
а) отражение	возбудимость (угнетение)	JNa; JCa-L (блок)
б) парасистолия	4-я фаза ПД (угнетение)	Jf (блок)

метики, M_2 -агонисты и антагонисты, препараты калия и магния. Такой подход расширяет и облегчает выбор средств при проведении фармакотерапии НРС.

В основе аритмии лежит запуск аритмогенного механизма, обусловленный нарушением функции ионных каналов при изменении свойств мембраны кардиоцитов. Поэтому вполне естественно предположить, что на ионные токи можно воздействовать не только напрямую, но и опосредованно - при помощи средств, восстанавливающих нормальное функционирование биомембран или препятствующих его нарушению. При таком варианте воздействия не имеет значения ни вид аритмогенного механизма, ни вид ионных каналов, чье функционирование нарушено. Вероятно, любые способы защиты биомембран могут способствовать купированию, либо предупреждению аритмий.

Нормализации функции мембраны можно добиться: 1) устранением повреждающего агента; 2) устранением последствий его воздействия. Первое достигается проведением этиотропной терапии. При аритмиях это применение антиангинальных, антигипертензивных препаратов, средств для лечения сердечной недостаточности, средств, нормализующих электролитный, кислотно-щелочной гоме-

остаз и т.д. Второе – восстановлением структуры и свойств биомембран, нормализацией клеточного метаболизма, снижением интенсивности процессов перекисного окисления липидов и др.

Структурным компонентом мембраны являются жирные кислоты (ЖК). В экспериментальных исследованиях установлено, что преобладание в структуре мембран насыщенных и мононенасыщенных ЖК (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая) оказывает аритмогенное действие, тогда как преобладание полиненасыщенных ЖК (олеиновая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновая) – противоаритмическое [8, 9, 10]. Продукты метаболизма ЖК – простагландины тоже влияют на патогенез аритмий: тромбоксан (TXA_2) обладает проаритмическим действием, простациклин (PGI_2), наоборот - антиаритмическим эффектом [8, 11]. Примечательно, что PGI_2 укорачивает продолжительность синусового цикла, антеро- и ретроградного эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного соединения [8, 11] и поэтому его эффект не может быть объяснен мембраностабилизирующим влиянием.

В последнее время возобновился интерес к влиянию аминокислот, антиоксидантов, антигипоксантов и других

метаболически активных средств на возникновение и течение аритмий. Получены данные о способности антиоксидантов, антигипоксантов, аминокислот потенцировать действие антиаритмиков, а также доказано наличие у некоторых из них собственной противоаритмической активности [12, 13, 14, 15, 16]. Особенно привлекательным свойством перечисленных средств является сочетание достаточной эффективности с безопасностью при длительном применении. Это позволяет надеяться на создание принципиально нового класса противоаритмических препаратов.

Очевидно, что противоаритмическая активность жирных кислот, простагландинов, антиоксидантов, антигипоксантов, аминокислот обусловлена мембранопротекторным действием. Таким образом, средства, нормализующие функционирование мембран кардиоцитов, а, значит, и ионных каналов, за счет коррекции структурных изменений и на-

рушенного метаболизма могут быть выделены в самостоятельный класс антиаритмических препаратов. А классификация ПАС представлена в следующем виде:

1 класс – средства, эффект которых обусловлен блокадой ионных каналов и угнетением основных электрофизиологических параметров (ЭФП) сердца (блокаторы).

2 класс – средства, способные активировать ионные токи, например, адреномиметики и холинолитики (активаторы).

3 класс – средства, нормализующие функцию биомембран кардиоцитов, а, значит, и ионных каналов (нормализаторы или модуляторы).

При таком варианте группировки раскрываются основные возможности фармакотерапии при лечении аритмий и определяются направления поиска новых противоаритмических препаратов.

Литература

1. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. -М.: Медицина, 1985. -192с.
2. Дошицин В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии // Российский кардиологический журнал. 1999. №1. С.46-51.
3. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств. -Братислава, 1963. Т.2. С.451-476.
4. Черногоров И.А. Нарушения ритма сердца. -М.: Медгиз, 1962. -371с.
5. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. -М.: Медицина, 1984. -208с.
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. -С.Петербург: ИКФ «Фолиант», 1998. -640с.
7. The Sicilian Gambit // Circulation. 1991. V.31, №2. P.1318-1338.
8. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Российский медицинский журнал, 2000, №2, С.54-56.
9. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic Effects of Polyunsaturated Fatty Acids // Circulation. 1996. V.94. P.1774-1780.
10. Christensen J.H., Christensen M.S., Dyerberg J., Schmidt E.B. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a doseresponse study with n-3 fatty acids // American Journal of Clinical Nutrition. 1999. V.70, №3. P.331-337.
11. Charnock J.S. Lipids and arrhythmias // Prog. Lipid Res. 1994. V.4. P.355-385.
12. Балашов В.П. Противоаритмическая активность соединений метаболического типа действия и их комбинации с традиционными противоаритмическими средствами / Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Купавна. -1994.
13. Артюков О.А. Противоаритмическая активность мексидола в сочетании с некоторыми традиционными антиаритмическими / Автореф. дис. канд. мед. наук. -Саранск, 1997.
14. Балясова Н.М. Исследование противоаритмической активности аминокислот / Автореф. дисс. канд. мед. наук. -Купавна, 1998.
15. Галенко-Ярошевский П.А., Уваров А.В., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Противоаритмическая активность бефола, суфана, мексидола, ТЗ-146 в сочетании с некоторыми антиаритмическими // Бюлл. экпер. биол. и мед. 1998. №5. С.544-547.
16. Балыкова Л.А. Экспериментально-клиническое исследование эффективности метаболической терапии нарушений ритма сердца / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. -Казань, 1999.

Поступила 20/03-2001

* * *

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЭКГ

Чапурных А.В., Шевченко Н.М., Джанашия П.Х.

Кировская государственная медицинская академия; РГМУ, Москва

ЭКГ одной и той же больной (ЧПЭКГ – чреспищеводная ЭКГ).

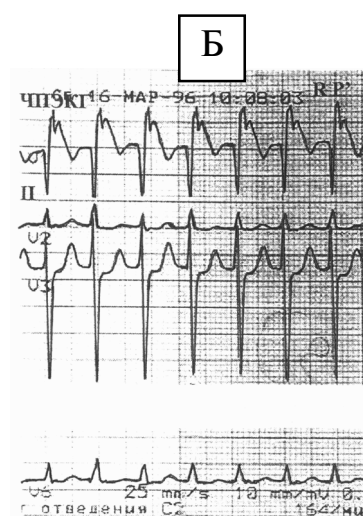
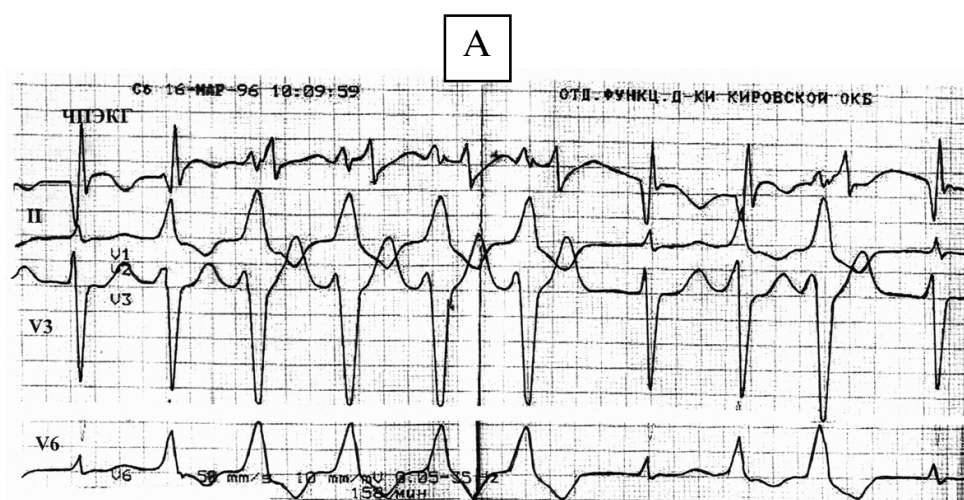
Выберите правильные ответы:

Рис. 1А (50 мм/с)

- А Неустойчивая желудочковая тахикардия
- Б Желудочковые экстрасистолы
- В Сливные комплексы
- Г Ретроградное проведение желудочковых импульсов к предсердиям
- Д Желудочковые эхо-сокращения

Рис. 1Б (25 мм/с)

- А Наджелудочковая тахикардия
- Б Предсердная тахикардия
- В АВ-узловая тахикардия
- Г Атриовентрикулярная тахикардия с участием дополнительного пути проведения
- Д Возможны все варианты наджелудочковых тахикардий



Правильные ответы:

Рис. 1Б – А, В.
Рис. 1А – А, Б, В, Г, Д.

Комментарий:

Желудочковая тахикардия. АВ-узловая тахикардия.

Рис. 1А. Первый комплекс QRS – наджелудочковый с одновременной ретроградной деполяризацией предсердий. Второй комплекс является сливным – начало желудочковой тахикардии (также с ретроградной активацией предсердий). 3 – 6 комплексы – эпизод желудочковой тахикардии с ретроградной активацией предсердий и постепенным удлинением интервала Q – Р. Ретроградный зубец Р шестого комплекса проводится к желудочкам и вновь возвращается к предсердиям (одновременная деполяризация желудочков и ретроградная активация предсердий). Далее – сливное сокращение, после него желудочковый комплекс

с замедлением ретроградного проведения к предсердиям и предпоследний предсердный комплекс проводится к желудочкам (желудочковое эхо-сокращение).

Рис. 1Б. Наджелудочковая тахикардия с частотой 164 в минуту. Зубцов Р не видно – значит, происходит одновременная деполяризация предсердий и желудочков. Это характерно для АВ-узловой тахикардии.

Таким образом, у больной имеются рецидивирующая неустойчивая желудочковая тахикардия и пароксизмальная АВ-узловая тахикардия.

Поступила 09/07-2001

* * *

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

СЛУЧАЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНОГО, ИЗЛЕЧЕННОГО ОТ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

Панова Т.Н., Залякова Л.В., Кучерова Т.П., Курьянова Л.В., Майорова С.В., Уклистая Е.А.

Кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики Астраханской государственной медицинской академии

Кардиотоксические эффекты при лечении больных злокачественными новообразованиями (лейкоз, лимфогранулематоз, рак различной локализации) химиопрепаратами антрациклинового ряда достаточно широко отражены в литературе [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Острая кардиотоксичность при быстром внутривенном введении препарата проявляется вазодилатацией, гипотензией, нарушениями ритма сердца. Подострые осложнения характеризуются миокардитом и перикардитом. Хроническая кардиотоксичность в виде дилатационной кардиомиопатии регистрируется у 4,5 - 7,0% пациентов обычно в конце курса лечения или вскоре после его окончания [2, 7, 8]. В последние годы сообщается о возможности более позднего развития этого осложнения. V.J. Ferrans et al. описали тяжелое течение доксирубициновой кардиомиопатии, развившейся через 15 лет после излечения детей от рака, в то время как никаких признаков поражения сердца в ближайшем периоде после лечения не было [4]. У больных внезапно, практически без предвестников, наступает тяжелая левожелудочковая сердечная недостаточность. Морфологические признаки поздних кардиотоксических эффектов - дилатация сердца, интрамуральные тромбозы, уменьшение числа и лизис мышечных волокон, интерстициальный отек и фиброз. Кардиотоксичность антрациклинов является дозозависимой и обусловлена избытком Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [9]. При суммарной дозе адриамицина менее 400 мг/м² частота кардиомиопатии составляет 0,14%, при дозе 550 мг/м² - 7%, а если доза превышает 700 мг/м² - вероятность возрастает до 18% [10, 11]. Синергический кардиотоксический эффект с рубромицином проявляет винкристин [1].

Мы представляем наблюдение дилатационной кардиомиопатии, развившейся у больного через 12 лет после окончания химиотерапии в связи с острым миелобластным лейкозом.

У больного 3. в 1980 году в возрасте 22 лет выявлен острый миелобластный лейкоз с наличием 98% бластных клеток в крови и тотальной бластной метаплазией костного мозга. При отсутствии ростовых факторов были проведены схемы лечения ВАМП и ЦМП - без эффекта. Полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута после перенесенного острого вирусного гепатита В и 6,5 месяцев лечения трехдневными курсами винкристина, рубромицина и преднизолона (5 курсов с интервалом в 10-14 дней), затем - 1 раз в месяц в течение 7 лет. Получил 83 курса полихимиотерапии (суммарно двадцатикратное превышение дозы рубромицина). Полная клинико-гематоло-

гическая ремиссия длилась всю последующую жизнь больного (19 лет). В 1983 году после очередного курса химиотерапии появились боли в сердце, которые прошли самостоятельно. Окончил ВУЗ, работал инженером, на втором году заболевания у него родилась здоровая дочь (наблюдается до настоящего времени). С 1987 года химиотерапию не получал. Вел активный образ жизни.

В феврале 1999 года перенес простудное заболевание, в марте 1999 года обратился в поликлинику с жалобами на слабость, кашель с мокротой, одышку при физической нагрузке. На ЭКГ обнаружены зубцы QS в отведениях V_1 - V_4 . Госпитализирован в ПИТ кардиологического отделения ГКБ №3 г. Астрахани с подозрением на инфаркт миокарда. Здесь неоднократно развивался отек легких. Выявлен правосторонний экссудативный плеврит. Проводился дифференциальный диагноз между миокардитом тяжелого течения и инфарктом миокарда. Выставлен диагноз: ИБС, трансмуральный инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка. Желудочковая экстрасистолия. Рецидивирующий отек легких. Синдром Дресслера.

В июне-июле 1999 года появляются разнообразные нарушения ритма сердца: пароксизмальная предсердная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, короткие пароксизмы желудочковой тахикардии. Сохранялся правосторонний плевральный выпот с быстрым накоплением жидкости после плевральных пункций.

В августе развивается ишемический инсульт в бассейне задней правой мозговой артерии.

В сентябре проводится ЭИТ в связи с пароксизмальной мерцательной аритмией, осложнившейся аритмическим шоком.

14.12.99 года больной поступает в ПИТ кардиологического отделения НПК «Экологическая медицина» с жалобами на резкую одышку, отеки ног, увеличение живота. Больной бледен, выражен цианоз губ. Число дыхательных движений 32 в минуту. В нижних отделах легких слева небольшое количество мелкопузырчатых хрипов, справа дыхание не выслушивается. Границы сердца расширены во все стороны, больше влево. Тоны сердца глухие, систолический шум во всех точках. Мерцательная аритмия без дефицита пульса, ЧСС 84 уд/мин. ДЦ 90/60 мм рт ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень на 8 см ниже края реберной дуги. Голени отечны. На рентгенограммах грудной клетки от 15.12.99 - правосторонняя нижнедолевая пневмония. Экссудативный плеврит справа с умеренным количеством жидкости.

При ЭХОКС от 17.12.99 в сравнении с 26.03.99: диаметр правого желудочка - 3,3см (был 1/9); диаметр левого желудочка - 4,5см (был 3,2); диаметр аорты - 3,1см; ТП - 0,7см; ТЗСЛЖ - 0,8см; ДЦ - 7,0см; СД - 6/4см (был 6/1); КЦО - 505мл (был 270мл); КСО - 375мл (был 185мл); ФИ - 19% (была 32%).

Заключение: Дилатация всех камер сердца. Рубцово-ишемическая дискинезия и акинезия передне-перегородочного, верхушечного сегментов. Трикуспидальная регургитация 3 ст. Митральная регургитация 2 ст.

В крови: эритроцитов $4,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 160 г/л, тромбоцитов $210 \times 10^9/л$, лейкоцитов $8,0 \times 10^9/л$, п-6%, с-80%, л-9%, м-5%, СОЭ - 6 мм/час, гематокрит 51%, билирубин общий 27,44 мкм/л, прямой 19,73 мкм/л, непрямой 7,71 мкм/л, АСТ 1,6 ед, АЛТ 2,7 ед. Фибриноген по Рутбергу 399,6 мг%, фибриноген В (+), ПТИ 67%. Холестерин 4,0 мм/л, Л-липопротеиды 3,0 г/л, общие липиды 4,2 мм/л, натрий плазмы 121 мм/л, калий плазмы 2,32 мм/л.

Лечение: лазикс струйно в/в 120 мг, верошпирон по 2 таб. 4 раза в день, нитросорбид, ланикор 1/2 таб в день, аспирин 125 мг в день, хлористый калий 4% 200 мл в/в, гепарин 5000 ед 2 раза п/к живота, сульфокамфокаин, пенициллин 4 млн/сут.

17.12.99 года резко усилилась одышка до 40 дыханий в минуту, количество хрипов в легких не увеличилось, дыхание стало жестким. Появился резко выраженный цианоз верхней половины туловища. ЧСС 120 уд/мин. АД 90/60 мм рт ст. Заподозрен восходящий тромбоз ветвей легочной артерии. 19.12.99 года появился идиовентрикулярный ритм, наступила клиническая смерть. Реанимационные мероприятия не имели успеха. Зафиксирована биологическая смерть.

На секцию направлен с диагнозом: Дилатационная кардиомиопатия. Мерцательная аритмия. Недостаточность кровообращения III ст. Тромбоз ветвей легочной артерии. Правосторонняя нижнедолевая гипостатическая пневмония. Правосторонний экссудативный плеврит. Острый миеобластный лейкоз в стадии ремиссии.

Патологоанатомическое исследование: В правой плевральной полости 2,5 л желтоватой отечной жидкости. С поверхности разрезов легочной ткани стекает большое количество пенистой отечной жидкости, окрашенной жидкой кровью с ржавым оттенком. Справа и слева из сосудов мелкого и среднего калибра выдавливаются темно-красные, тусклые тромботические массы в виде червячков. В периферических отделах нижних долей небольшие, тусклые, темно-красные, плотные конусовидные участки размерами до 4 х 2,5 см.

В полости перикарда 150 мл светлой отечной жидкости. Размеры сердца 13 - 10 - 9 см, вес - 720 г. Эпикард и

эндокард тонкие, прозрачные. Полости сердца расширены. Трабекулярные и сосочковые мышцы левого желудочка утолщены. Толщина стенки левого желудочка 2,0 см, правого желудочка - 0,6 см, межжелудочковой перегородки - 1,4 см. На разрезе ткань миокарда красно - коричневого цвета, дрябловатая, с участками неравномерного кровенаполнения и диффузными, мелкими белесоватыми прослойками, преимущественно - в передне-верхушечно-боковой зоне левого желудочка. Интима аорты цвета слоновой кости, гладкая, стенка эластичная. Коронарные артерии с широким просветом и тонкими стенками.

Гистологическое исследование: сердце - резкая гипертрофия миокардиоцитов и гиперосматоз их ядер, дистрофические и некробиотические изменения преимущественно перинуклеарной зоны с распространением к периферии. Участки депаренхимизации миокарда с замещением соединительной тканью. Некоторые мышечные волокна с явлениями мелкоглыбчатого и мелкозернистого распада. Очаговая интерстициальная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Единичные лейкоциты. Мелкие участки кардиосклероза различной зрелости.

Легкие - тромбоз мелких сосудов нижних долей с воспалительной реакцией сосудистой стенки, гистологическая картина геморрагического инфаркта. Гемосидероз.

Патологоанатомическое заключение: Дилатационная кардиомиопатия. Осложнения: Декомпенсированная хроническая недостаточность кровообращения. Двухсторонний гидроторакс. Анасарка. Венозное полнокровие почек, селезенки. Мускатная печень. Гемосидероз легких. Отек легких. Двухсторонний восходящий тромбоз легочных сосудов, геморрагические инфаркты нижних долей легких, дистрофические изменения паренхиматозных органов.

Смерть больного наступила от декомпенсированной недостаточности кровообращения.

Таким образом, у больного в течение 10 месяцев остро развилась и бурно прогрессировала резистентная к проводимому лечению недостаточность кровообращения, возникали тромбоэмболические осложнения и разнообразные нарушения ритма сердца, регистрировались зубцы QS на ЭКГ, что служило поводом для проведения дифференциальной диагностики заболеваний со сходной симптоматикой (ИБС, миокардит, дилатационная кардиомиопатия).

Приведенное наблюдение демонстрирует развитие у больного дилатационной кардиомиопатии через 19 лет после наступления полной клинико-гематологической ремиссии и через 12 лет после окончания химиотерапии винкристином и рубромицином по поводу острого миеобластного лейкоза, что свидетельствует о необходимости наблюдения таких больных кардиологом в течение многих лет после окончания цитостатической терапии.

Литература

1. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. БПВ. М: Медицина; 1982.
2. Calzas J., Lianes P., Cortes Funes H. Heart pathology of extracardiac origin (YII). Heart and neoplasms. Rev.Esp.Cardiol. 1998; 51 (4): 314-331.
3. Cordioli E., Tondini C., Pizzi C., Massarelli G. Silent myocardial

infarction in a patient treated with radiation therapy and polychemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Cardiologia 1997; 42 (6): 635-638.

4. Ferrans V.J., Clark J.R., Zhang J.Y. et al. Pathogenesis and prevention of doxorubicin cardiomyopathy. Tsitologiya 1997; 39 (10): 928-937.

5. Kakadekar F.H., Sandor G.G., Flyer C. et al. Differences in dose scheduling as a factor in the etiology of anthra-cycline-induced cardiotoxicity in Ewingsarcoma patients. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 28 (1): 22-26.
6. Niitsu N., Kato M./Shikoshi K., Umeda M. Doxorubicin-induced myocardial damage in elderly patients with hematologic malignancies. *Hippon-Ronen-Igakkai-Zasshi* 1997; 34 (1): 38-42.
7. Weiss M.A., Drullinsky P., Maslak H. et al. A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12 (6): 865-868.
8. Jensen B.V., Nielsen S.L., Jensen T.S. Angiotensin converting enzyme inhibitor in treatment of epirubicin induced dilatated cardiomyopathy. *Ugerskr.Laeger.* 1997; 159(13): 1945-1949.
9. Takahashi S., Denvir M.A., Harder L. et al. Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (adriamycine) on caffeine-induced Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in «chemically-skinned» rabbit ventricular trabeculae. *Jpn.J.Pharmacol.* 1998; 76(4): 405-408.
10. Lihshultz S.E. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics* 1994; 93 (3): 433-437.
11. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D. et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N.Engl.J.Med.* 1991; 324 (12): 808-815.

Поступила 09/02-2001

* * *

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ДАННЫМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

Григорьев М.Ю., Едигарова О.М., Сватенко С.М.

Ульяновская областная клиническая больница №1

В клинической практике встречаются пациенты, результаты обследования которых не укладываются в рамки привычных нозологий. Нам представляется интересной история болезни пациента Ш., 23 лет, который поступил в кардиологическое отделение УОКБ №1 20.04.00 г. с жалобами на одышку, слабость. С детства наблюдался по поводу врожденного порока сердца (ВПС) - дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) с тотальным аномальным дренажем легочных вен. В 1988 г. обследован в кардиохирургическом отделении Нижнего Новгорода, где установлен диагноз - дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) правых отделов, вторичный ДМПП. В 1996 г. диагноз подтвержден в РАМН г. Москвы.

При осмотре обращает на себя внимание выраженный цианоз кожных покровов; правая граница сердца смещена вправо, во II-IV межреберьях слева систолический шум, АД 90/60 мм рт. ст.; печень выступает на 1 см из-под края правой реберной дуги. В анализах крови - гемоглобин 240 г/л, количество эритроцитов $7,2 \cdot 10^{12}$. На ЭКГ - синусовый ритм, 80 уд/мин, ЭОС отклонена вправо, перегрузка правого предсердия (ПП), R-тип гипертрофии ПЖ.

По ЭХО-КС: выраженное увеличение правых отделов, ПП - 59x55 мм, правый желудочек (ПЖ) - 53 мм. Фиброзное кольцо трикуспидального клапана (ФК ТК) растянуто - диаметр 50 мм. Легочная артерия (ЛА) на уровне ствола 23 мм. МПП истончена, "провисает" в полость левого предсердия (ЛП), сброс при ЦДК сомнителен. Выходной тракт ПЖ свободен. Пиковое систолическое давление в ЛА по трикуспидальной регургитации 19 мм рт. ст. В полости ПП - поток регургитации практически до "крыши", левые отделы не изменены, фракция выброса (ФВ) 60%.

При рентгенологическом исследовании также не найдены признаки легочной гипертензии, легочные поля эмфизематозны, корни структурны; талия сердца сглажена, увеличен правый желудочек.

Таким образом, достоверно определяется увеличение правых отделов с относительной трикуспидальной регургитацией III-IV степени. Отсутствие легочной гипертензии, нормальный диаметр ЛА не укладываются в предполагаемый диагноз септального дефекта. Возможно первичное поражение миокарда правого желудочка, что может быть обусловлено инфарктом миокарда ПЖ, изолированной ДКМП ПЖ, либо аритмогенной дисплазией ПЖ. Отсутствие болевого синдрома, инфарктоподобных изменений на ЭКГ позволили исключить коронарную природу заболевания.

При трансэзофагиальной ЭХО-КС определяется очень небольшой объем шунтирования справа налево

на уровне овального окна. ПЖ дилатирован, его стенка нормальная по толщине и строению у верхушки и около ФК ТК. Четко видно, что латеральная стенка ПЖ значительно истончена на протяжении около 5 см, такой же участок истончения мышечной стенки ПЖ в базально-медиальном отделе.

В рамках предполагаемого первичного поражения ПЖ не укладывался полицитемический синдром. Более уместным было предположение гипоксического эритроцитоза шунтового характера. Данные зондирования полостей разрешили проблему. Давление в общем стволе ЛА 16/12 мм рт. ст., выход в ПЖ - без градиента, кривая в полости ПЖ по своему характеру напоминает сосудистую. Давление в полости ПЖ 14,4/9,6 мм рт. ст. Зонд проводился через ДМПП в левые отделы. Ангиограмма из правого предсердия: полость ПП увеличена, регургитация в полые вены и заброс контраста через ДМПП в ЛП. Трикуспидальный клапан не изменен. Полость ПЖ значительно расширена, стенки сокращаются слабо, контраст задерживается дольше 20 систол, форма полости яйцевидная. Среднее давление в ПП 9,6 мм рт. ст.

Итак, у пациента обнаружен небольшой ДМПП со сбросом справа налево в сочетании с изолированным поражением ПЖ, которое не объясняется объемной перегрузкой за счет септального дефекта. Выявлено морфологическое изменение стенки ПЖ с нарушением контрактильной способности. Нами высказано предположение о наличии у пациента аритмогенной дисплазии ПЖ (синдром Уля).

В 1952 г. Н. Uhl сообщил об анатомическом случае у новорожденного, который характеризовался "почти полным отсутствием миокарда правого желудочка". В типичных случаях весь правый желудочек сводится к тонкой фиброзной стенке, в связи с чем данную аномалию обозначают как "пергаментный правый желудочек". Врожденное происхождение данной аномалии не вызывает сомнений, однако описаны случаи обнаружения болезни Уля у взрослых и даже пожилых, иногда без нарушений сердечного ритма. Необходимо отметить отсутствие коронарных аномалий и воспалительных поражений, однако в выявляемых единичных мышечных пучках правого желудочка имеет место выраженная дегенерация. По этой причине ряд авторов рассматривает аномалию Уля как правожелудочковую кардиопатию, в основе которой лежит процесс дистрофического склероза (R. Froment, 1970).

Выделяют четыре анатомо-клинические формы "пергаментного" правого желудочка:

1. Изолированная болезнь Уля у новорожденных с ранней сердечно - сосудистой недостаточностью и

- быстрым смертельным исходом.
2. Болезнь Уля у детей раннего возраста в сочетании с другими врожденными пороками развития правого сердца: гипоплазией трехстворчатого клапана, атрезией легочной артерии, фиброэластозом правого желудочка, аномалией Эбштейна.
 3. Изолированная поздняя форма аномалии Уля у детей и подростков, проявляющаяся дилатацией правого желудочка, сердечной недостаточностью и правожелудочковой пароксизмальной тахикардией.

4. Поздняя форма болезни Уля, сочетающаяся с дефектом межпредсердной перегородки или с аномалией трехстворчатого клапана.

Нам представляется весьма вероятным наличие у пациента поздней формы болезни Уля, сочетающейся с дефектом межпредсердной перегородки. В этом контексте представляется объяснимым полицитемический синдром, эритроцитоз гипоксической природы на фоне шунта, а также отсутствие легочной гипертензии, что обусловлено первичным поражением правого желудочка.

Поступила 15/07-2001

* * *

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А.

Саратовский медицинский университет

Обнаружение холестерина в атеросклеротической бляшке явилось важным этапом изучения сущности атеросклероза. Признанию роли холестерина в атерогенезе способствовали эксперименты Аничкова Н.Н. [2]. У кроликов после кормления холестерином наряду с выраженной жировой дистрофией печени, костного мозга и очагами отложения холестерина в интиме аорты не обнаруживается инфарктирование миокарда. Отличия экспериментального атеросклероза от его проявлений у человека связываются с особенностями структуры эндотелия и холестеринового метаболизма кролика [1]. Интенсивность изменений его органов увеличивается, если кормление холестерином сочетается с введением гиалуронидазы [11]. Атеросклероз в эксперименте можно вызвать приемом пищи, обогащенной перекисями липидов [3]. На основе экспериментальных исследований Аничков Н.Н. предложил инфильтративно-холестериновую теорию развития А [4], которую именуют и алиментарной, так как особенности режима питания были признаны главным атерогенным фактором. Позже она была заменена инфильтративно-комбинационной теорией, в которой признавалось значение повышения артериального давления, изменения стенок сосудов, гормональных нарушений и инфекции. Положения теории Аничкова Н.Н. подтверждены в работе Myant N.B. [5]. Липидная концепция развития атеросклероза и сегодня признана большинством исследователей. На ее основе предложены соответствующие лечебные и профилактические мероприятия [7,8,9]. Роль чрезмерного поступления холестерина с пищей в развитии заболевания и его рецидивов не получила полного подтверждения. Учитывая это, клиницисты и биохимики анализировали особенности обмена холестерина у больных атеросклерозом.

В исследованиях ряда авторов [9-14] установлено, что гиперхолестеринемия является одним из нередких проявлений рецидива атеросклероза, но в это время обнаруживается как нормо-, так и гипохолестеринемия. Последняя прогностически неблагоприятнее, чем гиперхолестеринемия [61,62]. Не исключено, что это обусловлено увеличением содержания липопротеида(а), особенно при уменьшении активности ЛПВП [63].

Внимание исследователей обращено к установлению роли липопротеинов, соотношению ЛПВП и ЛПНП [14-21]. ЛПНП во многом определяют поступление холестерина в клетки. Он транспортируется и комплексами холестерин - ЦИК [61]. ЛПВП способствуют удалению холестерина из сосудистого эндотелия, обладают антиоксидантной активностью. Под влиянием ряда факторов, в том числе и под влиянием активных форм кислорода [45,48,49], из-

меняется структура апопротеина - В, и ЛПНП приобретает антигенные и оксидантные свойства. Образование комплекса ЛПНП-Ig может приводить к повреждению сосудистого эндотелия. Оно возможно и за счет действия эндотоксинов, образующихся при лизисе микробов кишечника и поступающих в кровь [64]

Фиксация холестерина в сосудах зависит от соотношения в липопротеинах насыщенных и полиеновых жирных кислот, так как эфир холестерина с насыщенной жирной кислотой трудно удаляется ЛПВП. Дефицит полиеновых кислот в клетке может быть следствием уменьшения их количества в ЛПНП и чувствительности липопротеиновых клеточных рецепторов [16,17,18,21], недостаточного поступления с пищей. Последнее подтверждается положительным эффектом приема продуктов, богатых полиеновыми кислотами [52]. Их дефицит возможен и потому, что у больных атеросклерозом количество ненасыщенных жирных кислот не соответствует таковому у здоровых лиц [22,23,26,53]. Концепция об ЛПНП как о биохимической структуре, транспортирующей в клетки полиеновые кислоты, оценке их патогенной значимости [18-20,22] не может быть основанием для новых аспектов развития атеросклероза.

Обнаружение долипидных изменений сосудистой стенки, различных клеточных элементов свидетельствует о сложном генезе сосудистых повреждений. По мнению авторов [16, 24, 25, 36], признающих липидную концепцию развития атеросклероза, гиперхолестеринемия, как своеобразный маркер этого заболевания, связана с употреблением пищевых продуктов, содержащих много холестерина [26]. Наряду с этим, инфаркт миокарда и другие проявления атеросклероза отсутствуют у жителей некоторых районов Африки при наличии у них значительной гиперхолестеринемии. За трехлетний период лечебной работы в Республиканской больнице Улан-Батора ни один из нас не выявил трансмурального инфарктирования у коренных жителей Монголии, но оно устанавливалось у лиц русской национальности. В последнее время обращено внимание на уровень холестеринемии, который снижается у больных в возрасте более 65 лет, по сравнению с таковым у молодых больных при интенсификации атеросклеротического процесса с возрастом.

Нами проведено клиническое исследование с акцентом на выяснение количества холестерина, поступающего с пищей у больных нашего региона и у практически здоровых лиц. Для ориентации в количестве холестерина, поступающего в организм с пищей, нами, совместно с А.А. Гузачевым, была разработана компьютерная программа «Диета». Ее использование у 50 больных атеросклерозом

Таблица 1

Звенья функциональной системы холестеринаного обеспечения у больных атеросклерозом и у здоровых лиц

Показатели	Атеросклероз	Здоровые	Различие в %
Фекальная экскреция кислых стероидов	58,5±14,1	75,0±10,0	-22
Процент холевой кислоты от суммы холевой и хенодезоксихолевой кислот	94%	34%	+176
Активность 7-α-гидроксилазы	0,81	0,86	-10
Активность 12-α-гидроксилазы	0,973	0,918	+6
Холестерин плазмы	5,04±0,9	4,9±0,6	+3
Холестерин пищи	0,4	0,4	0
Эндогенный синтез холестерина	94±15	83±9	+13

показало, что количество холестерина в их суточном рационе в домашних условиях и во время лечения в стационаре не отличается от такового у 25 практически здоровых субъектов (0,4 г в сутки). Из этого следует, что у больных в период рецидива заболевания и до его развития нет чрезмерного поступления холестерина с пищей, что соответствует выводам ряда авторов [25-29].

Средний уровень холестерина в плазме больных с рецидивом атеросклероза мало отличается от такового у здоровых людей (5,04±0,9 и 4,9±0,6, соответственно, при $p>0,05$), что соответствует данным других исследователей [30,31]. Так как почти у половины обследованных больных обнаруживается норма- и гипохолестеринемия, представление о существенном значении гиперхолестеринемии в развитии болезни недостаточно обосновано. Более частое обнаружение инфаркта миокарда у лиц с гиперхолестеринемией не свидетельствует о причинно-следственной зависимости и может быть следствием действия одной причины, в том числе и ВПГ.

Одной из важных, но трудно решаемых, задач является исследование превращений холестерина в печени и его каловой экскреции. Использование описанных в литературе и оригинальных методик позволило нам установить нарушения процесса окисления холестерина, что анализировалось ранее по результатам экспериментальных исследований [33]. Полученные данные приведены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что у обследованных больных уменьшена активность 7-α- и увеличена активность 12-α-гидроксилаз. В результате этого на 176% повышен уровень холевой кислоты по отношению к сумме холевой и хенодезоксихолевой кислот. Это приводит к интенсификации обратного всасывания холестерина из кишечника в печень — к своеобразным изменениям его энтерогепатической циркуляции [33-39]. Они являются одним из важных условий обнаруженного нами уменьшения каловой экскреции продуктов окисления холестерина на 22%. Это подтверждается результатами определения периода полувыведения меченого холестерина. Если у здоровых он составляет 65 дней, то у больных атеросклерозом для этого требуется 78 суток [41]. О задержке холестерина у этих больных свидетельствуют и изменения его уровня

в крови после пищевых нагрузок. У здоровых лиц они не приводят к изменениям уровня холестерина в крови [12]. В противоположность этому, у больных аналогичная пищевая нагрузка вызывает выраженную и длительную гиперхолестеринемия [6].

Таким образом, результаты наших клинико-лабораторных исследований и данные других авторов показали, что при рецидиве атеросклероза поступление холестерина с пищей у больных не увеличено, интенсифицированы его эндогенный синтез, обратное всасывание из кишечника в печень из-за изменения соотношения желчных кислот, уменьшены окисление холестерина и его каловая экскреция. Все это обосновывает вывод о наличии условий для увеличения количества холестерина в организме.

При рассмотрении роли холестерина в развитии атеросклероза следует учитывать возможность вирусно-герпетической природы этого заболевания. Она подтверждена экспериментально [68,69] обнаружением разработанных нами четырех показателей инфекционного процесса [73]. Для лучшего понимания и трактовки изменений обмена холестерина необходимо рассмотрение имеющихся на сегодня материалов в рамках функциональной системы холестеринаного обеспечения организма (ФСХО). Представления о деятельности ФСХО неоднозначны понятию о холестеринном обмене, так как функция системы подчинена стабильности ее системообразующего элемента (СЭ). Последний в представлениях о холестеринном или других обменах отсутствует. Структура ФСХО аналогична таковой других функциональных систем. С учетом данных исследователей можно обосновать состав ее рабочих звеньев. Модель ФСХО представлена на рисунке 1.

Количество холестерина в организме, частично отражаемое его уровнем в плазме, является системообразующим элементом (СЭ) ФСХО рис. 1 (5). Ее деятельность подчинена нервно-гуморальной регуляции, которая описана в работах ряда авторов [40,43,44]. В условиях клинического обследования практически невозможно тестировать центральное звено системы рис. 1 (1). Первым рабочим звеном ФСХО рис. 1 (2) является звено обеспечения организма холестерином, количество которого складывается из холестерина, поступающего с пищей и синтезированного в организме. Суще-

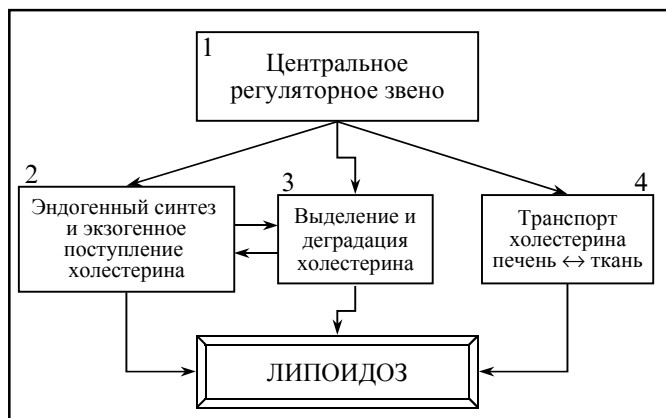


Рис. 1. Схема функциональной системы холестеринового обеспечения

ность деятельности второго звена системы рис. 1 (3) состоит в выделении и дезинтеграции холестерина. Последняя зависит от состава микробной флоры кишечника, под действием которой окисляется около 10% холестерина, поступившего в кишечник. Утилизация холестерина, в том числе и его фиксация в тканях, составляют третье звено ФСХО рис. 1 (4). Оно определяется соотношением ЛПНП и ЛПВП, состоянием сосудистого эндотелия. Функционирование системы в целом зависит от внутризвеновой, внутрисистемной компенсации, от обратной связи, определяемой как регуляторно, так и состоянием рабочих звеньев.

Значение звеньев ФСХО неодинаково. Уровень холестерина в клетке, его количество в организме, во многом определяемое состоянием первого звена, зависит от взаимосвязи интенсивности синтеза холестерина с его поступлением, от состояния рецепторного аппарата клеток, проницаемости их мембран, активности холестеролэстеразы. Уменьшение последней ведет к развитию аналога «болезней накопления» в виде перегрузки клеток эфирами холестерина [75], которые чаще оцениваются как пенистые клетки, образующиеся при фагоцитировании холестерина. Между поступлением холестерина в клетки и его внутриклеточным синтезом имеется обратная связь. Нарушение ее и связей внутри первого звена системы может приводить как к липоидозу клетки, так и к дефициту внутриклеточного холестерина. Его уровень зависит от соотношения содержания в клетке насыщенных и ненасыщенных жирных кислот.

Количество холестерина в организме зависит не только от функции первого звена, но и от процессов деградации и выделения холестерина, то есть от функции второго звена системы, которая тесно связана с деятельностью печени [33,59]. Значение функции третьего - транспортного - звена двоякое. С одной стороны, имеется возможность повреждения клеток липопротеинами. Их структура и функция изменяется под влиянием активного кислорода [48], андрогенов, микробов, вирусов и эндотоксина, образующегося из лизированных грамотрицательных микробов кишечника [64] Образующиеся в результате этого окисленные формы ЛПНП могут нарушать состояние эндотелия и тем

интенсифицировать атерогенез, а иногда - и тромбогенез [45 - 51]. С другой стороны, соотношение ЛПНП и ЛПВП и их функциональная активность определяет транспорт холестерина из печени в ткани и в сосудистую стенку. Их соотношение создает лишь возможность доставки холестерина, так как она зависит и от описанных выше качеств субстрата. Уровень СЭ ФСХО определяется, следовательно, как состоянием ее звеньев, так и внутризвеновыми, межзвеновыми взаимосвязями.

Клиническое тестирование изменений состояния первого и второго звеньев ФСХО затруднено, в том числе и при использовании ангиографии, так как выявляемые при этом морфологические изменения обусловлены не только липоидозом, но и клеточными реакциями. Направленность транспорта холестерина в какой-то степени отражается атерогенным коэффициентом [16], более полно - соотношением апопротеинов.

При обобщении результатов собственных исследований и данных, опубликованных в литературе, можно выделить три варианта состояния ФСХО у больных атеросклерозом, отличающихся по состоянию звеньев, внутрисистемной компенсации и обратной связи. Для первого варианта состояния ФСХО характерна большая интенсивность эндогенного синтеза холестерина при любом уровне его поступления с пищей, что ведет к увеличению активности первого звена ФСХО. Это может быть следствием и нарушений обратной связи между поступлением холестерина в клетку и его внутриклеточным синтезом. Уменьшение темпа окисления, дезинтеграции холестерина, липоидоза характеризует состояние второго звена ФСХО. Увеличение активности третьего-транспортного - звена ФСХО определяет интенсификацию липоидоза. Отсутствие внутрисистемной компенсации и обратной связи определяет функциональная однонаправленность деятельности трех звеньев ФСХО и способствует увеличению фиксации холестерина в сосудистой стенке. Она, конечно, зависит и от состояния сосудистого эндотелия. При таком варианте деятельности ФСХО условия для интенсивного атерогенеза имеются. Критериями распознавания первого варианта состояния ФСХО являются гиперхолестеринемия и увеличенный атерогенный коэффициент ($>3,5$).

При втором варианте деятельности ФСХО первое и второе звенья системы могут функционировать по-разному, в том числе и аналогично их активности при первом варианте. Особенностью состояния ФСХО при этом варианте деятельности системы является уменьшенная или нормальная активность транспортного звена, отсутствие нарушений функции эндотелия сосудов, практически исключая интенсивный липоидоз сосудистой стенки. Вывод о наличии второго варианта состояния ФСХО у больных обосновывается атерогенным коэффициентом менее $< 3,5$ при любом уровне холестерина крови.

Третий вариант состояния ФСХО характеризуется значительным увеличением транспорта холестерина в сосуды, а, значит, их липоидозом. Состояние же звеньев 2 и 3 и их соотношение может быть различным, ибо это не оказывает влияния на транспортное звено системы. Для обо-

снования вывода о наличии у больного этого варианта ФСХО необходимо обнаружение увеличенного атерогенного коэффициента при любом уровне холестерина крови.

Три варианта состояния ФСХО относятся к патологическим функциональным системам по классификации Н.А. Ардаматского [65]. Второй вариант деятельности патологической ФСХО, в отличие от других, характеризуется сохранностью системообразующего элемента и нормальной или уменьшенной фиксацией холестерина в сосудах, наименьшим вирусным инфицированием. Несомненно, патогенны первый и третий варианты, при которых нарушен СЭ системы. Они наблюдаются при рецидиве атеросклеротического процесса, характеризующегося функциональным типом генерализации ВПГ при непатогенности семи, обнаруженных у этих больных, инфекционных агентов [73,74]. Они сопровождаются возникновением и патологического свободно-радикального окисления. Смена же этих вариантов на второй вариант состояния ФСХО является одним из показателей уменьшения активности атеросклеротического процесса. Важно подчеркнуть, что диагностика вариантов деятельности ФСХО возможна при одновременном определении уровня холестерина в крови и атерогенного коэффициента, особенно последнего.

Данные о состоянии ФСХО при атеросклерозе, особенно с учетом других показателей атеросклеротического процесса, свидетельствуют о невозможности развития многозвеньевых и разнообразных нарушений деятельности ФСХО под влиянием чрезмерного поступления холестерина с пищей. Такое заключение актуализирует поиск причин нарушения состояния ФСХО и атерогенеза.

При рассмотрении вопроса о нарушениях ФСХО при атеросклерозе следует иметь в виду возможность наследственной предрасположенности. Она анализируется как клиницистами, так и генетиками [51-58]. Целенаправленные исследования показали, что у пробандов имеются генетические дефекты ферментов, катализирующих превращения липидов в печени, трансмембранный транспорт липопротеинов, состояние липопротеиновых рецепторов клеточных мембран, нарушения синтеза апопротеинов. При их наличии возникает возможность нарушений ФСХО при относительно небольших влияниях внешних факторов, формируется мультифакториальность развития одного из компонентов атерогенеза, болезни в целом. Однако в литературе не представлены материалы о наследственной предрасположенности к возникновению инфицирования, которое во многом определяет изменения сосудистого эндотелия и интенсивность атерогенеза, развитие болезни в целом.

Экспериментальные исследования [30,68-70] показали, что ряд инфекционных агентов обладает способностью интенсифицировать синтез холестерина, но его значительная и стойкая стимуляция происходит только под действием вируса простого герпеса. Очевидно, и у человека от прямого или опосредованного влияния ВПГ зависят синтез холестерина, его окисление и выделение. Известно также повреждающее действие ВПГ на сосудистый эндотелий. Нарушения его структуры предшествуют изменениям деятельности ФСХО [23, 25,29,60,71,72].

Значение холестерина на этапах атерогенеза неоднозначно. Повреждение сосудистой стенки стимулирует механизмы восстановления ее структуры. К числу защитных реакций относятся интенсификация клеточной инфильтрации, фиксация тромбоцитов и холестерина в зоне повреждения с образованием липидного пятна. Холестерин способствует морфологической изоляции вирусных частиц, а, возможно, и других инфекционных агентов. Изолирующее действие холестерина аналогично действию кальция для довольно прочной изоляции туберкулезной микобактерии в очаге Гона. Взаимодействие ВПГ и защитных реакций отличается от такового при туберкулезе недостаточной изоляцией вируса, очевидно из-за особенностей его биологических свойств. Взаимодействие процессов сосудистого повреждения и защитных реакций характеризует долипидно-липидный этап атерогенеза. Его морфологическим проявлением является липидное пятно.

Медленно прогрессирующая репликация ВПГ интенсифицирует защитные реакции, в том числе и отложение холестерина. Чем больше последнее, тем значительнее трансформация защитной роли холестерина в его патогенную значимость, так как это способствует превращению липидного пятна в атеросклеротическую бляшку. Ее клинические проявления возможны при нарушении состояния системы регуляции функции сосуда. Они являются следствием изменений взаимоотношений ее звеньев с прессорными (эндотелин, ангиотензин) и релаксирующими (оксид азота, простагландин, аденозин) потенциями. Наличие бляшки без изменений ее эндотелиального покрова, умеренных нарушений функций сосуда, определяющих возникновение стабильной стенокардии, характеризует этап атерогенеза, названный нами *этапом доброкачественной атеросклеротической бляшки*. Интенсификация вирусного инфицирования, увеличение активности свободных радикалов в зоне бляшки стимулирует защитные реакции. Они проявляются увеличением миграции элементов крови, отложением холестерина, развитием соединительной ткани. Их полноценность периодически нарушается. У лиц, погибших от последствий атеросклероза, в бляшке не всегда обнаруживаются клеточные инфильтраты. Это, возможно, связано с апоптозом, который стимулируется вирусом, свободными радикалами. Его результат - уменьшение защитной реакции. Ее недостаточность не восполняется увеличивающимся поступлением холестерина в результате возникновения первого или третьего вариантов деятельности ФСХО. Более того, оно способствует постепенно увеличивающемуся морфологическому ограничению кровотока. Происходящие при этом процессы могут сопровождаться повреждением эндотелия над бляшкой, изменениями соотношения простагландин-тромбоксан, то есть условий для тромбообразования. Все это сопровождается возникновением значительных нарушений системы регуляции функции сосуда. При такой ситуации создаются предпосылки для появления ангиогенных критических ситуаций любой степени тяжести. Возникновение повреждений эндотелия в зоне бляшки с условиями для тромбогенеза, ее рост, значительные нарушения регуляции сосудистых функций и

появление грозных клинических проявлений характеризует третий этап атерогенеза - *этап злокачественной атеросклеротической бляшки*. Из этого следует, что атерогенез представлен инфекционным, морфологическим, функциональным и клиническим компонентами. Первые три определяют его клинические последствия. Проявления атеросклеротического процесса в целом зависят от ангиогенных и неангиогенных патогенных факторов, и они неодинаковы при ремиссии и рецидиве болезни. Нарушения деятельности ФСХО тоже отличаются на этапах атерогенеза, но не имеют для него решающего значения. Такое заключение соответствует выводам авторов, считавших, что гиперхолестеринемия - это еще не атеросклероз [13,27]. Увеличение количества холестерина в организме, сопровождающееся его фиксацией в сосудах и тканях, определяется не гиперхолестеринемией, а состоянием транспортного звена ФСХО, нарушением обратной связи в функциональных системах клеточного, органного и организменного уровней.

Анализ деятельности функциональных систем показал, что, с учетом изменений состояния их звеньев, следует выделять центральный, органнй, периферический и смешанный варианты развития патологических функциональных систем. Они своеобразны для каждой системы, в том числе и для ФСХО. Ее первый вариант обусловлен нарушением нервно - эндокринной регуляции деятельности системы и внутрисистемной компенсации. Органный вариант ее формирования обусловлен возникновением нарушений внутриклеточного синтеза холестерина. При третьем варианте развития этой патологической системы решающее значение имеют нарушения транспортного звена системы, обусловленные изменениями структуры, функции липопротеинов, липопротеиновых рецепторов и трансмембранного транспорта холестерина. Четвертый - смешанный - вариант формирования патологической ФСХО характеризуется одномоментным или последовательным нарушением деятельности нескольких звеньев системы. Выделение четырех вариантов формирования патологической ФСХО свидетельствует о целесообразности изменений ранее предложенной классификации функциональных систем организма [65].

Изложенные выше представления об атерогенезе создают впечатление о том, что функция ФСХО направлена не

только на обеспечение организма холестерином, но и на морфологическую «санацию» поврежденных сосудистого характера. В связи с этим, встает вопрос о причине отсутствия атеросклеротических изменений сосудов при ревматических и других васкулитах. Повреждение сосуда при атеросклерозе начинается и продолжается при фиксации в нем герпетического вируса, а при ревматизме это происходит под действием стрептококка. Защитные реакции при этих болезнях разные: у больных атеросклерозом - холестериновая изоляция вируса, а при ревматизме - формирование гранулемы. Известно также, что туберкулезная микобактерия в очаге Гопа замурована кальцием и соединительной тканью. Из этого следует, что заболевания разной этиологии проявляются не только разным профилем поврежденных органов, систем, особенностями нарушений их структуры и функции, но и своеобразными защитными реакциями на местные повреждения. В этом просматривается типико-этиологическая приуроченность развития атеросклероза, ревматизма, туберкулеза, то есть подтверждение принципа «одна причина - одно следствие», в том числе и защиты от повреждения. Пока нет объяснения смены одной из защитных реакций при атеросклерозе - деятельности ФСХО - на патогенные последствия фиксации холестерина. Известны примеры трансформации физиологического в патологическое, но более вероятно, что нарушение деятельности ФСХО является одним из последствий патогенного влияния вируса простого герпеса, способствующего и атерогенезу, и возникновению неангиогенных патогенных факторов.

Таким образом, описание структуры и вариантов деятельности функциональной системы холестеринового обеспечения способствует более полному представлению о роли холестерина в развитии атеросклероза. Оно возможно, если учитывать этиологическую значимость вируса простого герпеса и патогенность инициируемых вирусом свободно-радикальных реакций. В этом комплексе патогенных факторов нарушения деятельности ФСХО лишь частично определяют развитие и течение атеросклеротического процесса. Констатация защитной и патогенной роли фиксации холестерина на этапах атерогенеза и болезни в целом требует дальнейшего анализа с обязательным учетом степени и характера патогенного влияния ВПГ, а, может быть, и других инфекционных агентов.

Литература

1. Непряхин Г.Г. О теориях атеросклероза // Каз.мед. журн.-1973.- №1.- С.1.
2. Аничков Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в органах двоякопреломляющих жиров / Труды об-ва русских врачей в С-Петербурге, 1912-1913. — С. 72.
3. Меерсон Ф.З. Механизмы адаптации. Концепция долговременной адаптации. - М., 1986. -С.138.
4. Аничков Н.Н. Общие основы учения об атеросклерозе артерий // Центр, мед. журн.- 1928. -т.1,в.1.-С.10.
5. Myant. The Biology of Cholesterol and Related Steroids. /London-1981.
6. Ильинский Б.В. Атеросклероз (Вопросы этиологии, патогенеза и приложение их к клинике). - Л.-1960.
7. Ильинский Б.В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза. М. - 1977.
8. Климов А.В., Липовецкий Б.М. Быть ли инфаркту - М.- 1989.
9. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. - М., 1997.
10. Клебанов Г.И., Шерстнев М.П. Гиперхолестеринемия в патогенезе атеросклероза М. - 1983.
11. Мясников Л.А., Касаткина Л.В. Роль основного вещества артерий в патогенезе атеросклероза // Кардиол.- 1972- №4- с. 128.
12. Мясников А.Л. Холестерин и атеросклероз // Кардиол. - 1963 - №3 - с. 3.
13. Шварц Л.С. Функциональная патология атеросклероза - Сара-

- тов. 1969.
14. Юданова Л.С. Клинико-биохимическая характеристика активной и стабильной фаз атеросклероза // Автореф. дисс.канд.мед.наук. - Куйбышев - 1962.
15. Brown M.S., Goldstein J.L. How LDL-receptors influence cholesterol and atherosclerosis // *Sci. Am.* - 1984.-v.251.-p.58.
16. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Липопротеиды, дислипидопроteinемия и атеросклероз. - М., 1984.
17. Курданов Х.А., Хашимов Х.А. Коронарный атеросклероз и липопротеины высокой плотности / В кн.: Атеросклероз человека. — М., 1989. — С.204.
18. Титов В.Н. Транспорт холестерина липопротеинами высокой плотности с позиций биохимии белка // *Вопр. мед. химии.* - 1995. — №3. - С.2.
19. Титов В.Н. Функциональная классификация липопротеидных частиц транспорта триглицеридов (гипотеза) // *Клин. лаб. диагн.* — 1996. — №4. - С.46.
20. Титов В.Н. Липопротеины как функциональные ассоцианты белок-липидных комплексов (обзор) // *Клин. лаб. диагн.* - 1997. - №7. - С.13.
21. Чисало П.П. Нарушение обмена липопротеинов. — Киев, 1990.
22. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Росс.кардиол. журн.* - 1999 - №5 -с.20.
23. Бавина М.В., Лобова Н.М. Содержание полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови больных атеросклерозом // *Кардиол.* -1962-№6-с.59.
24. Чернин В.В. Ненасыщенные жирные кислоты в крови больных атеросклерозом // *Врач дело.* - 1963 - №7-с. 129.
25. Кухарчук В.В., Тарарек Э.М., Брюхановский В.И. Основные результаты научно-исследовательских работ по направлению «атеросклероз» // *Вест. РАМН* - 1998 - №2 -с.19.
26. Keys A., Anderson J., Grande F. Serum cholesterol in men: diet fat and intrinsic responsiveness // *Circulation.* - 1959. -№19. - P.201.
27. Лейтес С.М. Патогенез атеросклероза в свете нарушений липидного обмена//*Клин. мед.* 1968-№2-с. 12.
28. Вогралик В.Г., Вогралик М.В. Атеросклероз как проблема старения-Горький. 1979.
29. Rosch P.Y. Stress, cholesterol and coronary heart disease // *Lancet* 1983 - v 2- № 8354 - p. 851.
30. Fabricant C.G., Krook L., Gillespie J.H. Virus-induced cholesterol crystals//*Science* - 1973 - v. 181 - № 4099 - p.566.
31. Гороховская Т.И., Фортинский А.С., Халилов Э.М. и др. Сопряженность степени атеросклеротического поражения аорты с содержанием холестерина в коже // *Кардиол.* - 1997- №8-с.18.
32. Перова П.В., Щербакова И.А., Метельская В.А. и др. Роль апопротеинов в определении атерогенности или неатерогенности липопротеидов плазмы. / В кн: Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе М - 1983 - с. 94.
33. Зайцев П.С., Мясников А.Л. Роль печени в происхождении нарушений обмена холестерина при атеросклерозе / В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — М., 1965. - С.110.
34. Howe E.E., Hutchison C.F. Effect of dietary bile acids on plasma cholesterol in rats // *J. Nutr.* — 1962.-y. 77.-№3.-p.237.
35. Рабинович П.Д., Гузачев А.А. Некоторые особенности образования и выделения желчных кислот при спонтанном атеросклерозе // *Мед. химия* -1991-№4- с. 15.
36. Радомский В.Г., Рабинович П.Д. Фекальная экскреция нейтральных и кислых стероидов у больных с прогрессирующим и стабильным течением атеросклероза // *Вопр. мед химии* -1981- №4- с.454.
37. Гузачев А.А. Клиническое значение определения способности к элиминации холестерина при атеросклерозе: Автореф. дисс...канд. мед. наук. - Свердловск, 1990.
38. Докусова О.К. Превращение холестерина в желчные кислоты и регулирование этого процесса// *Вопр. мед. химии.* - 1975. — №5. — С.201.
39. Полякова Э.Д., Докусова О.К., Петрова Л.А. О начальных этапах биосинтеза холестерина. Роль 21-а-малонил-СоА / В кн.: Липиды в организме животных и человека. — М., 1971.-С.101.
40. Финагин Л.К. Обмен холестерина. - Киев. 1980.
41. Chobanian A.V. et al., цит. по №33.
42. Fukayami G., Kinsell L. Study of the C-14 cholesterol cycle // *Clin. Res.* -1960 - №8- p. 142.
43. Горизонтов П.Д. Значение головного мозга в холестеринном обмене. — М., 1940.
44. Благодосклонная Я.В. О роли некоторых эндокринных и гипоталамических факторов в патогенезе атеросклероза// *Тер. арх.* - 1968. — №1. — С.12.
45. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов//*Вест. АМН СССР* 1989 -№3 -с. 10.
46. Перова Н.В., Щербакова И.А., Метельская В.А. и др. Роль апопротеинов в определении атерогенности или неатерогенности липопротеидов плазмы. / В кн: Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе - М. 1983 - с. 94.
47. Творогова М.Г., Ниязова Л.Э., Никитин С.В. и др. Липопротеид (а) сыворотки крови больных инфарктом миокарда и аортоаортитом // *Кардиол.* 1992 - №11-12 - с. 26.
48. Формазюк В.Е., Осис А.Е., Деев И.И. и др. Влияние перекисного окисления на структуру сывороточных липопротеинов // *Биохимия* - 1984 - в. 2 - с. 331.
49. Ardlie N. G. Selley M. L. Simons L. A. Platelet activation by oxidatively modified low density lipoproteins // *Ather.* - 1986 - № 76- pp.117.
50. Mbein A.D., Durrington P.N. Lipoprotein-a: структура, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis // *Ather.* - 1990 - № 85 - p. 1.
51. Marsha F., Goldsmith J.G. Липидные частицы и проблема происхождения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / ЛАМА. - 1992. - №3. - С.9.
52. Пыж М.В., Грацианский Н.А., Арешев, и др. Влияние диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами, на жирнокислотный состав, липиды и липопротеиды крови больных ишемической болезнью сердца // *Кардиол.* - 1993 - 5 - с. 21.
53. Дзизинский А.Н., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз - Новосибирск. 1977.
54. Ильинский Б.В., Ключева С.К. Ишемическая болезнь сердца и наследственность - Л. 1985.
55. Кошечкин В.А., Сидоренко В.А. Значение генетического фактора при ИБС // *Кардиол.* -1987-№4-с.5.
56. Николаева А.И., Кармахунов Г.Г., Майер З.Н. Роль факторов наследственности в генезе атеросклероза // *Кардиол.* - 1980- №8-с.83.
57. Фогель Ф., Мотульски. Генетика человека М.-1990.
58. Фомина Р.Ф. Зборовский Э.Ф. Роль наследственности в распространенности ИБС и ее факторов риска // *Тер. арх.* - 1987 -

- №1 - с. 15.
59. Лопухин Ю.М. Владимиров Ю.Д., Коган Э.М. Холестериноз. - М. -1983.
 60. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an updated//New. Engl.J.Med.-1986-v.314- N8 -pp.488.
 61. Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза // Кардиол. - 1995 - №1 - с. 39.
 62. Плавинская С.И., Шестов Д.Б., Плавинский С.Л. и др. Роль общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов высокой плотности в прогнозе ишемической болезни сердца. Анализ результатов проспективного популяционного исследования с использованием компьютерного моделирования//Кардиол. - 1997 №2 - с. 55.
 63. Ежов М.В., Лякишев, А.А. Матчин Ю.Г. и др. Связь высокого уровня липопротеида (А) с тяжелым коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца с нормальной концентрацией холестерина и триглицеридов // Кардиол. - 1997 - №11-е. 18.
 64. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А. и др. Эндоксининдуцированные повреждения эндотелия // Арх. патол. - 1996 - №2 - с. 41.
 65. Ардаматский Н.А., Захаров И.А. Подготовка менеджеров медицинского профиля/Саратов - 1997.
 66. Мясников А.Л. Атеросклероз. - М., 1960.
 67. Чазов Е.И. Клеточные и молекулярные механизмы атеросклероза // Тер. арх. - 1982 -№11-с.3.
 68. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R. Virus-induced atherosclerosis//J.Exp.Med.-1978-v.148-NI-pp.335.
 69. Амвросьева Т.В. Вотяков В.И. Дислипотеинемия, повышение содержания липидов в клетке при экспериментальной герпетической инфекции и их коррекция противовирусными препаратами // Вопр. вирус. 1992 - №1- с.61.
 70. Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Чекина А.Ю. Дислипотеинемия при герпетической инфекции как патогенетическая проблема // Тер. арх. - 1992 - №12 - с.30.
 71. Вихерт А.М., Жданов В.С., Осис Ю.Г. Роль ритмических структур в развитии атеросклероза // Тер. арх. - 1988 - № -12 - с.7.
 72. Вихерт А.М., Розина В.Н. К вопросу об эндотелиальной выстилке артерий у человека в генезе атеросклеротической бляшки /В кн. Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе-М -1983- с. 5.
 73. Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе // Росс.кардиол. журн - 1998 - №6 - с.3.
 74. Абакумова Ю.В. Об инфекционной природе инфаркта миокарда // Медико-биол. вест. им. Я.Д.Витебского. - 1998, - № 1 - с. 15.
 75. Peters T. Tokano T. De Duve C. / Atherogenesis initiating factors. Cuba Foundat. Sympos. Amsterdam p.157

Поступила 14/10-2001

* * *

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Шварц Я.Ш., Душкин М.И.

НИИТ СО РАМН, НИИКИ СО РАМН, Новосибирск, Россия

Резюме

Изучается гипотеза вовлечения бактериальных липополисахаридов в развитие и прогрессирование атеросклероза. Специальный акцент сделан на частоте эндотоксинемии, времени продолжения действия биоактивного эндотоксина в тканях, связи между атеросклерозом и инфекциями, вызванными грам-отрицательными бактериями, плазмменными и клеточными мишенями, а также проатерогенным действием эндотоксина. Высказано и детально обсуждено предположение о возможной роли комплексов ЛПС-липопротеин. Представлены литературные данные по эффектам эндотоксина на метаболизм липопротеинов и образование пенистых клеток.

Ключевые слова: атеросклероз, эндотоксин, бактериальные липополисахариды.

Более чем 150-летняя история изучения атеросклероза привела к появлению множества гипотез его патогенеза. Вплоть до недавнего времени большинство их сводилось к 2-м основным концепциям: концепции липидной инфильтрации и концепции «ответа на повреждение эндотелия». С современных позиций обе концепции хорошо согласуются между собой и рассматриваются, хотя и с рядом оговорок, в качестве основы для интегральной теории атерогенеза [2]. С другой стороны, все большее количество авторов пытается строить единую теорию атеросклероза, рассматривая это заболевание как своеобразный воспалительный процесс [59, 3]. Оба подхода имеют много общего, т.к. предполагается, что повреждение эндотелия и накопление холестерина инициируют воспалительную реакцию, а та, в свою очередь, усиливает альтерацию эндотелиальной выстилки, аккумуляцию холестерина, формирование пенистых клеток и т.д. На наш взгляд, при обоих подходах наиболее слабо разработанным является вопрос об этиологическом факторе: что вызывает альтерацию эндотелия и что запускает и поддерживает воспалительный ответ - до сих пор неясно и остается предметом дискуссии. Значение условных кандидатов на роль этиологических факторов - таких, например, как окислительный стресс, минимально окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП), вирусные и бактериальные инфекционные агенты, дефицит эссенциальных жирных кислот, иммунные реакции и пр. в реальной ситуации *in vivo* остается недоказанным. Мы полагаем, что биологические эффекты бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов) дают самые серьезные основания считать их наиболее реальными этиопатогенетическими факторами атерогенеза, индуцирующими и поддерживающими повреждение эндотелия, аккумуляцию липидов в артериальной стенке и активный воспалительный процесс. Кроме того, эндотоксины способны стимулировать разрыв фиброзной покрышки на люминальной поверхности атеромы, тромбообразование и фатальные осложнения атеросклероза. На наш взгляд, концепция атеросклероза как эндотоксин-зависимого процесса позволяет рассматривать этиологию, формирование пенистых клеток и липидную инфильтрацию сосудистой стенки, а также патогенез хронического воспалительного ответа, с единой точки зрения. Рассмотрим существующие для такой точки зрения основания.

Распространенность эндотоксинемий

(эндотоксины, их источники в организме, частота и причины проникновения в кровообращение)

При формировании неспецифического иммунновоспалительного ответа макроорганизм способен опознавать патогены только через очень ограниченный круг молекул микрофлоры: например, через формил-пептиды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, арабиноманнаны, глюканы. Молекулами, по которым макроорганизм опознает грам-негативную микрофлору, являются липополисахариды (ЛПС) (эндотоксины), главные компоненты внешней бактериальной мембраны [62], состоящие из структурно относительно консервативного биологически высокоактивного гидрофобного фрагмента, липида А, заякоренного на внешней мембране бактерии, ядерного полисахаридного участка и очень вариабельной гидрофильной О-специфической цепи с антигенными свойствами [82, 4, 98]. Когда грам-(-) бактерии размножаются, лизируются или погибают, эндотоксин высвобождается в виде свободного ЛПС и в таком виде может попадать в общий кровоток, тем самым вызывая системную эндотоксинемию. В настоящее время установлено, что **человеческий организм сталкивается с различными вариантами эндотоксинемии на протяжении почти всей жизни и это отнюдь не редкое для него событие.** Эндотоксинемия сопровождает септические состояния, инфекционно-воспалительные заболевания, ожоги [69], травмы и геморрагии [63], оперативные вмешательства [12, 38, 19]. Также эндотоксинемия выявляется у больных с самыми разнообразными скрытыми и/или хроническими очагами инфекции, например с инфекциями мочевых путей [67], воспалением периодонта или небных миндалин, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и т.д. При этом большая роль отводится применению действующих на бактериальную стенку антибиотиков, в частности антибиотиков бета-лактамового ряда [40, 36], которые, связываясь с т.н. пенициллин-связывающими белками на поверхности грам-(-) бактерий, вызывают эндотоксинемию и при инфекциях и сепсисах могут резко, вплоть до эндотоксинового шока, ухудшать состояние больного. Причем, между выраженностью эндотоксинемии и противомикробной эффективностью антибиотика, существует, как правило, прямая зависимость [39]. Очевидно, нетяжелые варианты антибиотик-обусловленной эндоток-

синемии, встречаются намного чаще. Кроме того, большое значение при возникновении эндотоксинемий придается явлению бактериальной транслокации, которое описывается как частое событие и представляет собой перенос бактерий и эндотоксина из просвета кишечника к lamina propria и далее в кровоток. Так как нормальная коли-формная флора кишечника присутствует постоянно, феномен имеет место при всех нарушениях функции интестинального барьера [7, 10], в том числе при нарушениях кровоснабжения и воспалительной патологии кишечника, при серьезных нарушениях диеты и дисбактериозах. Проницаемость кишки для эндотоксина может быть обусловлена реактивными изменениями кишечной стенки. Например, описано, что она резко возрастает при аневризме брюшной аорты. При дисбактериозах и кишечных инфекциях увеличение абсорбции эндотоксина связано не только с повышением проницаемости кишечной стенки, но и с ростом численности грам-(-) интестинальной флоры и гиперпродукцией ЛПС. Чрезмерное употребление алкоголя также приводит к транслокации эндотоксина из толстой кишки [72; 47]. В просвете кишечной трубки ЛПС частично нейтрализуется желчными кислотами; соответственно, эндотоксинемия развивается и при нарушении продукции и пассажа желчи [13]. Существует мнение, что из толстой кишки эндотоксин поступает в порталный кровоток даже в условиях нормы, т.е. практически непрерывно, и лишь печень, в основном клетки Купфера, эффективно связывают и нейтрализуют LPS, не давая ему проникнуть в системную циркуляцию. Поэтому любые диффузные заболевания печени, просто перегрузка и функциональная недостаточность клеток Купфера или макрофагальной системы в целом, в том числе и транзиторная, ассоциированы с системной эндотоксинемией [73, 74, 60].

Длительность сохранения биологической активности ЛПС в организме

Клиренс эндотоксина из кровотока осуществляется преимущественно макрофагальной системой (на 70-80% клетками Купфера). Это связано с тем, что на моноцитах-макрофагах (и много слабее - на нейтрофилах) экспрессируются специфические рецепторы для ЛПС - CD14, а также максимально представлен ряд других рецепторов, способных связывать ЛПС, в том числе скавенджер-рецепторы, toll-рецепторы и др. Нефагоцитирующие клетки связывают ЛПС только при его больших концентрациях, что происходит, в частности, за счет связывания ЛПС с растворимым CD14 (sCD14). Только в таком связанном виде ЛПС взаимодействует с эндотелиальными, гладкомышечными, эпителиальными и пр. CD14-негативными клетками. Меченые препараты ЛПС после их внутривенного введения очень медленно выводятся из организма: большая часть метки находится в ткани на протяжении нескольких недель и долго экскретируется в кишечник через желчь [29]. При этом, как продемонстрировано в экспериментах с двойной меткой разных участков эндотоксина, в его молекуле подвергается деградации и утрачивается, главным образом, О-специфический антиген. Одновременно начинается постепенное медленное деацилирование липида А. Ут-

рата антигенной специфичности и постепенное отщепление жирных кислот, тем не менее, не приводит к значительным изменениям макромолекулярной структуры ЛПС, и спустя длительное время после введения эндотоксина in vivo или его захвата макрофагами в системе in vitro его удается вновь экстрагировать из ткани или клеток в относительно неизменном состоянии. Принципиально при этом то, что биологическая активность липида А - компонента, которому ЛПС обязан почти всеми своими эндотоксическими и провоспалительными свойствами, остается вполне сопоставимой с исходным ЛПС [29]. Таким образом, даже однократный эпизод эндотоксинемии приводит к тому, что **ЛПС оказывается в тканевых макрофагах и персистирует, сохраняя там свою структуру и потенциальную биологическую активность, в течение многих недель;** только внутриклеточная изоляция ЛПС, а также маскировка его биоактивности при комплексовании с переносчиками в сыворотке крови (см. ниже) обеспечивают быструю детоксификацию эндотоксина в организме.

Грамм-негативные инфекции в атерогенезе (ассоциация с разными возбудителями, особенности и роль их ЛПС)

В последние годы появилось большое количество исследований о возможной роли некоторых бактериальных возбудителей в атерогенезе. В первую очередь, это касается таких возбудителей, как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*. *Chlamydia pneumoniae* - облигатные внутриклеточные бактерии, вызывающие воспалительные заболевания респираторного тракта. Исходя из сероэпидемиологических исследований, можно заключить, что более чем 60% популяции людей старше 50 лет имели с этой бактерией контакт [14]. Ассоциация между *C. pneumoniae* и атеросклерозом была продемонстрирована сероэпидемиологически [84; 61; 49], иммуногистохимически при обнаружении этого микроорганизма внутри атером [50], электронно-микроскопически внутри пенистых клеток [91], а также методом PCR анализа при идентификации его генома внутри атером [51]. Сообщалось о выделении этого возбудителя из образца каротидной артерии, взятого при эндоатеректомии [41]. Несмотря на избыток данных о возможной роли *C. pneumoniae* в атеросклерозе, каким образом этот микроорганизм может способствовать развитию заболевания - остается неизвестным [85]. Вместе с тем, недавно были получены доказательства возможного прямого участия ЛПС *C. pneumoniae* в формировании пенистых клеток. В системе in vitro было показано, что в присутствии липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛНП) хламидийные бактерии индуцируют трансформацию макрофагов человека в пенистые клетки [43], образование которых считается ключевым событием развития атероматозного повреждения [83] и которые формируются, по современным представлениям, главным образом за счет избыточного нерегулируемого захвата окислительно модифицированных ЛНП [9]. В этой же системе удалось продемонстрировать, что **компонент *C. pneumoniae*, отвечающий за индукцию образования пенистых клеток - это ЛПС** [44]. В связи со структурными особенностями, хламидийный эндотоксин

напоминает, так называемые, шероховатые формы ЛПС *Enterobacteriaceae* [14] и имеет, по сравнению с энтеробактериями, слабые иммуногенные и провоспалительные свойства [71]. Поскольку на кроликах и аполипопротеин Е-дефицитных мышьях разработаны модели для изучения атеросклероза при инфекции *C. pneumoniae*, вероятно, в ближайшее время могут быть получены доказательства роли ЛПС *C. pneumoniae* in vivo [65, 68, 25].

Porphyromonas gingivalis и *Prevotella intermedia* являются доминирующими анаэробными грам-негативными бактериями, которые колонизируют периодонтальные карманы больных периодонтитами. Их ЛПС также имеет ряд химических отличий от классического ЛПС энтеробактерий и вызывает менее выраженный иммуновоспалительный ответ [94, 17]. Как и в случае с *C. pneumoniae*, пока нет прямых доказательств in vivo о роли ЛПС бактерий, вызывающих периодонтит, в развитии атеросклероза. В то же время, документирована ассоциация между тяжестью периодонтита, с одной стороны, и риском сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклеротических инсультов, с другой [11]. В недавних экспериментах на приматах при моделировании периодонтита наложением лигатуры в сыворотке крови наблюдали появление эндотоксинемии. Одновременно, по мере развития гингивита и/или периодонтита, в сыворотке наблюдались значительный подъем содержания белков острой фазы и хемокинов, а также характерная «атерогенная» и заметно усиливавшаяся под действием диеты дислипидемия: изменения уровня холестерина, триглицеридов, ЛНП, ЛП высокой плотности (ЛВП), апоА-I и др. [20].

Аналогично *C. pneumoniae* и возбудителям периодонтита, *H. pylori* представляют собой бактерии, ЛПС которых вызывает лишь незначительную активацию иммуновоспалительного ответа, что позволяет этим микроорганизмам долго локально колонизировать и персистировать в тканях, в норме стерильных. Имеются эпидемиологические исследования об ассоциации *H. pylori* и связанной с ней язвенной болезнью с развитием атеросклероза. Попытки обнаружить эти бактерии в атероме пока успехом не увенчались.

В 1999 году С. J. Wiedermann с соавт. впервые показали **резкое увеличение заболеваемости атеросклерозом у людей с хроническими или возвратными инфекциями при наличии у них эндотоксинемии** выше 50 пг/мл. Интересно, что курение оказалось при этом фактором риска только у людей с выраженной эндотоксинемией.

Итак, **весьма разнородные микроорганизмы**, относящиеся к разным семействам бактерий, имеющие в организме различную локализацию и тропность к разным тканям, ассоциированы с атеросклерозом. **Очевидно, что их немногими общими свойствами являются лишь грам-отрицательность и способность очень длительное время (годами) персистировать в организме.** Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется невысокой способностью их ЛПС индуцировать воспалительные цитокины и хемокины, направленные на элиминацию бактерий, и объясняет субклинический характер и крайне широкую распространенность этих инфекций. Оно же делает бактериальную транслокацию именно этой флоры и проникно-

вление их эндотоксина в кровь наиболее вероятными. В противоположность низкой иммуновоспалительной активности эндотоксинов этих бактерий, способность их ЛПС стимулировать захват макрофагами ЛП и их трансформацию в пенистые клетки не отличается от этой способности у ЛПС энтеробактерий. Собственно ассоциация гр(-) инфекции с атеросклерозом дает многим авторам основание предполагать, что атероматозные повреждения - это инфекционные очаги с жизнедеятельной микрофлорой. Представление о зависимости атерогенеза от ЛПС позволяет обойтись без этого предположения, т.к. источник эндотоксина может находиться дистантно от сосудистой стенки.

Основные мишени и атерогенные эффекты ЛПС

(действие на факторы плазмы, тромбоциты, моноциты-макрофаги, лимфоциты, эндотелий, гладкомышечные клетки)

Представление об атеросклерозе, как о своеобразном макрофаг-зависимом гранулематозном воспалении с нарушениями липидного обмена и повышенным, в далеко зашедших случаях, тромбообразованием позволяет выделить «атерогенные» мишени/эффекты эндотоксина. Так как эффекты ЛПС, как правило, опосредованы цитокинами и медиаторами, продуцируемыми макрофагами и др. клетками-респондерами, эти эффекты могут быть прямыми и косвенными.

Проникновение в сосудистое русло бактериальных эндотоксинов вызывает активацию плазматических ферментативных каскадов: через классический, опосредуемый главным образом, липидом А, и альтернативный, опосредуемый полисахаридной частью ЛПС, пути происходит активация системы комплемента; при атеросклерозе во многих исследованиях обнаружены признаки активации комплемента и присутствие C5b-9 комплексов в области атероматозных поражений [54]. Путем связывания с отрицательно заряженными участками ЛПС, в частности, с фосфатными группировками липида А, активируется фактор Хагемана и стимулируется тканевый фактор; соответственно, активируется система свертывания крови; повышенная экспрессия этих факторов при атеросклерозе хорошо известна [21, 8]. Параллельно активируются пропердиновая и каллекреин-кининовая системы. Прямое действие липида А, а также действие ЛПС, опосредованное активацией комплемента и воспалительными факторами, индуцирует активацию тромбоцитов, что, вместе с активированной системой свертывания, может вызывать тромбообразование и др. расстройства, характерные для осложненного течения атеросклероза.

Провоспалительные эффекты ЛПС связаны, в первую очередь, с их способностью активировать моноциты-макрофаги и нейтрофилы с соответствующей генерацией реактивных метаболитов кислорода и азота, эйкозаноидов, хемотактантов, молекул адгезии, колониестимулирующих факторов, таких цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ТНФ), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8 и др. В силу чрезвычайно высокой чувствительности моноцитов-макрофагов, очень низкой концентрации ЛПС (25-50 пг/мл) достаточно для эффективной стимуляции синтеза ТНФ и ИЛ-1 in vitro, а у здоровых добровольцев инъ-

екция 3 нг/кг ЛПС *E. coli* ведет к поистине драматическому росту уровня ТНФ в циркуляции (от менее, чем 5 пг/мл до 750 пг/мл). При предварительной сенсибилизации мононуклеарных фагоцитов - например, за счет присутствия интерферона-гамма, необходимая для активации этих клеток доза ЛПС уменьшается еще больше, а эффективность стимуляции синтеза ТНФ и др. цитокинов резко возрастает. Реактивность макрофагов по отношению к ЛПС зависит от присутствия ЛПС-связывающего белка в сыворотке крови, уровня экспрессии toll-рецепторов (tlr4 рецепторов) и от множества др. факторов. В ряде случаев возможно развитие макрофагальной гипореактивности: так, при сублетальных дозах или при хроническом/многократном попадании эндотоксина в кровь возникает феномен ранней эндотоксинальной толерантности, связанный с нарушениями внутриклеточной трансдукции сигнала и с продукцией противовоспалительных факторов и цитокинов.

Существует множество публикаций о признаках активации макрофагов при атеросклерозе и возможной роли этой активации в атерогенезе [32]. Нельзя, по-видимому, исключить и возможное возникновение и роль в атерогенезе состояний эндотоксинальной толерантности макрофагов: формирование такого их состояния могло бы, на наш взгляд, объяснять хронический характер течения воспалительного процесса в атероме, а механизмами его возникновения могут быть, в частности, хроническая эндотоксинемия или локальное действие микродоз эндотоксина (аналогично толерогенным эффектам микродоз ЛПС в культуре макрофагов).

Дополнительной мишенью эндотоксина являются Т- и В-лимфоциты, опосредующие, в отличие от фагоцитов, медленный и более сложно регулируемый иммунный ответ. Полисахаридный фрагмент молекулы ЛПС обладает выраженными антигенными свойствами и спустя ~2 нед. после однократной эндотоксинемии в сыворотке обнаруживаются антитела, титр которых может оказаться достаточным для нейтрализации повторно вводимого эндотоксина (т.н., феномен поздней эндотоксинальной толерантности). Как уже отмечалось выше, при атеросклерозе обнаруживаются антитела к ЛПС. Давно известна способность ЛПС вызывать поликлональную активацию лимфоцитов. Опосредованно в активацию Т-клеток вовлекаются ИЛ-1 и др. продукты макрофагов, активированных эндотоксином. В атеросклеротических повреждениях сосудов уже на стадии липидных полос и пятен всегда присутствуют Т-клетки (около 10% от числа макрофагов) и имеются признаки их активации - такие, как экспрессия Th1 цитокинов, интегриновых рецепторов и др. В далеко зашедших атероме в области инфильтрации обнаруживаются также плазматические клетки и IgG. Учитывая наличие в атероме молекул и рецепторов, обеспечивающих костимуляцию лимфоцитов и макрофагов, в частности, экспрессию ИЛ-1, ИЛ-12, интерферона- γ , HLA-II, VLA-1, CD40L/CD40, LFA-1/молекулы межклеточной адгезии-1 и др. [32], можно думать о роли эндотоксина в этом процессе.

Прямое и опосредованное действие ЛПС приводит также к повреждению и активации эндотелия и экспрессии на нем молекул адгезии, необходимых при воспалении и при

формировании атером для прикрепления и дальнейшего проникновения в субэндотелиальное пространство нейтрофилов и моноцитов крови. Прямое действие осуществляется через растворимый CD14 [76] или независимо от него [35], а не прямое - через факторы фагоцитарного происхождения, в частности, через ТНФ и ИЛ-1 [77]. При прямом действии липид А эффективно стимулирует адгезию фагоцитов к эндотелиальным клеткам; присутствие О-специфической цепи ЛПС делает эту стимуляцию более эффективной [87]. Наблюдаемые при атеросклерозе признаки повреждения эндотелиальной выстилки - такие, как набухание эндотелиальных клеток, нарушение функций межклеточных контактов [70], полиплоидизация [37], апоптотическая гибель [42] и др., характерны также для эндотоксинемии и опосредуются, главным образом, провоспалительными медиаторами и цитокинами. Зависимый от воспалительного ответа окислительный стресс индуцирует образование высокоатерогенных окислительно модифицированных ЛНП и др. продуктов, повреждающих и активирующих эндотелий [75, 78]. Под действием эндотоксина происходит быстрый (до 25 мин) синтез и экспрессия адгезивных молекул на поверхности моноцитов, полиморфнуклеаров, Т-лимфоцитов, и несколько позже (1,5-2 часа) - на эндотелии. В прилипание клеточных элементов к эндотелию могут быть вовлечены 3 основных класса молекул адгезии - селектины, интегрины и иммуноглобулины. На поверхности активированного эндотелия эндотоксин, а также ТНФ и ИЛ-1 индуцируют экспрессию таких, наиболее часто обнаруживаемых при атерогенезе адгезивных молекул, как ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule), а также Р-селектина и Е-селектина. Не только ЛПС-стимулированные моноциты-макрофаги, но и активированные эндотелиальные клетки способны продуцировать также интерлейкин-8 [45] - фактор, который, как и молекулы адгезии, присутствует в зонах атероматозного повреждения и ответственен за рекрутирование в зоны воспаления полиморфнуклеаров.

Гладкомышечные клетки также являются мишенью эндотоксина, и существует обширная литература о действии ЛПС-индуцированных цитокинов и медиаторов, например ТНФ, ИЛ-1, фактора роста, происходящего из тромбоцитов, основного и кислого факторов роста фибробластов, трансформирующего фактора роста бета и пр., на хемотаксическую, пролиферативную и синтетическую функции этих клеток. Поскольку в зоне атеросклеротического повреждения гладкомышечные клетки являются основными продуцентами молекул экстрацеллюлярного матрикса, а также, наряду с клетками воспаления, способны продуцировать кислые гидролазы, металлопротеиназы и их ингибиторы, ЛПС-зависимая стимуляция гладкомышечных клеток может влиять на формирование фиброзной покрышки и на стабильность атеромы.

Формирование комплексов ЛПС-липопротеины
(участие разных фракций ЛП, гипотезы торможения клиренса ЛП и высвобождения ЛПС из клеток после захвата ЛП-ЛПС комплексов)

Предположение о том, что ЛПС может взаимодействовать с ЛП плазмы крови впервые возникло еще в конце

50-х - начале 60-х годов [92, 93]. С тех пор для доказательства участия и идентификации ЛП, участвующих в связывании и инактивации ЛПС, были предприняты серьезные исследовательские усилия. При этом подавляющим большинством исследований было установлено, что в норме основными ЛПС-связывающим липопротеинами плазмы у экспериментальных животных являются ЛП высокой плотности (ЛПВП) [26, 95, 5]. ЛПС-ЛПВП комплексы были обнаружены в сыворотке различных видов животных и у человека. Было показано, что связывание ЛПС с ЛПВП снижает скорость клиренса крови от ЛПС [64], ингибирует связывание ЛПС с клетками и его интернализацию [27], предотвращает развитие летальных эффектов ЛПС [53], ингибирует ЛПС-индуцированную биохимиллюминесценцию и продукцию цитокинов в культуре моноцитов-макрофагов [5, 16].

Несколько позже появились работы о роли других фракций ЛП в связывании и инактивации ЛПС. Например, как было показано на некоторых линиях мышей с разной чувствительностью к ЛПС, скорость клиренса ЛПС из крови не зависит от его связывания с ЛПВП [29]. В экспериментах на культурах Мф W.A. Flegel с соавт. (1993) установили, что ЛПНП, но не другие ЛП, блокировали ЛПС-индуцированную активацию клеток. B.J. van Lenten с соавт. (1986) обратили внимание на то, что ЛПВП является основным липопротеиновым акцептором ЛПС только у тех видов животных (кролики, крысы), у которых ЛПВП являются также основным переносчиком холестерина, тогда как у людей ЛПС распределен между ЛПВП и ЛПНП примерно поровну. Эти авторы пришли к заключению, что все основные классы ЛП связывают ЛПС прямо пропорционально содержанию холестерина в этих частицах. Действительно, у кроликов, получавших в диете холестерин, так же, как у кроликов с наследственной гиперлипидемией (кролики Watanabe) ЛПС был найден в крови преимущественно в ЛПНП и ЛПОНП фракциях.

Аналогично ЛВП и ЛНП, триглицерид-богатые апоЕ-содержащие ЛП, хиломикроны, ЛПОНП и их ремнанты, будучи получены у человека и преинкубированы с ЛПС, значительно снижают летальный эффект ЛПС у мышей, sensibilizированных к ЛПС D-галактозамином [34]. В схожих экспериментах [28, 29] сыворотка, полученная от крыс или мышей, не оказывала протективно-эффекта, что, на наш взгляд, совершенно не удивительно, учитывая находки группы B.J. van Lenten и низкое содержание холестерина, ЛПНП и ЛПОНП в крысиной и мышьиной плазме. P. Rensen с соавт. (1997, 1998) показал недавно на крысах, что человеческий рекомбинантный апоЕ эффективно связывает ЛПС и оказывает выраженный протективный эффект против летальных доз ЛПС.

Считается, что низкий клиренс холестерин-богатых ЛП является одним из ключевых атерогенных факторов, способствующих, в частности, окислительному модифицированию ЛП и их захвату артериальными Мф с последующей трансформацией последних в пенистые клетки. Вместе с тем, хотя было показано, что преинкубация ЛПС с апоЕ ведет к снижению захвата меченого ЛПС в печени и

селезенке [80], клиренс и распределение комплексов ЛПС-апоЕ-богатых ЛП, точно также, как клиренс и тканевое распределение ЛПС-ЛПНП комплексов, до сих пор остаются не исследованными. До настоящего времени клиренс ЛПС-ЛП комплексов изучен только с помощью детекции меченого ЛПС, т.е. клиренс комплексов исследован только с точки зрения роли ЛП в протекции против эндотоксинемии, а полученные результаты служат свидетельством способности ЛП маскировать ЛПС от CD14, toll-рецепторов и, возможно, scavenger-рецепторов в тканях (главным образом, в печени). «С точки зрения атерогенеза», на наш взгляд, **логично было бы допустить**, что имеет место и обратное явление - **что эндотоксинемия тормозит клиренс ЛП**, т.е., что при комплексовании ЛПС маскирует ЛП от их апоВ/Е рецепторов в печени **и, таким образом, способствует поступлению ЛП в сосудистую ткань**. Это предположение тем более оправдано, что на гепатоцитах линии Hep G2 показано нарушение связывания ЛПНП в присутствии ЛПС-ЛПНП комплексов [55, 57]. Скорость клиренса различных ЛПС существенно варьирует и зависит, в частности, от способности ЛПС связываться с ЛПВП. [29]. Не исключено, что эта способность зависит от структурных особенностей ЛПС. Например, отрицательный заряд липида А и присутствие необычных длинноцепочечных жирных кислот в ЛПС *Chlamydia pneumoniae* делают эту молекулу очень гидрофобной [14], что может способствовать ее связыванию с апоВ/Е-содержащими атерогенными ЛП, и, отчасти, объясняет ассоциацию между атеросклерозом и хламидийной инфекцией.

Как мы уже отмечали, после введения ЛПС его львиная доля, вне зависимости от того, комплексуется он с ЛП и другими плазменными переносчиками или нет, захватывается из кровообращения клетками Купфера и затем персистирует в печени в течение многих недель, претерпевая медленную деградацию и сохраняя при этом свои эндотоксические свойства [18, 29]. Это означает, что ЛПС, аккумулированный в тканях при эндотоксинемии, оказавшись внеклеточно, способен оказывать свое биологическое действие на тканевые Мф. **Высвобождение некоторых порций ЛПС из захваченных комплексов во внеклеточное пространство в зонах формирования атером представляется нам весьма вероятным** в связи с внутриклеточной дезинтеграцией комплексов и апоптотической смертью Мф и происходящих из них пенистых клеток. Действительно, апоптоз этих клеток в атеросклеротических повреждениях является постоянно наблюдаемым типичным процессом, вносящим вклад в образование липидного ядра, и индуцируемым, в частности, окисленными ЛПНП и окистеролами, содержащимися в ЛП [59, 15, 2]. Хотя возможность внеклеточного выхода захваченного макрофагами ЛПС принципиально доказана [18, 66], и при этом даже продемонстрирована стимулирующая роль ЛП [48], происходит ли этот процесс при захвате ЛПС-ЛП комплексов, в том числе в связи с апоптотической гибелью макрофагов, пока остается неизвестным.

По-видимому, периодическое локальное высвобождение ЛПС во внеклеточное пространство может модулиро-

вать реактивность макрофагов и индуцировать такие про- или противовоспалительные изменения в сосудистой стенке, которые, собственно, ЛПС-ЛП комплексы не вызывают. Действительно, как показано на культурах моноцитов человека, ЛПС, образовавший *in vitro* комплексы с сывороточными ЛП, индуцирует лишь минимальную экспрессию и секрецию таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-1, TNF и интерлейкин-6 [23, 86]. Вместе с тем, в области атеросклеротических поражений ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, а также ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста бета (ТФР) обнаруживаются постоянно [59]. Очевидно, что если индукция медиаторов воспаления обусловлена эндотоксином ЛП-ЛПС комплексов, то значительные порции высвобождаемого ЛПС будут индуцировать в окружающих макрофагах генерацию провоспалительных факторов (реактивных метаболитов кислорода и азота, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, протеолитических ферментов и пр.), провоцируя нестабильность атеромы. В то же время, хроническая эндотоксинеми́я или высвобождение малых порций ЛПС будут вызывать в Мф состояние эндотоксиновой толерантности с экспрессией противовоспалительных/профибротических цитокинов - таких, как ИЛ-10 и ТФР. Последние, скорее, стабилизируют атерому и способствуют вялому течению воспаления. Повторимся, что вопрос о связи индукции про- и противовоспалительных цитокинов с присутствием в атероме ЛПС и ЛПС-ЛП комплексов - это предмет будущих исследований. Мы склонны думать, что **процесс детоксификации ЛПС в ходе взаимодействия эндотоксина и липопротеинов (ЛП) крови - один из главных механизмов, приводящих, в конечном счете, к инициации и развитию атероматозных поражений.**

Действие эндотоксина на обмен липопротеинов и формирование пенистых клеток (ЛПС-индуцированная гиперлипидемия, ее механизмы и биологическое значение, механизмы аккумуляции липидов в макрофагах, доказательства *in vivo*)

Поступление эндотоксина в кровоток индуцирует гиперлипидемию, качественно напоминающую гиперлипидемию, вызываемую атерогенной диетой: уровень ЛПОНП и ЛПНП значительно увеличивается, а уровень ЛПВП снижается или не меняется; одновременно в плазме крови за счет холестерина ЛПНП, но не ЛПВП, растет уровень холестерина [56, 33]. Эти изменения частично объясняются эндотоксин-индуцированным ингибированием липопротеинлипазы и соответствующим снижением клиренса триглицеридов; однако, основной механизм, по-видимому, опосредован действием TNF и ИЛ-1 и обусловлен стимуляцией в печени синтеза жирных кислот, их реэстерификацией в триглицериды и секрецией в виде частиц ЛПОНП [30, 22]. По-видимому, мобилизации липидов в кровоток способствует также активация гормоночувствительной липазы и гидролиз ТГ в жировых депо. Кроме того, характерная гиперлипидемия связана со снижением клиренса ЛПНП, т.к. *in vivo* эндотоксин ингибирует экспрессию ЛПНП рецепторов в печени, несмотря на то, что, как продемонстрировано в экспериментах *in vitro*, TNF, ИЛ-1 и ИЛ-6, наоборот, стимулируют их экс-

прессию [58]. Это противоречие разрешимо, если предположить (см. выше), что снижение клиренса ЛПНП связано с ЛПС-экранированием липопротеинов от апоВ,Е рецепторов при формировании ЛПС-ЛП комплексов. По-видимому, есть основания рассматривать гиперлипидемию при эндотоксиновой или любой другой воспалительной стимуляции, как неотъемлемую часть неспецифического острофазового ответа (*host defence*), направленную на комплексование и элиминацию не только бактериальных эндотоксинов, но и продуктов тканевого распада, образующихся гидроперекисей, альдегидов и пр. По-видимому, связывание и транспортировка в макрофаги этих молекул является вообще основной функцией ЛП обмена, и в этом смысле формирование пенистых клеток следует рассматривать как проявление данной функции в условиях общего воспалительного синдрома.

Под действием эндотоксина, TNF и др. провоспалительных цитокинов макрофаги, нейтрофилы и некоторые другие клетки генерируют реактивные свободно-радикальные метаболиты кислорода, индуцирующие липопероксидацию и окислительную модификацию ЛПНП. Одновременно **ЛПС стимулирует целый ряд других ферментативных и неферментативных механизмов модификации и агрегации ЛПНП** [9]. Этому же способствует снижение клиренса и, соответственно, повышенная длительность циркуляции ЛПНП в кровообращении. Вероятно, нагруженные гидроперекисями и продуктами тканевого распада модифицированные ЛПНП, в отличие от нативных, воспринимаются макрофагами как объекты, подлежащие обязательному захвату и деградации, и поэтому поглощаются неограниченным образом через скавенджер-рецепторы (ScR). Поскольку этот процесс не подвержен регуляции по типу отрицательной обратной связи, он считается основным механизмом формирования пенистых клеток. Кроме того, при инкубации макрофагов с нативными ЛПНП или β -ЛПОНП **ЛПС ускоряет захват ЛП и приводит к формированию пенистых клеток** [9, 58].

Аккумуляция в макрофагах холестерина и триглицеридов под действием эндотоксина возможна, по нашим данным, не только за счет интериоризации ЛП, но также и за счет увеличения внутриклеточного биосинтеза липидов. На перитонеальных макрофагах в системе *in vivo* и *in vitro* мы показали, что **ЛПС, другие индукторы воспаления, TNF, ИЛ-1 и интерферон- γ резко ускоряют в макрофагах синтез *de novo* триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов, приводя к быстрому формированию пенисто-подобных клеток** [1, 88, 89]. Наиболее вероятно, что это резкое ускорение внутримacroфагально-го липогенеза вызвано стимуляцией формирования жирных кислот подобно тому, как это происходит в гепатоцитах. Еще один TNF-зависимый эффект ЛПС, способствующий трансформации макрофагов в пенистые клетки, может быть обусловлен способностью TNF α усиливать гидролиз сфингомиелина в плазматической мембране и, таким образом, повышать содержание холестерина в макрофагах. На воспалительную индукцию гиперлипидемии и повышение содержания холестерина в клетках влияет

также способность ТНФ α индуцировать ген 3-гидрокси-3-метилглутарил-Ко-А редуктазы [6], ключевого фермента мевалонатного биохимического пути, лимитирующего скорость синтеза холестерина. Терапевтическая эффективность ингибиторов этого фермента при гиперхолестеринемиях и атеросклерозе хорошо известна.

Несмотря на разнообразные экспериментальные свидетельства в пользу атерогенного действия ЛПС, это действие *in vivo* остается недоказанным, и существуют данные, как подтверждающие его [79, 90, 52], так и неподтверждающие [46, 31 (цит. по 58)]. Вероятно, недостаточность «вивальных» доказательств связана с различиями в используемых моделях атеросклероза, видовыми особенностями экспериментальных животных, типами эндотоксина, схемами, дозами и путями его введения, формированием гипер- или гипореактивности по отношению к ЛПС и т.д.

Заключение

Итак, в пользу участия эндотоксина в развитии атеросклероза свидетельствуют частота эндотоксинемий у человека, возможность долговременной персистенции биоактивного ЛПС в тканях, ассоциация атеросклероза с разнообразными грам(-) инфекциями и собственно с эндотоксинемиями, способность ЛПС вызывать гиперлипидемии и

гиперхолестеролемии, взаимодействие эндотоксина с разными классами липопротеинов, приводящее к нарушению их функции, проатерогенные эффекты ЛПС на уровне плазмы крови и различных клеток-мишеней, включая повреждение эндотелия, индукцию формирования пенистых и пенисто-подобных клеток из макрофагов, тромбогенные эффекты и пр.

Поскольку бактериальные липополисахариды могут инициировать альтерацию эндотелия, вызывать гиперлипидемию и липидную инфильтрацию в сосудистой стенке, а также долговременно стимулировать и поддерживать воспалительный ответ, они представляются крайне вероятными кандидатами на роль ведущих этиопатогенетических факторов, одновременно запускающих и поддерживающих атерогенный процесс. Другими словами, несмотря на мультифакториальность причин атеросклероза, доказательства роли бактериальных липополисахаридов в этом процессе могут способствовать созданию интегральной теории атеросклероза. Очевидно, что подтверждение роли эндотоксина в атерогенезе позволит взглянуть на его природу, как на ЛПС-зависимый неспецифический воспалительный ответ и, тем самым, позволит в будущем искать новые стратегии фармакологического вмешательства.

Работа поддержана грантом РФФИ 00-04-49349а

Литература

1. Душкин М.И., Шварц Я.Ш., Рагино Ю.И., Сафина А.Ф. Повышенный синтез липидов в воспалительных макрофагах: возможная роль цитокинов в образовании пенистых клеток. // Материалы I Всероссийской конференции по проблемам атеросклероза, посвященной 100-летию А.Л.Мясникова, Москва, 1999, с. 54
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения (Руководство для врачей), 3-е изд. - СПб.: Питер ком, 1999. - 512 с.
3. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. // Российск. кардиол. журн. - 1999. - №5 - С.48-56.
4. Шенкман Б.З. Молекулярные и клеточные механизмы патогенного действия бактериальных эндотоксинов. // Усп. совр. биол. - 1988. - Т.105. - №3. - С.423-428.
5. Усынин И.Ф., Цырендоржиев Д.Д., Харьковский А.В., Поляков Л.М., Панин Л.Е. Влияние липопротеинов плазмы крови и аполипопротеина А-I на липополисахарид-индуцированную продукцию реактивных метаболитов кислорода клетками Купфера у крыс. // Биохимия - 1996. - Т.61, №2. - С.193-196.
6. Aggarwal B.B., Natarajan K. Tumor necrosis factors: Developments during the last decade. // Eur. Cytokine Netw. - 1996. - Vol.7(2) - P.93-124.
7. Alexander J.W. The role of nutrition in preventing bacterial translocation. // In: Abstracts of IBC's 5th annual innovative strategies for the prevention and treatment of endotoxemia and sepsis. June 19-21 1995, Philadelphia.
8. Asada Y, Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, Hara S, Kisanuki A, Sumiyoshi A The role of tissue factor in the pathogenesis of thrombosis and atherosclerosis. // J. Atheroscler. Thromb. - 1998. - Vol.4(3). - P.135-139.
9. Aviram M. Oxidative modification of low density lipoprotein and its relation to atherosclerosis. // Isr. J. Med. Sci. - 1995. - Vol.31(4). - P.241-249.
10. Bahrami S., Schlag G., Yao Y-M., Redl H. Significance of translocation/endotoxin in the development of systemic sepsis following trauma and/or haemorrhage. // In: Progress in clinical and biological research, Vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J. Levin, C.R. Alving, R.S. Munford, H. Redl), Wiley-Liss Inc. - 1995. - P.197-208.
11. Beck J., Garcia R., Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. // J. Periodontol. - 1996. - Vol.67(10 Suppl). - P.1123-1137.
12. Berger D., Bolke E., Seidelmann M., Vasilescu C., Beger H.G. Endotoxin-induced cytokine release from whole blood - similarities between monocyte dysfunction in septic disease and during postoperative acute phase response. // J. Endotoxin Res. - 1997. - Vol.4, №1. - P.17-24.
13. Bertok L. Role of bile acids in endotoxin induced pathological processes. // J. Endotoxin Res. - 1996. - Vol.3. (Suppl.1). - P.16.
14. Brade H., Brabetz W., Brade L., Holst O., Lobau S., Mucakova M., Mamat U., Rozalski A., Zych K., and Kosma P. Chlamydial lipopolysaccharide. // J. Endotoxin Res. - 1997. - Vol.4(1). - P.67-84.
15. Castells A., Hurtado I., Fiol C. Oxidized LDL and apoptosis. // Atherosclerosis - 1997. - Vol.134,(1,2). - P.228.
16. Cavaillon J. M., Fitting C., Haeflner-Cavaillon N., Kirsch S. J., Warren H. S. Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide. // Infect. Immun. - 1990. - Vol.58. - P.2375-2382.
17. Darveau R.P., Cunningham M.D., Seachord C.L., Page R.C., Aruffo A. The ability of Bacteria associated with chronic inflammatory disease to stimulate E-selectin expression and neutrophil adhesion. // In: Progress in clinical and biological research, vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J. Levin, C.R. Alving, R.S. Munford, H. Redl), Wiley-Liss Inc. - 1995. - P. 69-78.
18. Duncan R.L.Jr., Hoffman J., Tesh V.L., Morrison D.C. Immunologic activity of liopolysaccharides released from macrophages after the

- uptake of intact E.coli in vitro. // J. Immunol. - 1986 - Vol.136. - P.2924-2929.
19. Ebentreich U., Steinmetz W.-G., Thiede A., Holzheimer R.G. IL-10 kinetics after antibiotic induced endotoxin release in colorectal operations. // J.Endotoxin Res. - 1996. - Vol.3, (Suppl.1). - P.20.
20. Ebersole J.L., Cappelli D., Mott G., Kesavalu L., Holt S.C., Singer R.E. Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. // J. Periodontal Res. - 1999. - Vol.34(7). - P.358-362.
21. Engelmann B., Zieseniss S., Brand K., Page S., Lentschat A., Ulmer A.J., Gerlach E. Tissue factor expression of human monocytes is suppressed by lysophosphatidylcholine. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 1999. - Vol.19(1). - P.47-53.
22. Feingold K.R., Soued M., Adi S., Staprans I., Neese R., Shigenaga J., Doerrler W., Moser A., Dinarello C.A., Grunfeld C. Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor. // Atherosclerosis and Thrombosis. - 1991. - Vol.11. - P.495-500.
23. Flegel W.A., Wolpl A., Mannel D.N., Northoff H. Inhibition of endotoxin-induced activation of human monocytes by human lipoproteins. // Infect. and Immun. - 1989. - Vol.57(7). - P.2237-2245.
24. Flegel W.A., Baumstark M.W., Weinstock C., Berg A., Northoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. // Infect. Immun. - 1993. - Vol.61. - P.5140-5146.
25. Fong I. W., Chiu B., Viira E., Jang D., Mahony J. B. De Novo Induction of Atherosclerosis by Chlamydia pneumoniae in a Rabbit Model. // Infect. Immun. - 1999 - Vol.67. - P.6048-6055.
26. Freudenberg M.A., Bog-Hansen T.C., Back U., Galanos C. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. // Infect. Immun. - 1980. - Vol.28. - P.373-380.
27. Freudenberg M.A., Galanos C. The metabolic fate of endotoxins. In: Bacterial Endotoxins: Pathophysiological Effects, Clinical Significance, and Pharmacological Control (Eds. Levin J., Buller H.L., ten Cate J.W., van Deventer S.J.H., Stark A.) Alan R. Liss, NY. - 1988. - P.63-75.
28. Freudenberg M.A., Galanos C. Induction of tolerance to lipopolysaccharide (LPS)-D-galactosamine lethality by pretreatment with LPS is mediated by macrophages. // Infect. Immun. - 1988. - Vol.56. - P.1352-1357.
29. Freudenberg M.A., Galanos C. Metabolism of LPS in vivo. // In: Bacterial endotoxic lipopolysaccharides, Vol.2 Immunopharmacology and Pathophysiology (Eds. J.L.Ryan and D.C.Morrison), CRC Press. - 1992. - P.275-294.
30. Grunfeld C., Gulli R., Moser A.H., Gavin L.A., Feingold K.R. Effect of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoproteinlipase activity in various tissues of the rat. // J.Lipid Res. - 1989. - Vol.30. - P.579-585.
31. Gupta M., Parker J.L., Adams H.R., Myers P.R. Chronic endotoxemia suppresses atherogenesis in rabbit aorta [abstract]. // Circulation - 1993. - Vol.88(I). - P.522.
32. Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. // Current opinion in lipidology - 1997. - Vol.8. - P.301-311.
33. Hardardottir I. Grunfeld C., Feingold K.R. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. // Curr. Opin. Lipidol. - 1994. - Vol.5. - P.207-215.
34. Harris H.W., Grunfeld C., Feingold K.R., Rapp J.H. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. // J. Clin. Invest. - 1990. - Vol.86. - P.696-702.
35. Haziot A., Ferrero E., Kontgen F., Hijiya N., Yamamoto S., Silver J. et al. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. // Immunity - 1996. - Vol.4. - P.407-414.
36. Hurley J.C. Antibiotic-induced release of endotoxin: a reappraisal. // Clin.Infect.Dis. - 1992. - Vol.15. - P.840-854.
37. Ilyinskaya O.P., Loktionova S.A., Arefieva A.M., Yarovaya E.B. Polyploidization of aortic endothelium in human ontogenesis: Relation to atherosclerosis. // Atherosclerosis - 1997. - Vol.134 (1,2). - P.242
38. Iwagaki H., Hizuta A., Yoneyama M., Tanaka N. Preoperative lactosucrose administration and its effect on postoperative serum endotoxin level. // J.Endotoxin Res. - 1996. - Vol.3, (Suppl.1). - P.24.
39. Jackson J.J., Kropp H. Quantitative variations in beta-lactam antibiotic released endotoxin from Pseudomonas aeruginosa: in vivo relevance. In: Progress in clinical and biological research, vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J.Levin, C.R.Alving, R.S.Munford, H.Redl), Wiley-Liss publishing. - 1995. - P.235-251.
40. Jackson J.J., Kropp H. Antibiotic-induced endotoxin release: important parameters dictating responses. // In: Endotoxin in health and disease (Eds. H.Brade, S.M.Opal, S.N.Vogel, D.C.Morrison), Marce Dekker Inc. Publishing. - 1999. - P.968
41. Jackson I., Campbell L., Kuo C., Rodriguez D., Lee A., and Grayston J. Isolation of Chlamydia pneumoniae from a carotid endarterectomy specimen. // J. Infect. Dis. - 1997. - Vol.176. - P.292-295.
42. Kaiser S., Heinig B., Toborek M. Apoptosis of vascular endothelial cells in response to TNF and lipid treatments. // Atherosclerosis - 1997. - Vol.134 (1,2). - P.243.
43. Kalayoglu M., Byrne G. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. // J. Infect. Dis. - 1998. - Vol.177. - P.725-729.
44. Kalayoglu M. V., Byrne G. I. A Chlamydia pneumoniae Component That Induces Macrophage Foam Cell Formation Is Chlamydial LPS. // Infection and Immunity - 1998. - Vol.66, No. 11. - P. 5067-5072.
45. Kaplanski G., Farigoule M., Boulay V., Dinarello C.A., Bongrand P., Kaplanski S., Farnarier C. Thrombin induces endothelial type II activation in vitro. IL-1 and TNF-alpha-independent IL-8 secretion and E-selectin expression. // J.Immunol. - 1997. - Vol.158. - P.5435-5441.
46. Kerttula Y., Vaara M., Pyhala L., Sariola H., Kostiaainen E., Huttunen J.K. Effect of bacterial lipopolysaccharide on serum lipids and on the development of aortic atherosclerosis in rabbits. // Atherosclerosis - 1986. - Vol.59. - P.307-312.
47. Kitano H., Fukui H., Morimura M., Kikuchi E., Matsumoto M., Kikukawa M., Nagamoto I., Hoppou K., Nakatani Y., Takaya A. Metabolic fate of endotoxin and blood tumor necrosis factor levels in rats with acute and chronic alcohol loading. // J.Endotoxin Res. - 1996. - Vol.3 (Suppl.1). - P.20.
48. Kitchens R. L., Wolfbauer G., Albers J. J., Munford R. S. Plasma Lipoproteins Promote the Release of Bacterial Lipopolysaccharide from the Monocyte Cell Surface. // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol.274 - P.34116-34122.
49. Korner I., Blatz R., Wittig I., Pfeiffer D., Ruhlmann C. Serological evidence of Chlamydia pneumoniae lipopolysaccharide antibodies in atherosclerosis of various vascular regions. // Vasa - 1999. - Vol.28(4). - P.259-263.
50. Kuo, C., A. Gown, E. Benditt, and J. Grayston. Detection of Chlamydia pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. // Arterioscler. Thromb. - 1993. - Vol.13 - P.1501-1504.
51. Kuo, C., J. Grayston, L. Campbell, Y. Goo, R. Wissler, and

- E. Benditt. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old). // Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 1995. - Vol.92. - P.6911-6914.
52. Lehr H.A., Sagban T.A., Zahringer U., Hungerer K.P., Blumrich M., Bhakdi S. Endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. // Atherosclerosis - 2000. - Vol.151, № 1. - P.193
 53. Levine D.M., Parker T.S., Donnelly T.M., Walsh A., Rubin A.L. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoproteins. // Proc. Natl. Acad. Sci. - 1993. - Vol.90. - P.12040-12044.
 54. Li W., Tada T., Miwa T., Okada N., Ito J., Okada H., Tateyama H., Eimoto T mRNA expression of complement components and regulators in rat arterial smooth muscle cells. // Microbiol. Immunol. - 1999. - Vol.43(6). - P.585-593.
 55. Liao W., Floren C.H. Endotoxins inhibit endocytotic catabolism of low density lipoproteins in Hep 2G cells. // J.Biol.Chem. - 1992. - Vol.16 - P.224-231.
 56. Liao W., Floren C.H. Endotoxin, cytokines and hyperlipidemia. // Scand. J. Gastroenterol. - 1993. - Vol.28. - P.97-103.
 57. Liao W., Floren C.H. Enhancement by lipoprotein-free plasma of the inhibitory effect of endotoxin on endocytotic catabolism of low density lipoproteins in Hep 2G cells. // Eur. J. Biochem. - 1994. - Vol.220. - P.349-357.
 58. Liao W. Endotoxin: possible role in initiation and development of atherosclerosis. // J.Lab.Clin.Med. - 1996. - Vol.128(5). - P.452-460.
 59. Libby P., Hansson G.K. Biology of disease. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. // Lab. Investigation. - 1991. - Vol.64. - P.5-15.
 60. Liehr H. RES function in experimental and human liver disease. // Reticuloendothel. Syst.: Compr. Treatise. - 1985. - Vol.7B. - P.223-246.
 61. Linnanmaki E., Leinonen M., Mattila K., Nieminen M., Valtonen V., and Saikku P. Chlamydia pneumoniae specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. // Circulation - 1993. - Vol.87. - P.1130-1134.
 62. Lugtenberg B., van Alphen L. Molecular architecture and functioning of the outer membrane of Escherichia coli and other Gram-negative bacteria. // Biochim. Biophys. Acta - 1983. - Vol.737. - P.51-115.
 63. Machledo G.W. Bacterial translocation following trauma and hemorrhage. // In: Abstracts of IBC's 5th annual innovative strategies for the prevention and treatment of endotoxinemia and sepsis. June 19-21 1995, Philadelphia.
 64. Mathison J.C., Ulevitch R.J. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits. // J.Immunol. - 1979. - Vol.123. - P.2133-2143.
 65. Moazed T., Kuo C., Grayston J., Campbell L. Murine models of Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerosis. // J. Infect. Dis. - 1997. - Vol.175. - P.883-890.
 66. Morrison D.C., Danner R.L., Dinarello C.A., Munford R.S., Natanson C., Pollak M., Spitzer J.J., Ulevitch R.J., Vogel S.N., McSweeney E. Bacterial endotoxins of Gram-negative infections: current status and future direction. // J.Endotoxin Research - 1994. Vol.1 - P.71-83.
 67. Morrison D.C. Perspective - pathophysiologic and therapeutic significance of antibiotic-induced endotoxin release. // J.Endotoxin Res. - 1996. - Vol.3, (Suppl.1.) - P.7.
 68. Muhlestein J., Anderson J., Hammond E., Zhao L., Trehan S., Schwobe E., Carlquist J. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. // Circulation - 1998. - Vol.97. - P.633-636.
 69. Munster A.M. Control of endotoxinemia in burn patients. In: Abstracts of IBC's 5th annual innovative strategies for the prevention and treatment of endotoxinemia and sepsis. June 19-21 1995, Philadelphia.
 70. Murota S-i., Nishida M., Morita I. Suppression of gap junctional intercellular communication in HUVEC by neutrophil adhesion. // In: Atherosclerosis XI (Eds. B.Jacotot, D.Mathe, J.-C.Fruchard), Elsevier Science Pte Ltd. - 1998. - P. 969-972.
 71. Netea M.G., Selzman C.H., Kullberg B.J., Galama J.M., Weinberg A., Stalenhoef A.F., Van der Meer J.W., Dinarello C.A. Acellular components of Chlamydia pneumoniae stimulate cytokine production in human blood mononuclear cells. // Eur. J Immunol. - 2000. - Vol.30(2). - P.541-549.
 72. Noguchi K., Chen X.M., Oriishi T., Sasatomi K., Mimura Y., Oishi M., Koga H., Harada M., Shakado S., Sakisaka S., Sata M., Tanikawa K. Absorptive pathway of endotoxin through colonic epithelium of chronic ethanol-fed rat. // J.Endotoxin Res. - 1996. - Vol.3, - Suppl.1. - P.17.
 73. Nolan J.P. The contribution of gut-derived endotoxins to liver injury. // Yale J. of Biol. and Med. - 1979. - Vol.52, - P.127-133.
 74. Nolan J.P., Camara D.S. Endotoxin and liver disease. // In: Sinusoidal Liver Cells (Eds. Knook D.L., Wisse E.), Elsevier Biomed. Press - 1982. - P. 377-386.
 75. Norata G.D., Roma P., Catapano A.L. Oxidized LDL induce apoptosis in human endothelial cells. // Atherosclerosis - 1997. - Vol.134 (1,2). - P.245.
 76. Pugin J., Ulevitch R.J., Tobias P.S. Activation of endothelial cells by endotoxin: direct versus indirect pathways and the role of CD14. // In: Progress in clinical and biological research, vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J.Levin, C.R.Alving, R.S.Munford, H.Redl), Wiley-Liss Inc. - 1995. - P.369-373.
 77. Pugin J., Ulevitch R.J., Tobias P.S. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta mediate human endothelial activation in blood at low endotoxin concentrations. // J. Inflammation - 1995. - Vol.45. - P.49-55.
 78. Ramamurthy F.L., Pittilio R.M., Abbas B., Bandara A., Wells C. Endothelial cells and dye-sensitized exposure to singlet oxygen. // Atherosclerosis - 1997. - Vol.134(1,2). - P.245.
 79. Reidy M.A., Bowyer D.E. Distortion of endothelial repair. The effect of hypercholesterolemia on regeneration of aortic endothelium following injury by endotoxin. A scanning electron microscopy. // Atherosclerosis - 1978. - Vol.29. - P.459-466.
 80. Rensen P.C.N., van Oosten M., van de Bilt E., van Eck M., Kuiper J., van Berkel Th.J.C. Human apolipoprotein E prevents against the deleterious effects of bacterial liposaccharides in rats in vivo. // Atherosclerosis - 1997 - Vol.134(1,2). - P.379.
 81. Rensen P.C.N., van Oosten M., van Eck M., van Amersfoort E.S., van Dam A.-M., Breve J.J.P., Kuiper J., van Berkel Th.J.C. Apolipoprotein E: An Established modulator of lipid metabolism with a new role in the modulation of sepsis. // In: Abstr. 5th Ann. Scand. Atherosclerosis Conf., 1998.
 82. Rietschel E. T., Brade H., Holst O. et al. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response, and Immunological detoxification. // Curr. Topics in Microbiol. Immunol. - 1996. - Vol.216 - P.39-81.
 83. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. // Nature - 1993. - Vol.362. P.801-809.

84. Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L., Linnanmaki E., Ekman M.-R., Manninen V., Manttari M., Frick M., Huttunen J. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol.116. - P.273-278.
85. Saikku P. Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. // J. Intern. Med. - 2000. - Vol.247(3). - P.391-396.
86. Schlichting E., Henriksen T., Lyberg T. Lipoproteins do not modulate the tissue factor activity, plasminogen activator or tumor necrosis factor production induced by lipopolysaccharide stimulation of human monocytes. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1994, - Vol.54 - P.465-473.
87. Schonbeck U., Flad H.-D., Rietschel E.Th., Loppnow H. S-form LPS induces leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells as potent as IL-1: lipid A precursor Ia antagonizes induction of adhesion by LPS. // Endotoxin Res. - 1994. - Vol.1(1). - P.4-13.
88. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Safina A.F. Cytokine-induced enhancement of lipid biosynthesis in macrophages. // Atherosclerosis - 1997. - Vol.134, N1,2. - P.236.
89. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Safina A.F. Inflammatory cytokines are able to induce macrophage-derived foam cell formation via lipid biosynthesis enhancement. // Abstracts of the 5th Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference and International Meeting, Humlebak, Copenhagen. - 1998. -P.65.
90. Schwartz Y.Sh., Dushkin M.I., Kuznetsova I.S. Chronic endotoxemia enhances atherogenesis // J. Endotoxin Research - 2000. Vol.6, № 2. - P.113-114.
91. Shor, A., Kuo C., Patton D.. Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. // S. Afr. Med. J. - 1992. - Vol.82. - P.158-161.
92. Skarnes R.C., Rosen F.S., Shear M.J., Landy M. Inactivation of endotoxin by a humoral component. II. Interaction of endotoxin with serum and plasma. // J.Exp.Med.. - 1958. - Vol.108 - P.685-700.
93. Skarnes R.C. In vivo interaction of endotoxin with lipoprotein having esterase activity. // J.Bacteriology - 1968. - Vol.95. - P.2031-2034.
94. Takada H., Iki K., Sakuta T., Sugiyama A., Sawamura Sh., Hamada Sh. Lipopolysaccharides of oral black pigmented bacteria and periodontal diseases. // In: Progress in clinical and biological research, vol.392: Bacterial endotoxins: Lipopolysaccharides from genes to therapy (Eds. J.Levin, C.R.Alving, R.S.Munford, H.Redl), Wiley-Liss Inc. -1995. - P.59-68.
95. Ulevitch R.J., Johnston A. R. New function for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reactions of bacterial lipopolysaccharides. // J.Clin.Invest.. - 1979. - Vol.64. - P.1516-1524.
96. van Lenten B.J., Fogelman A.M., Haberland M.E., Edwards P.A. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharides. // Proc. Natl. Acad. Sci. - 1986. - Vol.83. - P.2704-2708.
97. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, Willeit J. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol.34(7). - P.1975-1981
98. Wilkinson, S. G. Bacterial lipopolysaccharides - themes and variations. Prog. Lipid Res. - 1996. - Vol.35. - P.283-343.

Abstract

The background of the hypothesis of the involvement of bacterial lipopolysaccharides in initiation and development of atherosclerosis is presented. Special accent is done on the incidence of endotoxemia, the time of persistence of bioactive endotoxin in the tissues, association between atherosclerosis and Gram-negative infections, plasma and cellular targets and proatherogenic effects of endotoxin. Suggestion on the possible role of LPS-lipoprotein complexes is proposed and detailedly discussed. Literature data on the endotoxin effects upon lipoprotein metabolism and foam cell formation are presented.

Keywords: atherosclerosis, endotoxin, bacterial lipopolysaccharides

Поступила 22/11-2000

* * *

ПРОПАФЕНОН: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ТАХИКАРДИЯХ (Часть первая)

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

Среди разнообразных антиаритмических средств наиболее эффективными считаются препараты, которые по своим электрофизиологическим свойствам, согласно классификации E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison (1998), относятся к подклассу C I класса (табл. 1). В рандомизированных исследованиях хорошо изучена эффективность и безопасность таких антиаритмических препаратов IC класса, как флекаинид и энкаинид. Гораздо менее изучены фармакологические эффекты и клиническая эффективность пропафенона, который формально также, как флекаинид и энкаинид, относится к препаратам IC класса, однако обладает, помимо прочего, свойствами β -адреноблокатора и антагониста кальция. Пропафенон выпускается под коммерческими названиями «Пропанорм», «Ритмонорм».

По химической структуре пропафенон отличается от флекаинида и энкаинида и напоминает многие β -адреноблокаторы. Он представляет собой 2-[2-гидрокси-3-(пропиламино)-пропоксил]-3-фенил-пропиофенон. Пропафенон существует в форме двух энантиомеров – R и S.

Фармакокинетика

Наиболее хорошо изучена фармакокинетика пропафенона при приеме внутрь. Пропафенон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте – в течение 2-3 часов его концентрация в плазме крови достигает максимума. При первом прохождении через печень препарат в значительной степени метаболизируется, в результате чего его системная биодоступность довольно низкая и колеблется от 5 до 31%, составляя, в среднем, 16%.

Биодоступность пропафенона повышается с увеличением дозы препарата при длительном его применении, а также при совместном приеме с пищей или ингибиторами печеночных ферментов. Например, при повышении дозы пропафенона в 3 раза его плазменные концентрации возрастают в 10 раз [1-6].

Равновесное состояние достигается в крови в среднем через 3 дня. Объем распределения колеблется от 1,9 до 3,6 л на 1 кг массы тела, отражая не только значительное связывание пропафенона плазменными белками (77-95%), но и его накопление в тканях. При аутопсии больного, длительное время получавшего пропафенон, наибольшие его концентрации обнаруживались в печени и легких [7].

Элиминация пропафенона осуществляется, преимущественно, путем метаболизма в печени и экскреции с фекалиями (53% за 48 часов). Менее 1% от принятой внутрь дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде. Основными метаболитами пропафенона являются 5-гидроксипропафенон и N-депропил-пропафенон, которые обладают биологической активностью.

Образование 5-гидрокси-метаболита пропафенона про-

исходит при участии цитохромного фермента CYP-2D6, который отсутствует или неактивен у так называемых “плохих” или “медленных” метаболизаторов. Среди людей белой расы “медленные” метаболизаторы составляют около 7%. Остальные люди относятся к категории “быстрых” метаболизаторов. Дефицит цитохромного фермента CYP-2D6, который катализирует также метаболическое превращение пропранолола, метопролола, мексилетина, флекаинида и энкаинида, приводит к тому, что у “медленных” метаболизаторов содержание 5-гидроксипропафенона в плазме крови низкое. Период полужизни пропафенона в плазме крови у “медленных” метаболизаторов значительно длиннее (от 10 до 32 часов), чем у «быстрых» метаболизаторов (от 2 до 10 часов) [4-6, 8-11].

Метаболические превращения пропафенона тормозятся при его повторном назначении, что проявляется увеличением максимальной концентрации (с 1154 до 1911 мкг/л) площади под кривой «концентрация-время» (с 4,5 до 14,7 мг/л в час) и периода полужизни (с 2,9 до 5,6 часов) после 14 недель терапии (в дозе 900 мг/сут) по сравнению с однократным приемом 450 мг препарата. После длительного назначения пропафенона максимальные концентрации 5-гидрокси-метаболита уменьшаются (с 339 до 235 мкг/л), тогда как площадь под кривой «концентрация-время», напротив, увеличивается (с 1,6 до 2,5 мг/л в час) [4, 5]. Это указывает на замедление метаболизма пропафенона со временем и не-

Таблица 1

Современная классификация антиаритмических препаратов по E. Vaughan Williams – B. Singh – D. Harrison (1998)

Класс I - ингибиторы быстрых натриевых каналов
- Подкласс IA - хинидин, прокаинамид (новокаинамид), дизопирамид, аймалин
- Подкласс IB - лидокаин, мексилетин, токаинид, апридин
- Подкласс IC - флекаинид, энкаинид, пропафенон, этализин, этмозин.
Класс II - β -адреноблокаторы
- Пропанолол, атенолол, метопролол, надолол и др.
Класс III - препараты, удлиняющие реполяризацию
- Амiodарон, бретилий, дофетилид, ибутилид, азимилид, d-соталол и др.
Класс IV - антагонисты кальция
- Верапамил, дилтиазем и др.

обходимость изменения его начальной дозировки.

Основные фармакокинетические параметры пропafenона приведены в табл. 2.

Энантиомеры пропafenона по-разному взаимодействуют с цитохромным ферментом *CYP-2D6* у человека. 5-гидроксилирование *R*-пропafenона происходит с большей скоростью, чем гидроксилирование его *S*-энантиомера. У "быстрых" метаболизаторов период полужизни *R*-пропafenона в плазме крови короче, чем период полужизни *S*-пропafenона (4,8 против 7,8 часов). Более того, энантиомеры, по-видимому, тормозят метаболизм друг друга.

Активность цитохромного фермента *CYP-2D6* имеет клиническое значение: у "медленных" метаболизаторов β -адреноблокирующее действие пропafenона проявляется при назначении гораздо более низких доз, чем у "быстрых" метаболизаторов. Бронхоспазм и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы также чаще встречаются у "медленных" метаболизаторов. С другой стороны, антиаритмическая эффективность пропafenона, по-видимому, одинаково выражена у "медленных" и "быстрых" метаболизаторов.

Образование *N*-депропилпропafenона катализируется цитохромными ферментами *CYP-2A3/4* и *CYP-1A2*. В зависимости от активности этих ферментов в *N*-депропил-метаболит превращается от 9% до 27% пропafenона. Поэтому различия между "медленными" и "быстрыми" метаболизаторами в плазменных концентрациях *N*-депропилпропafenона не столь значительные, как различия в концентрациях его 5-гидрокси-метаболита.

Клиническое значение имеет тот факт, что многие распространенные лекарственные препараты могут оказывать

существенное влияние на активность ферментов *CYP-2A3/4* и *CYP-1A2* и, таким образом, на плазменные концентрации пропafenона. Сообщалось о клинически значимом повышении плазменных концентраций пропafenона при совместном его применении с циклоспорином, дезимирамином и теофиллином. Значительное снижение плазменных концентраций пропafenона наблюдалось при совместном его применении с рифампицином и фенobarбиталом [4, 12]. У "быстрых" метаболизаторов хинидин вдвое повышает уровни пропafenона, снижая при этом концентрации его 5-гидрокси-метаболита на 48%. У "медленных" метаболизаторов хинидин не вызывал существенных изменений концентрации пропafenона и его метаболита [9-11]

У больных с циррозом печени биодоступность пропafenона и его период полужизни в плазме крови увеличиваются. Поэтому у больных с тяжелой печеночной недостаточностью дозу пропafenона рекомендуется уменьшить на 50-80%.

При почечной недостаточности основные фармакокинетические параметры пропafenона при однократном приеме не изменяются. При длительном назначении плазменные концентрации препарата у больных с почечной недостаточностью также не отличаются, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Однако, уровни 5-гидрокси-пропafenона при этом достоверно увеличивались (почти в 3 раза), а уровни *N*-депропилпропafenона, напротив, значительно снижались (почти в 4 раза). По мнению *J. Kessler* и соавт. [13], не требуется изменять дозу пропafenона у больных с почечной недостаточностью, учитывая, что его фармакокинетика у них не изменяется. С другой стороны, *J. Raiffel* и соавт. [12], а также большинство других исследователей считают, что у больных с дисфункцией почек терапию пропafenоном необходимо начинать с назначения низких доз препарата (150 мг 3 раза в день).

Электрофизиологические эффекты

Основным электрофизиологическим эффектом пропafenона является выраженное торможение трансмембранных натриевых каналов [12, 14-20]. Как блокатор натриевых каналов, он уменьшает максимальную скорость (V_{max}) быстрой деполяризации (фаза 0) потенциала действия клеток миокарда предсердий и желудочков, а также волокон Пуркинье. Пропafenон оказывает незначительное влияние на процессы реполяризации и трансмембранный потенциал покоя. Максимальный диастолический потенциал волокон Пуркинье также не изменяется под действием пропafenона.

Вызываемая пропafenоном блокада натриевых каналов зависит от концентрации препарата и наиболее выражена в ишемизированной ткани. Этот его эффект зависит от частоты и использования, причем подавление V_{max} тем больше, чем выше частота сердечного ритма и чем менее отрицателен трансмембранный потенциал. Пропafenон проявляет высокое сродство к натриевым каналам в неактивном состоянии, хотя может связываться также с этими каналами, когда они находятся и в активном состоянии. С натриевыми каналами в состоянии покоя он, по-видимому, не взаимодействует. Этим он отличается от других ан-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры пропafenона

Системная биодоступность - 5-31% (в среднем 15%)
Время до достижения максимальной концентрации в плазме крови - 2,3 часа
Максимальная концентрация - от 139 до 829 мкг/л, в зависимости от величины разовой дозы (от 150 до 450 мг)
Максимальная концентрация после достижения равновесного состояния - от 308 до 1153 мкг/л, в зависимости от дозы (от 150 до 300 мг)
Площадь под кривой "плазменная концентрация-время" - от 293 до 3667 мкг/л в 1 час, в зависимости от величины разовой дозы (от 150 до 450 мг)
Связывание с плазменными белками - 77-95%
Объем распределения - 1,2-3,6 л на 1 кг массы тела
Общий клиренс - 0,67-0,81 л/час на 1 кг массы тела
Период полужизни в плазме крови - от 2,3 до 9,5 часов после разового приема внутрь.
Период полужизни в плазме крови после курсового применения - в среднем 5,5 часов у "быстрых" метаболизаторов и 17,2 часа у "медленных" метаболизаторов

тиаритмических препаратов I класса, которые блокируют натриевые каналы либо только в их активном состоянии (хинидин и дизопирамид), либо только в их неактивном состоянии (лидокаин, мексилетин, токаирид и апридин).

S- и R-изомеры пропафенона в одинаковой мере влияют на трансмембранный ток ионов натрия и уменьшают $V_{\max}$ [1-4, 13, 19].

Диссоциация пропафенона из связи с неактивными натриевыми каналами происходит медленно; константа времени восстановления колеблется от 4 до 15 секунд. Считается, что медленная диссоциация препарата из связи с натриевыми каналами объясняет, почему пропафенон в большей степени, чем хинидин, замедляет внутрижелудочковую проводимость, что проявляется большим уширением комплекса QRS при нормальной частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Блокада натриевых каналов под действием пропафенона развивается быстрее, чем при применении других антиаритмических препаратов IC класса – энкаинида и флекаинида. Из связи с натриевыми каналами пропафенон диссоциирует с той же скоростью, что и флекаинид – быстрее, чем энкаинид, но медленнее, чем хинидин.

Наряду с блокадой натриевых каналов пропафенон влияет на длительность потенциала действия, а также обладает свойствами β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Иными словами, диапазон его электрофизиологических эффектов гораздо шире, чем у «чистых» антиаритмических препаратов класса IC.

Пропафенон блокирует β -адренергические рецепторы, причем этот эффект вызывается, главным образом, его S-энантиомером. Он блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторы и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Судя по брадикардической активности, как β -адреноблокатор, пропафенон примерно в 20-80 раз слабее, чем пропранолол. Сродство пропафенона к β -адренорецепторам кардиомиоцитов собаки в 100 раз меньше, чем у пропранолола. Его метаболиты также обнаруживают сродство к β -адренорецепторам.

Несмотря на то, что β -адреноблокирующая активность пропафенона намного меньше, чем у пропранолола, в некоторых случаях β -адреноблокирующая активность пропафенона может иметь клиническое значение, учитывая, что при назначении препарата в дозе 900 мг/сут его плазменные концентрации могут в 50 раз превышать терапевтические уровни пропранолола [1, 4, 12].

Пропафенон блокирует кальциевые каналы, причем этот эффект зависит как от дозы, так и от использования. Как антагонист кальция, он в 100 раз слабее, чем верапамил. В 1987 г. D. Hargton и R. Brogden [1] высказали предположение, что блокада кальциевых каналов, вызываемая пропафеноном, не имеет отношения к его фармакологическим эффектам. Дальнейшие исследования показали, что это не так. Во-первых, блокада кальциевых каналов, по-видимому, лежит в основе отрицательного инотропного действия пропафенона. Во-вторых, брадикардическое действие пропафенона и его способность замедлять предсердно-желудочковую проводимость свя-

заны не только с блокадой β -адренорецепторов, но и с блокадой медленных кальциевых каналов клеток синусового и атриовентрикулярного (AB-) узлов.

Кроме того, влиянием пропафенона на кальциевые каналы объясняется его способность устранять поздние послепотенциалы и триггерный автоматизм, возникновение которых связывают с входом ионов кальция внутрь кардиомиоцитов.

Пропафенон также может блокировать калиевые каналы, по которым в период реполяризации ионы калия выходят из кардиомиоцитов [1, 3, 4, 14].

Пропафенон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, по-разному влияет на длительность потенциала действия разных тканей сердца у различных видов животных. Так, например, пропафенон удлиняет потенциал действия клеток синусового узла кролика. Данные литературы о его влиянии на длительность потенциала действия миокардиальной ткани морских свинок, кроликов и собак противоречивы. Пропафенон удлиняет потенциал действия миоцитов желудочков морской свинки в концентрации 0,3 мкмоль/л, однако укорачивает его в концентрации выше 1 мкмоль/л. В волокнах Пуркинье пропафенон обычно укорачивает потенциал действия, причем R-пропафенон много более эффективнее, чем его S-энантиомер.

Как и другие антиаритмические препараты IC класса, пропафенон удлиняет эффективный рефрактерный период миокарда предсердий, желудочков и волокон Пуркинье, а также клеток синусового узла. Изменения эффективного рефрактерного периода обычно параллельны изменениям длительности потенциала действия S- и R-энантиомеров пропафенона. Они оказывают одинаковое влияние на эффективный рефрактерный период и длительность потенциала действия желудочков [20-22].

Таким образом, диапазон электрофизиологических свойств гораздо шире, чем у «чистых» антиаритмических препаратов IC классов. Наряду с блокадой натриевых каналов, пропафенон оказывает существенное влияние на активность β -адренергических рецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов. Иными словами, пропафенон, будучи антиаритмическим препаратом IC класса, обладает также свойствами антиаритмических препаратов II, III и IV классов, т. е. частично является β -адреноблокатором, блокатором калиевых каналов и антагонистом кальция.

Клиническая электрофизиология

У здоровых людей пропафенон при приеме внутрь достоверно удлиняет интервал P-Q в покое, вызывает небольшое уширение комплекса QRS и увеличение интервала Q-T при высокой ЧСС. При внутривенном введении (в дозе 1 мг на кг массы тела) он не оказывает клинически значимого влияния на автоматизм синусового узла и АВ-проводимость.

По данным E. Naefeli и соавт. [23], у здоровых людей пропафенон при приеме внутрь в дозе 300 мг и 450 мг увеличивает длительность интервала P-Q и комплекса QRS, а при внутривенном введении (35 мг и 70 мг) не оказывает существенного влияния на эти электрокардиографические параметры. Отмечался значительный аддитивный эффект

5-гидроксид-метаболита пропafenона на ширину комплекса QRS и, в меньшей степени, на длительность интервала P-Q.

У больных с различными аритмиями пероральная терапия пропafenоном (600-900 мг/сут) обычно сопровождается увеличением интервала P-Q и комплекса QRS на 15-20%. Интервал Q-T_c, как правило, не изменяется. В тех же случаях, когда интервал Q-T удлиняется, это происходит за счет уширения комплекса QRS при минимальных изменениях интервала JT. При внутривенном введении пропafenона в дозе 1-2 мг на кг массы тела вызывает преимущественно уширение комплекса QRS.

Электрофизиологические исследования показали, что у больных с нарушениями ритма сердца пропafenон (900-1200 мг/сут внутрь или 1-2 мг/кг внутривенно) замедляет проведение через АВ-узел и по системе Гиса-Пуркинье. Это проявляется увеличением интервала АН (на 16-32%) и интервала НV (на 67%). Удлинение интервала НV после приема пропafenона внутрь было наибольшим у 2 больных, у которых этот интервал исходно был удлинен, что указывает на необходимость соблюдения осторожности при назначении пропafenона больным с нарушениями проводимости ниже АВ-узла.

Судя по интервалу P-Q АВ-проводимость замедляется при лечении пропafenоном внутрь в дозе от 300 до 1200 мг/сут (на 11-27%). Удлинение внутрижелудочковой проводимости (уширение комплекса QRS на 8-32%) наблюдается при назначении пропafenона внутрь (450-1200 мг/сут) или при внутривенном введении препарата (1-2 мг/кг). Обнаружена корреляция между плазменными концентрациями пропafenона и степенью расширения комплекса QRS, а также - между его эффективностью в отношении желудочковых экстрасистол и степенью удлинения интервала P-Q и комплекса QRS. Удлинение интервала P-Q и уширение комплекса QRS сохраняется после 1-2 лет терапии пропafenоном [13, 17, 19, 20, 22, 24, 25].

Длина синусового цикла не изменяется при лечении пропafenоном. Время восстановления синусового узла увеличивается, обычно в среднем на 200 мсек, после лечения препаратом в дозе до 900 мг/сут.

Пропafenон также увеличивает рефрактерность предсердий и желудочков на 8-32%. Он также увеличивает рефрактерность быстрого и медленного путей проведения внутри АВ-узла как в антероградном, так и в ретроградном направлениях.

При лечении пропafenоном увеличивается эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения как в антероградном, так и в ретроградном направлениях. Все эти электрофизиологические эффекты пропafenона объясняют его высокую эффективность при предсердных и желудочковых аритмиях, а также при реципрокной АВ-узловой тахикардии и синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта [19, 20, 26, 27].

Гемодинамические эффекты

Пропafenон, как и другие антиаритмические препараты IC класса, оказывает прямое отрицательное инотропное действие. Кроме того, он обладает небольшой, но клинически значимой β-адреноблокирующей активностью, кото-

рая также вносит вклад в кардиодепрессорное действие пропafenона. В опытах на животных пропafenон оказывал неблагоприятное влияние на все инвазивные показатели сократительной функции левого желудочка, что проявлялось в снижении сердечного выброса при небольшом повышении периферического сосудистого сопротивления. Уменьшение ударного объема и сердечного выброса зависит от дозы препарата. В клинических исследованиях пропafenон не оказывал влияния на фракцию выброса левого желудочка у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса больше 50%). В то же время, наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка у некоторых больных с нарушенной функцией левого желудочка. Имеются сообщения о развитии сердечной недостаточности во время лечения пропafenоном, главным образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью или с указаниями на систолическую дисфункцию левого желудочка в анамнезе. Частота развития или декомпенсации сердечной недостаточности при лечении пропafenоном колеблется от 5 до 9%, в зависимости от характера обследованных больных [1, 4, 13, 22-24], поэтому в начале терапии пропafenоном рекомендуется тщательное наблюдение за больными с систолической дисфункцией левого желудочка и более медленное повышение дозы препарата.

Как правило, АД не изменяется при приеме пропafenона внутрь и после его внутривенной инфузии, однако есть сообщения о значительном снижении АД, даже после разового приема 150 мг препарата внутрь.

Клиническое значение может иметь β-адреноблокирующая активность пропafenона, если он применяется в дозе 900 мг/сут, особенно у "медленных" метаболитов. В ряде исследований сообщалось о том, что пропafenон может уменьшать тахикардию, вызываемую физической нагрузкой. Другие авторы не обнаружили сколько-нибудь значимого брадикардического эффекта пропafenона [28-30].

G. Boriani и соавт. [30] провели суточное мониторирование ЭКГ до и после двухнедельного курса лечения пропafenоном (300 мг 3 раза в день) у 11 больных - "быстрых" метаболитов - и показали, что препарат вызывает небольшое, но статистически достоверное снижение максимальной ЧСС (в среднем на 7,4%) и среднесуточной ЧСС (на 4,2%). Средняя ЧСС в дневное время уменьшилась в среднем на 4,9%, а ЧСС в ночное время практически не изменялась. В отдельных случаях максимальная ЧСС при лечении пропafenоном уменьшалась на 22%, а среднесуточная ЧСС - на 16%. Выраженность брадикардического эффекта пропafenона зависит от его плазменных уровней.

β-адреноблокирующую активность пропafenона следует учитывать при его назначении больным с дисфункцией синусового узла, особенно в дозе 900 мг/сут и у "медленных" метаболитов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Метаболические превращения пропafenона катализируются цитохромными ферментами CYP-2D6, CYP-2A3/4 и CYP-1A2, которые участвуют в метаболизме многих лекарственных препаратов. Кроме того, несколько часто при-

меняющихся препаратов являются ингибиторами или индукторами этих цитохромных ферментов. Например, к ингибиторам ферментов *CYP-2D* относятся амиодарон (кордарон), циметидин (тагамет) и фторхинолоны, а к их индукторам – омепразол и табак.

Пропафенон, действуя как ингибитор цитохромных ферментов, потенцирует эффекты липофильных β -адреноблокаторов (пропранолола, метопролола и др.), а также антагониста кальция верапамила и непрямого антикоагулянта варфарина. При совместном назначении с пропафеноном повышаются плазменные уровни β -адреноблокаторов и верапамила, что сопровождается усилением их отрицательных ино-, хроно- и дромотропных эффектов. При длительной терапии пропафеноном повышаются плазменные уровни варфарина (в среднем на 38%), и часто наблюдается увеличение протромбинового времени. Поэтому рекомендуется повторное определение протромбинового времени при назначении пропафенона больным, получающим варфарин, и, по-видимому, другие антикоагулянты непрямого действия. Пропафенон вызывает клинически значимое повышение плазменных концентраций циклоспорина, теофиллина и дезимиπραмина.

В свою очередь, хинидин и циметидин, действуя как ингибиторы цитохромных ферментов, повышают плазменные уровни пропафенона (в 2 раза и на 30%, соответственно); при этом наблюдается небольшое, но достоверное увеличение ширины комплекса *QRS*. Индукторы цитохромных ферментов рифампицин и фенobarбитал вызывают значительное снижение плазменных уровней пропафенона за счет увеличения его клиренса, а значит - ослабляют его антиаритмическую эффективность.

Антиаритмическая эффективность пропафенона возрастает при совместном назначении с хинидином (при мерцании предсердий) и мексилетином (при желудочковых аритмиях) [22].

Важное значение имеет повышение сывороточных концентраций дигоксина при совместном назначении с пропафеноном – на 34-40% при назначении 450 мг препарата в сутки и на 57-136% при назначении 900 мг в сутки. Описаны единичные случаи гликозидной интоксикации у больных, одновременно получающих дигоксин и пропафенон. Механизмы, лежащие в основе взаимодействия между дигоксином и пропафеноном, неизвестны. Данные литературы о влиянии пропафенона на клиренс дигоксина противоречивы. Одни авторы предполагают, что пропафенон вытесняет дигоксин из связи с плазменными белками и тканевыми рецепторами, поскольку почечного клиренса дигоксина он не изменяет. Другие исследователи считают, что пропафенон тормозит канальцевую секрецию дигоксина. Так или иначе, рекомендуется уменьшить дозу дигоксина в среднем на 50% в начале терапии пропафеноном.

Клинически значимых взаимодействий пропафенона с дилтиаземом, лидокаином и амиодароном не обнаружено [1, 4, 13, 20, 22, 24, 31, 32].

Побочные эффекты

Пропафенон в общем хорошо переносится. При длительной терапии побочные эффекты встречаются примерно у 15%

больных. У 5-10% больных препарат приходится отменять из-за развития побочных эффектов [1, 3, 13, 22, 24, 33].

Частота побочных эффектов выше у больных с серьезным поражением сердечной мышцы и зависит от дозы пропафенона и от скорости метаболизма. У “медленных” метаболизаторов побочные эффекты наблюдаются значительно чаще, чем у “быстрых” метаболизаторов – в 67% случаев против 14%, по данным L.Siddoway и соавт. [10].

Наиболее часто при лечении пропафеноном встречаются головокружение, металлический привкус во рту, сухость во рту, запор, тошнота или рвота. Наблюдаются также диплопия, парестезии, слабость и головная боль. Как следствие β -адреноблокады, особенно у “медленных” метаболизаторов или у больных с бронхиальной астмой в анамнезе, возможно развитие бронхоспазма.

Побочные эффекты пропафенона условно можно разделить на сердечные и внесердечные (неврологические, желудочно-кишечные). Наибольшее клиническое значение имеют сердечные побочные эффекты, которые включают: обострение сердечной недостаточности, нарушения внутрисердечной проводимости и усиление аритмий.

Частота развития или обострения сердечной недостаточности при лечении пропафеноном зависит от состояния сократительной функции левого желудочка. Сердечная недостаточность развивается, главным образом, у больных с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 30-40%). Ее частота достигает 10% среди больных с сердечной недостаточностью в анамнезе [4, 13, 22, 24]. Поэтому пропафенон не рекомендуется использовать для лечения аритмий у больных с выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности, а у больных с систолической дисфункцией левого желудочка в начале терапии использовать низкие дозы препарата.

Из нарушений внутрисердечной проводимости при лечении пропафеноном наиболее часто встречается АВ-блокада I степени. Описаны также единичные случаи развития АВ-блокады II и III степени. Пропафенон может вызывать расширение комплекса *QRS*, вплоть до развития блокады ножки пучка Гиса (4-8%). Сообщается также об отдельных случаях синусовой брадикардии, синоатриальной блокады и остановки синусового узла при лечении пропафеноном. Учитывая все эти побочные эффекты, пропафенон не рекомендуется назначать больным с АВ-блокадой II-III степени и дисфункцией синусового узла.

Проаритмические побочные эффекты пропафенона встречаются с частотой от 2% до 19%, в зависимости от критериев аритмогенности и состава больных. Усиление аритмий более вероятно у больных со стойкой желудочковой тахикардией в анамнезе, ишемией или дисфункцией миокарда. В то же время, отмечается низкая частота проаритмических побочных эффектов пропафенона у больных без структурных заболеваний сердца или желудочковых аритмий.

Это позволяет считать пропафенон препаратом первого ряда для лечения симптомных суправентрикулярных тахикардий у пациентов с неизмененным сердцем. С другой

цепторов ангиотензина II. Клиническая фармакология и терапия, 2000, том 9, № 5, с.86-96.

3. Argenziano L., Trimarco B. Effect of eprosartan and enalapril in the treatment of elderly hypertensive patients: subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr Med Res Opin*, 1999;15(1):9-14.
4. Brooks D.P., Ruffolo R.R. Pharmacological mechanism of angiotensin II receptor antagonists: implications for the treatment of elevated systolic blood pressure. *J. Hypertens. Suppl.* 1999;17(2):S27-32.
5. Edwards R.M., Aiyar N., Ohlstein E.H. et al. Pharmacologic characterization of nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&f1085666. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 260:175-181.
6. Gavras I., Gavras H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr. Med. Res. Opin.* 1999;15(1):15-24.
7. Gradman A.H., Gray J., Maggiamo F., Punzi H., White W.B. Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist, in patients with systemic hypertension. Eprosartan Study Group. *Clin. Ther.*, 1999;21(3):442-453.
8. Hedner T., Himmelmann A. For the Eprosartan Multinational Study Group. The efficacy and tolerance of once and twice daily doses of eprosartan in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17:129-136.
9. Ilson B.E., Boike S.C., Martin D.E. et al. A dose-response study to assess the renal hemodynamic, vascular, and hormonal effects of eprosartan, an angiotensin-II AT_1 -receptor antagonist in sodium-replete healthy men. *Clin Pharmacol Ther*, 1997. 63:471-481.
10. Ilson B.E., Martin D.E., . The effects of eprosartan, an angiotensin II AT_1 receptor antagonist, on uric acid excretion in patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Clin. Pharmacol.*, 1998;38(5):437-441.
11. Kazierad D.J., Martin D.E., Ilson B. et al. Eprosartan does not affect the pharmacodynamics of warfarin. *J. Clin. Pharmacol.* 1998; 38:649-653.
12. Martin D.E., DeCherney G.S., Ilson B.E., Jones B.A., Boike S.C., Freed M.I., Jorkasky D.K. Eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist, does not affect the pharmacodynamics of glyburide in patients with type II diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 37(2):155-159.
13. Martin D.E., Tompson D., Boike S.C. et al. Lack of effect of eprosartan on the single dose pharmacokinetics of orally administered digoxin in healthy male volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43:661-664.
14. Ohlstein E.H., Brooks D.P., Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology*, 1997;55(5):244-51.
15. Oparil S. Eprosartan versus enalapril in hypertensive patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor cough. *Curr. Ther. Res.*, 1999; 60(1):1-14.
16. Ponticelli C., for the Eprosartan Study Group. Comparison of the efficacy of eprosartan and enalapril in patients with severe hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10:128A.
17. Price D.A., De'Olivera J.M., Fisher N.D., Hollenberg N.K. Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. *Hypertension*, 1997, 30:240-246.
18. Puig J.G., Mateos F., Buno A., Ortega R., Rodriguez F., Dal-Re. R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1999;17(7):1033-1039.
19. Tenero D.M., Martin D.E., Ilson B.E. et al Effect ranitidine on the pharmacokinetics of orally administered eprosartan, an angiotensin II antagonist, in healthy male volunteers. *Ann. Pharmacother.*, 1998;32:304-308.
20. Tsuda K., Tsuda S., Ura M. et al. Inhibitory actions of captopril on norepinephrine release from adrenergic nerve endings in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Heart J.*, 1988, 29:475-483.
21. Weber M. Clinical efficacy of eprosartan. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(4, part 2):95S-101S.
22. Ziogas J. Cunnane T.C. An electrophysiological study of the actions of angiotensin II at sympathetic neuroeffector junction in guinea pig vas deferens. *Br. J. Pharmacol.* 1991, 103:1196-1202.

Поступила 06/05-2001

* * *

ЛЕКЦИИ

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST

Явелов И.С.

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, г. Москва

Резюме

В сентябре 2000 и январе 2001 года были опубликованы три документа, посвященные диагностике и лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST: рекомендации групп экспертов Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), Европейского кардиологического общества (ЕКО) и материалы 6-й Согласительной конференции Американской коллегии терапевтов (АКТ) по антитромботическому лечению. Содержащиеся в них сведения, касающиеся антитромботического лечения этой формы обострения ИБС, положены в основу данного сообщения.

Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST: определение понятия (см. рис.)

О наличии обострения ИБС первоначально судят на основании утяжеления симптомов заболевания. При этом во многих случаях окончательно установить диагноз удастся лишь после нескольких часов или дней наблюдения, когда станет ясно, насколько клиническая картина связана с наличием ИБС, произошел ли некроз в миокарде и каковы размеры очага поражения. Выявление некроза в миокарде свидетельствует об инфаркте миокарда (ИМ). При отсутствии повышения уровня маркеров некроза миокарда в крови, когда новые зубцы Q на ЭКГ не сформировались, а связь симптомов с обострением ИБС сомнений не вызывает, выставляется диагноз нестабильной стенокардии (НС). НС и острый ИМ объединяют в понятие ОКС.

Вместе с тем, чтобы предупредить неблагоприятные исходы заболевания, антитромботическое лечение необходимо начать как можно раньше, не дожидаясь, когда диагноз полностью определится. В настоящее время полагают, что выбрать тактику лечения можно на основании простого и широко распространенного диагностического метода – ЭКГ в 12 отведениях. В зависимости от находок на ЭКГ, всех больных разделяют на тех, у кого в связи с данным обострением ИБС появились (или можно предположить, что появились) стойкие смещения сегмента ST вверх от изоэлектрической линии, и тех, у кого такие изменения отсутствуют. В первом случае говорят об ОКС с подъемом (или подъемами) сегмента ST, во втором – об ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

Появление стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ обычно свидетельствует о сохраняющейся окклюзии крупной эпикардиальной коронарной артерии. В этих случаях наличие ИМ, как правило, сомнений не вызывает, что чаще всего, подтверждается в дальнейшем. Данную форму ОКС называют также ИМ с подъемами сегмента ST. Основной целью лечения в этих случаях является скорейшее, максимально полное и стойкое восстановление проходимости коронарной артерии. Рассмотрение особенностей лечения ОКС с подъемами сегмента ST выходит за рамки настоящего сообщения.

При отсутствии стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, когда в связи с имеющимися симптомами обострения ИБС

появились (или можно предположить, что появились) другие изменения конечной части желудочкового комплекса (короткие эпизоды подъемов сегмента ST, преходящие или сохраняющиеся депрессии сегмента ST, инверсия или псевдонормализация ранее отрицательных зубцов T) или новых изменений комплекса QRS не возникло, основной целью лечения является уменьшение выраженности активно идущих процессов тромбообразования в коронарной артерии. Окончательным диагнозом у больных с данной формой ОКС обычно является НС или ИМ (чаще – без формирования патологического зубца Q), который называют также ИМ без подъемов сегмента ST. Таким образом, термины “ОКС без стойких подъемов сегмента ST” и “НС/ИМ без (стойких) подъемов сегмента ST” являются синонимами.

Антитромботическое лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST

I. Общие подходы

Оценивая предложенные к широкому применению клинические подходы важно знать, на каких данных они основаны. Поэтому при представлении рекомендаций, раз-



Рис. Современное представление об острых коронарных синдромах (взято из [1], с изменениями)

Примечание: помимо боли следует учитывать и другие симптомы, кажущиеся связанными с ишемией миокарда.

Таблица 1

Риск смерти и не смертельного инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией при коротком периоде наблюдения: рекомендации АКК/ААС [1]

Показатель	Высокий риск (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточный риск (отсутствие критериев высокого риска, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкий риск (отсутствие критериев высокого и промежуточного риска, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Утяжеление ишемических симптомов в предшествующие 48 ч	Предшествующий ИМ, периферический или церебральный атеросклероз, операция шунтирования коронарных артерий или использование аспирина в анамнезе	
Характер боли	Длительная (>20 мин) продолжающаяся боль в грудной клетке в покое	- Длительная (>20 мин) стенокардия покоя при том, что в настоящее время боли нет, в сочетании с умеренной и высокой вероятностью ИБС - Стенокардия покоя (<20 мин) или стенокардия, проходящая в покое или после приема нитроглицерина	Появление стенокардии III и IV функциональных классов в ближайшие 2 нед без длительных (>20 мин) приступов в покое, но с умеренной и высокой вероятностью ИБС
Клинические находки	- Отек легких, вероятнее всего связанный с ишемией миокарда - Появление или утяжеление шума митральной регургитации - III тон или появление/ утяжеление хрипов в легких - Артериальная гипотензия, брадикардия, тахикардия - Возраст >75 лет	Возраст >70 лет	
ЭКГ	- Стенокардия покоя с преходящими смещениями сегмента ST >0,05 мВ - Появившаяся или предположительно появившаяся блокада ножки пучка Гиса - Устойчивая желудочковая тахикардия	- Инверсия зубцов Т >0,2 мВ - Патологические зубцы Q	Нормальная или не измененная ЭКГ во время дискомфорта в грудной клетке
Маркеры некроза миокарда в крови	Заметно повышены (например, сердечный тропонин Т >0,1 нг/мл)	Слегка повышены (например, сердечный тропонин Т >0,01, но <0,1 нг/мл)	Нормальные

Примечание: эксперты АКК/ААС подчеркивают, что сложная и комплексная проблема оценки риска неблагоприятных исходов при ОКС без стойких подъемов сегмента ST не может быть полностью отражена в какой-либо упрощенной форме и предлагают рассматривать предложенную таблицу скорее как общее руководство и иллюстрацию, чем как жесткий алгоритм.

работанных группами экспертов АКК/ААС, ЕКО и Американской коллегии терапевтов, наряду с подробным обсуждением имеющихся фактов, содержится оценка степени надежности доказательств, на основании которых были выдвинуты те или иные положения:

А (высокая) – доказательства получены во многих рандомизированных клинических исследованиях, включавших большое количество больных и давших сходные результаты. Эксперты ЕКО относят к этой категории также факты, положительные в результате мета-анализов.

Б (промежуточная) – доказательства получены в малом числе рандомизированных клинических исследований, включавших малое количество больных, давших противоречивые результаты или имевших серьезные методологические недостатки. Кроме того, эксперты АКК/ААС относят сюда данные, полученные при тщательном анализе не рандомизированных исследований или регистров, предназначенных для наблюдения.

В (наиболее низкая) – основой для рекомендации явилось соглашение экспертов. Согласно материалам 6-й Согласительной конференции АКТ, к этой категории следует отнести также данные исследований, предназначенных для наблюдения и результаты распространения результатов ран-

домизированных исследований на иные группы больных, отличные от той, на которой было проведено изучение [3].

Вмешательства, рекомендуемые для раннего (острого) лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST

1. Необходимо быстро начать антитромбоцитарное лечение. Средством первого выбора является ацетилсалициловая кислота (аспирин). Ее следует принимать неопределенно долго (предполагается, что пожизненно) [уровень доказательств А].
2. Производные тиенопиридина (тиклопидин или клопидогрель) следует использовать у больных, не способных принимать аспирин из-за гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [уровень доказательств Б; по мнению экспертов ЕКО для клопидогреля уровень доказательств В].
3. К антитромбоцитарным препаратам (аспирину или производным тиенопиридина) следует добавить парентеральные антикоагулянты – в/в инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) или п/к инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ) [уровень доказательств Б; по мнению экспертов ЕКО для НМГ уровень доказательств А].

4. Блокаторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (ГПР) Пб/IIIa рекомендуется использовать в добавление к аспирину и в/в инфузии НФГ у больных с продолжающейся ишемией миокарда или с другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов (табл. 1 и 2), а также в случаях, когда планируется выполнение чрескожной реваскуляризации миокарда (ЧРМ). Для этих целей одобрены эптифибатид и тирофибан [уровень доказательств А]. Абциксимаб можно использовать в течение 12-24 ч, когда в ближайшие 24 ч планируется выполнить чрескожную реваскуляризацию миокарда [уровень доказательств А].

Вмешательства, не рекомендуемые для раннего (острого) лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST

1. Внутривенная тромболитическая терапия у больных без остро возникших стойких элеваций сегмента ST, изолированного заднего ИМ или предположительно вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса [уровень доказательств А].

II. Антитромбоцитарные агенты

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) должен использоваться у всех больных с ОКС или клиническим подозрением на него, не имеющих противопоказаний. Его

считают противопоказанным в случаях непереносимости и аллергии (в основном проявляющейся в виде бронхальной астмы), при активном кровотечении, геморрагических диатезах, тяжелой нелеченной артериальной гипертензии, активной пептической язве, а также наличии любого другого серьезного источника желудочно-кишечного или мочеполового кровотечения. При использовании низких доз препарата побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном, диспепсия и тошнота) возникают достаточно редко. У больных, ранее не получавших аспирин, первая доза должна быть более высокой (160/162-325 мг, согласно рекомендациям экспертов АКК/ААС, 250-500 мг по рекомендации ЕКО). Первую дозу аспирина надо назначить как можно быстрее при возникновении подозрения на обострение ИБС, при этом обычную таблетку ацетилсалициловой кислоты (не покрытую кишечнорастворимой оболочкой) перед проглатыванием следует разжевать для более быстрого всасывания. Рекомендуемые поддерживающие дозы – 75-160/162,5 (АКК/ААС, АКТ) или 75-325 (АКК/ААС, ЕКО) мг внутрь, не разжевывая, 1 раз в сут. Хотя длительность применения аспирина у больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST в контролируемых исследованиях

Таблица 2

Риск смерти и не смертельного инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией при коротком периоде наблюдения: рекомендации ЕКО [2]

Показатель	Высокий риск	Низкий риск
Анамнез	Ранняя постинфарктная НС	
Характер боли	Повторное возникновение приступов стенокардии	Отсутствие приступов стенокардии за время наблюдения
ЭКГ	Повторное возникновение динамических смещений сегмента ST на ЭКГ (особенно депрессий или преходящих элеваций)	Отсутствие депрессий или преходящих элеваций сегмента ST на ЭКГ (зубцы Т могут быть негативными, сглаженными или ЭКГ может быть нормальной)
Клинические находки	- Возникновение гемодинамической нестабильности за время наблюдения - Серьезные аритмии (повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков)	
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов в крови	Отсутствие повышения уровня сердечных тропонинов при повторном определении
Результаты коронарной ангиографии	Выявление признаков тромбоза в коронарных артериях	

Примечания: рекомендуется оценивать состояние больного при поступлении и в течение 8-12 ч после начала лечения; под продолжающейся ишемией миокарда понимают как возобновление приступов стенокардии, так и повторное возникновение динамических смещений сегмента ST на ЭКГ (особенно депрессий или преходящих элеваций); приведенные признаки позволяют оценить риск, связанный с процессами тромбообразования в коронарной артерии. Для оценки риска неблагоприятных исходов в более отдаленном периоде заболевания имеют значение возраст, наличие ИМ, тяжелой стенокардии в анамнезе, сахарный диабет, уровень С-реактивного протеина в крови, признаки сократительной дисфункции левого желудочка, а также распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцененная при коронарной ангиографии.

Таблица 3

Рекомендации АКК/ААС по использованию антитромботического лечения у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST [1]

ОКС	Вероятный/несомненный ОКС	Несомненный ОКС с сохраняющейся ишемией миокарда или другими факторами риска (см. табл. 1) или планирующимся чрескожным вмешательством на коронарных артериях
Аспирин	Аспирин + п/к НМГ или в/в НФГ	Аспирин + в/в НФГ + в/в блокаторы ГПР IIb/IIIa

Примечания: поскольку достаточных клинических данных об эффективности и безопасности сочетания НМГ с блокаторами ГПР IIb/IIIa пока нет, такая комбинация не рекомендуется; к признакам высокого риска, помимо перечисленных в таблице, относят также сахарный диабет и недавно перенесенный ИМ.

не превышала 2 лет, полагают, что его следует принимать неопределенно долго, за исключением случаев, когда в процессе лечения возникли противопоказания.

Производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрель) рекомендуется использовать в случаях, когда аспирин противопоказан.

Основным недостатком тиклопидина и клопидогреля является медленное нарастание антитромботического эффекта (в течение нескольких суток), что делает эти препараты непригодными для раннего (острого) лечения обострений ИБС. Поэтому, если в ранние сроки заболевания аспирин назначить нельзя, наряду с началом приема одного из производных тиенопиридина рекомендуют использовать гепарин. Для более быстрого достижения антитромботического действия предлагают первоначально принять более высокую дозу препаратов (500 мг тиклопидина или 300-600 мг клопидогреля), однако эффективность такого подхода при изолированном использовании этих препаратов у больных с ОКС еще не оценена в достаточно крупных клинических исследованиях.

Широкому применению тиклопидина препятствуют побочные проявления: со стороны желудочно-кишечного тракта (понос, боль в животе, тошнота и рвота), аллергические реакции, нейтропения (около 2,4% больных, тяжелая в 0,8% случаев), в редких случаях тромбоцитопеническая пурпура (ТТР). При назначении тиклопидина рекомендуют производить анализ крови с определением содержания нейтрофилов и тромбоцитов каждые 2 нед. в первые 3 мес. лечения. Нейтропения обычно исчезает через 1-3 нед. после отмены препарата, при ТТР требуется немедленное обменное переливание плазмы крови.

Клопидогрель переносится лучше, чем тиклопидин, и его существенным преимуществом является значительно меньший риск возникновения нейтропении. Вместе с тем, в последнее время появились сообщения о единичных случаях возникновения ТТР в первые 14 сут. после начала приема препарата. Результаты исследования CAPRIE, выполненного на больных с недавним (≤ 1 нед.) ишемичес-

ким инсультом, недавним (≤ 35 дней) ИМ или симптомами периферического атеросклероза свидетельствуют, что клопидогрель по крайней мере не уступает аспирину во вторичной профилактике осложнений атеросклероза и, возможно, несколько превосходит его. Вместе с тем, данные достаточно крупных клинических исследований об изолированном использовании клопидогреля у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST пока отсутствуют.

Для увеличения эффективности лечения кажется оправданным сочетать препараты с различным механизмом антитромботического действия (аспирин с тиклопидином или клопидогрелем), по крайней мере в ранние сроки после обострения ИБС у больных высокого риска или когда ОКС развился на фоне продолжающегося приема аспирина. Не вызывает сомнений, что одновременное использование аспирина и тиклопидина в течение 1 мес. после установки внутрисосудистого протеза (стента) в коронарные артерии сопряжено с меньшей частотой тромботических осложнений, чем изолированное использование аспирина или его комбинация с непрямыми антикоагулянтами. Недавно было показано, что для стентирования коронарных артерий сочетание аспирина с клопидогрелем не уступает по эффективности его комбинации с тиклопидином, но лучше переносится.

При создании обсуждаемых рекомендаций, в середине 2000 – начале 2001 года, эффективность и безопасность такого подхода при ОКС еще не была оценена в достаточно крупных клинических исследованиях. Результаты исследования CURE ($n=12\,562$) в то время только ожидалось и были впервые доложены на 50-й сессии Американской коллегии кардиологов 19 марта 2001 года. У больных, госпитализированных с подозрением на ОКС и не имевших стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, в первые 24 ч после начала симптомов начинали лечение аспирином (75-325 мг/сут) или сочетанием аспирина с клопидогрелем (первая доза 300 мг, далее 75 мг/сут). Исходно изменения на ЭКГ имелись у 94% больных, ИМ без зубца Q диагностирован у 25%, в ранние сроки заболевания НФГ получали 46%, НМГ – 56% пациентов. Через 3 мес – 1 год (в среднем 9 мес) в группе сочетанного лечения риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ре(ИМ) и инсульта уменьшился на 20% ($p=0,00005$), что произошло, преимущественно, за счет более редкого возникновения ре(ИМ) (снижение риска на 23%, $p<0,001$). Кривые накопления неблагоприятных исходов начали расходиться в пользу сочетания аспирина с клопидогрелем уже в первые 2 часа после приема нагрузочной дозы. У получавших клопидогрель реже возобновлялась ишемия миокарда. Риск крупных кровотечений увеличился на 34%, незначительных (мелких) кровотечений – на 78%. Существенного увеличения частоты угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений не произошло. Какие изменения в рекомендуемую тактику антитромботического лечения внесут результаты этого исследования, должно выясниться в ближайшем будущем.

Возможность внутривенного введения блокаторов ГПР IIb/IIIa в добавление к аспирину и в/в инфузии НФГ

Таблица 4

Вероятность, что признаки и симптомы острого коронарного синдрома связаны с обострением ИБС: рекомендации АКК/ААС [1]

Показатель	Высокая вероятность (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточная вероятность (отсутствие критериев высокой вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкая вероятность (отсутствие критериев высокой и промежуточной вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Боль в грудной клетке или левой руке или дискомфорт как основной симптом, повторно возникающий до документированной стенокардии	- Боль в грудной клетке или левой руке или дискомфорт как основной симптом - Возраст >70 лет - Мужской пол - Сахарный диабет	Возможные ишемические симптомы при отсутствии каких-либо характеристик промежуточной вероятности
Данные осмотра	Преходящий шум митральной регургитации, артериальная гипотензия, потливость, отек легких или хрипы в легких	Внесердечное поражение сосудов	Дискомфорт в грудной клетке воспроизводится при пальпации
ЭКГ	Вновь возникшие или предположительно вновь возникшие преходящие смещения сегмента ST ($\geq 0,05$ мВ) или инверсии зубца Т ($\geq 0,2$ мВ) наряду с симптомами обострения ИБС	- Фиксированные зубцы Q - Смещения сегмента ST или инверсии зубца Т могут быть вновь возникшими, но это не документировано	- Сглаженность зубцов Т или их инверсия в отведениях с преобладающими зубцами R - Нормальная ЭКГ
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов I, Т или МВ фракции КФК	Нормальные	Нормальные

рекомендуют рассмотреть у больных с сохраняющейся (возобновляющейся) ишемией миокарда или другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов заболевания (особенно с повышенным уровнем сердечных тропонинов), а также в случаях, когда планируется выполнение ЧРМ (ангиопластика в сочетании со стентированием коронарных артерий или без него). При раннем лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST исследования с положительным результатом были выполнены на больных с затяжным приступом стенокардии покоя, развившимся в ближайшие 12-24 ч и сочетающимся с ишемическими изменениями на ЭКГ или повышенным уровнем маркеров некроза миокарда в крови, а также при НС, рефрактерной к стандартному лечению, включавшему аспирин, в/в инфузию НФГ и нитроглицерина.

В ряде исследований, выполненных на больных с НС или включавших большое число таких больных, продемонстрировано, что применение блокаторов ГПР IIb/IIIa приводит к уменьшению числа осложнений, связанных с ЧРМ. Тирофибан и эптифибатид оказались эффективными также у больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST, только малая часть которых во время инфузии препарата подверглась процедуре реваскуляризации миокарда (исследования PRISM и PRISM-PLUS с тирофибаном, PURSUIT с эптифибатидом). Анализируя имеющиеся данные эксперты АКК/ААС и АКТ пришли к выводу, что блокаторы ГПР IIb/IIIa эффективно уменьшают частоту неблагоприятных исходов при раннем (остром) медикаментозном лечении больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST и их положительное влияние усиливается в случаях, когда на фоне продолжающегося введения препаратов выполнена ЧРМ. Во многих исследованиях (PRISM, PRISM-PLUS, CAPTURE, PARAGON B), выполненных на больных высокого риска, дополнительное снижение числа неблагоприятных исходов при добавлении к стандартно-

му антитромботическому лечению блокатора ГПР IIb/IIIa оказалось особенно выраженным при исходно повышенном уровне сердечных тропонинов в крови. Вместе с тем, у менее тяжелых больных, когда в период инфузии абциксимаба процедур ЧРМ не проводилось, дополнительного успеха от добавления этого блокатора ГПР IIb/IIIa к аспирину и гепарину не было и результат применения абциксимаба не зависел от исходного содержания в крови сердечного тропонина Т (исследование GUSTO IV).

Основываясь на имеющихся данных, при ОКС без стойких подъемов сегмента ST эксперты АКК/ААС рекомендуют использовать тирофибан и эптифибатид как при медикаментозном лечении заболевания, так и в сочетании с процедурами ЧРМ. Абциксимаб считают показанным только в сочетании с ЧРМ или когда ЧРМ будет проведена в ближайшие 24 ч на фоне продолжающейся инфузии препарата. При этом, поскольку прямого сравнения различных препаратов блокаторов ГПР IIb/IIIa не проводилось, сказать, какой из них более эффективен, нельзя.

В указанных выше исследованиях минимальная длительность введения тирофибана при медикаментозном лечении составляла 48 ч, эптифибатид – около 72 ч (примерно в четверти случаев – меньше). При сохранении ишемии миокарда инфузия тирофибана могла быть более длительной.

Если планируется ЧРМ, в/в инфузию блокатора ГПР IIb/IIIa следует продолжать до инвазивного вмешательства, во время него и в последующие 12 (абциксимаб) – 24 (тирофибан, эптифибатид) ч. Если введение препарата было прекращено до выполнения ЧРМ, его инфузию рекомендуют возобновить. Длительность инфузии блокаторов ГПР IIb/IIIa до ЧРМ в исследованиях с положительным результатом, выполненных на больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST, была следующей:

· При использовании абциксимаба – 18-24 ч (исследова-

ние CARTURE; больные с НС, рефрактерной к стандартному лечению, включавшему аспирин, в/в инфузию НФГ и нитроглицерина).

- При использовании тирофибана – минимум 48 ч (исследование PRISM-PLUS; больные в первые 12 ч после затяжного приступа стенокардии покоя в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ или повышенным уровнем общей КФК или ее МВ фракции).
- При использовании эптифибатида – около 72 ч (исследование PURSUIT; больные в первые 24 ч после затяжного приступа стенокардии покоя в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ или повышенным уровнем МВ фракции КФК).

Аспирин в сочетании с блокаторами ГПР IIb/IIIa использовался во всех проведенных исследованиях, в/в инфузия НФГ – в большинстве из них. Некоторые данные свидетельствуют, что без НФГ положительное влияние препаратов этой группы на частоту неблагоприятных исходов существенно уменьшается или утрачивается. При проведении ЧРМ следует учитывать, что на фоне введения блокаторами ГПР IIb/IIIa для достижения желаемого активированного времени свертывания (АВС) требуются более низкие, чем обычно, дозы НФГ. Для уменьшения опасности геморрагических осложнений эксперты ЕКО рекомендуют ограничить размеры в/в болюсов НФГ до 70 ЕД/кг и стремиться поддерживать АВС на уровне 200 сек.

Лечение блокаторами ГПР IIb/IIIa сопряжено с увеличением риска кровотечений (обычно кожных, из слизистых оболочек, области инвазивного вмешательства, но не внутричерепных). Тромбоцитопения возникает редко (тяжелая – содержание тромбоцитов в крови $<50\,000$ в мм^3 – в 0,5% случаев). Содержание тромбоцитов обычно нормализуется после прекращения введения препаратов, однако при использовании абиксимаба в отдельных случаях может потребоваться переливание тромбоцитарной массы. Во время введения блокатора ГПР IIb/IIIa необходимо ежедневно определять гемоглобин, содержание тромбоцитов в крови и активно искать признаки кровотечения.

Блокаторы ГПР IIb/IIIa для приема внутрь возлагавшихся на них ожиданий не оправдали: результаты 3-х крупных исследований, выполненных на больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST (SYMPHONY I и II, OPUS-TIMI 16) оказались разочаровывающими: длительный прием препаратов этой группы в добавление к аспирину сопровождался увеличением смертности.

Другие антитромбоцитарные агенты. Применение сульфинпиразона, дипиридамола, простаглицлина и его аналогов при НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST не было связано с положительным влиянием на исходы заболевания. Поэтому их использование не рекомендуется. Поскольку даже обычные дозы дипиридамола для приема внутрь могут вызвать утяжеление ишемии миокарда, его не рекомендуют использовать и при стенокардии в целом [5]. Было также показано, что блокаторы тромбоксансинтазы и антагонисты рецептора тромбоксана A_2 при ОКС какими-либо преимуществами перед аспирином не обладают.

III. Антитромбиновые агенты

Согласно рекомендациям АКК/ААС добавлять гепарин (п/к инъекции НМГ или в/в инфузию НФГ) к аспирину следует у больных с вероятным и несомненным ОКС без стойких подъемов сегмента ST (табл. 3 и 4).

В рекомендациях ЕКО в качестве показания для лечения гепарином рассматривается клиническое подозрение на ОКС без стойких подъемов сегмента ST. При этом в качестве симптомов, являющихся основанием для такого подозрения, рассматриваются недавнее возникновение затяжного (>20 мин) ангинозного приступа в покое и появление или усугубление стенокардии, тяжесть которой не должна быть меньше, чем III функциональный класс по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Основываясь на критериях включения в исследование FRISC I, доказавшего целесообразность совместного применения антитромбина (НМГ) и антитромбоцитарного агента при лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST, использовать гепарин в дополнение к аспирину представляется оправданным, если лечение начато в ранние сроки заболевания (в первые 72 ч после последнего болевого приступа), особенно когда имеются ишемические изменения на ЭКГ и другие признаки, свидетельствующие о повышенном риске неблагоприятных исходов заболевания (табл. 1 и 2). В остальных случаях (у менее тяжелых больных, при серьезных сомнениях в связи симптомов с обострением ИБС) можно ограничиться приемом аспирина. Эксперты ЕКО предлагают прекратить введение гепарина (НМГ) в случаях, когда ишемические изменения на ЭКГ отсутствовали до начала лечения, не появились в течение 8-12 ч наблюдения и концентрация в крови сердечного тропонина при повторном определении не была повышенной.

Есть свидетельства значительно большей эффективности гепарина (НМГ) у больных с исходно повышенным уровнем сердечных тропонинов в крови. В случаях, когда увеличения содержания в крови этого чувствительного и специфичного маркера некроза миокарда до начала лечения не отмечалось, существенного влияния НМГ на частоту неблагоприятных исходов отмечено не было (исследования FRISC I и FRISC II).

Нефракционированный гепарин следует использовать только в виде постоянной в/в инфузии.

Эксперты ЕКО подчеркивают, что из-за недостатка данных, которые были получены лишь в небольших клинических исследованиях, в настоящее время нельзя сделать определенного заключения о целесообразности добавления НФГ к аспирину при ОКС без стойких подъемов сегмента ST. Тем не менее, основываясь на практической экстраполяции имеющихся свидетельств эффективности такого подхода, клинические руководства рекомендуют использовать сочетание этих двух антитромботических агентов.

Показано, что первые дозы НФГ (в/в болюс и начальная скорость в/в инфузии), подобранные в соответствии с весом больного, дают более предсказуемый антикоагулянтный эффект в сравнении с началом лечения с фиксированных доз препарата. Методом контроля за антикоагулянтным действием НФГ в клинической практике в на-

Таблица 5

Особенности клинического использования некоторых антитромботических агентов: рекомендации АКК/ААС (взято из [1], с изменениями)

Антитромбоцитарные препараты для приема внутрь	
Аспирин	- Первоначальная доза 162-325 ¹ мг (форма, не покрытая оболочкой) - Затем 75-160 ² мг 1 раз в сут в виде (лекарственная форма, как покрытая, так и не покрытая кишечнорастворимой оболочкой)
Клопидогрель	75 мг 1 раз в сут; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза в 300-600 мг
Тиклопидин	250 мг 2 раза в сут; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза в 500 мг. Во время лечения необходимо контролировать содержание тромбоцитов и лейкоцитов в крови
Гепарин	
Дальтепарин	120 анти-Ха ЕД/кг (максимально 10 000 анти-Ха ЕД/кг) п/к каждые 12 ч
Эноксапарин	1 мг (100 анти-Ха ЕД)/кг п/к каждые 12 ч. Непосредственно перед первой п/к инъекцией можно ввести в/в болюс в 30 мг (3000 анти-Ха ЕД)
Надропарин ³	В/в болюс 86 анти-Ха ЕД/кг, сразу вслед за этим п/к 86 анти-Ха ЕД/кг каждые 12 ч
Нефракционированный гепарин	В/в болюс 60-70 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД), далее постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (но не более 1000 ЕД/кг/ч). В последующем доза подбирается по АЧТВ, которое должно превышать контрольное для данного реактива в 1,5-2,5 раза)
Внутривенные антитромбоцитарные агенты (блокаторы ГПР IIb/IIIa)	
Абциксимаб	В/в болюс 0,25 мг/кг с последующей в/в инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12-24 ч
Тирофибан	В/в инфузия 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, далее в/в инфузия 0,1 мкг/кг/мин в течение 48-96 ч
Эптифибатид	В/в болюс 180 мкг/кг с последующей в/в инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 72-96 ч

Примечания: ¹ - 250-500 мг по рекомендации экспертов ЕКО; ² - 75-325 мг по рекомендации экспертов ЕКО; ³ - дозы, использовавшиеся в исследовании FRAX.I.S

стоящее время признано АЧТВ. Полагают, что на фоне введения НФГ необходимо добиваться его удлинения в 1,5-2,5 раза выше контрольного. Контрольное (нормальное) значение АЧТВ зависит от чувствительности реактива, используемого в данной лаборатории. Поэтому конкретные значения АЧТВ, которое необходимо поддерживать на фоне в/в инфузии НФГ, индивидуальны для каждого лечебного учреждения. Подбор дозы НФГ обычно осуществляется при помощи использования различных протоколов (номограмм), регламентирующих характер изменения дозы НФГ в зависимости от достигнутого уровня АЧТВ. При этом какой-либо определенной номограммы в рекомендациях АКК/ААС и ЕКО не приведено. Определение АЧТВ следует проводить через 6 ч после каждого изменения дозы НФГ, и 1 раз в 24 ч, когда желаемое АЧТВ сохраняется в 2-х последовательных анализах. Кроме того, во время инфузии НФГ по крайней мере

ежедневно необходимо контролировать содержание в крови гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов. Эти показатели следует срочно определить (и при необходимости скорректировать дозу НФГ в зависимости от АЧТВ) при существенном изменении клинического состояния больного (например, возобновлении ишемии миокарда, кровотечении, появлении артериальной гипотензии).

Тромбоцитопения (незначительная у 10-20% больных, тяжелая – содержание тромбоцитов в крови <100 000 в мм³ – в 1-2% случаев) обычно возникает после 4-14 сут использования НФГ.

В редких случаях (<0,2%) возможно появление аутоиммунной тромбоцитопении, сочетающейся с тромбозами. При возникновении серьезного подозрения на наличие этого опасного осложнения необходимо немедленно отказаться от любого использования гепарина (включая промывание артериальных и венозных катетеров).

Низкомолекулярные гепарины. В раннем (остром) лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST изучены три НМГ – дальтепарин, надропарин и эноксапарин. При этом эффективность дальтепарина и надропарина оказалась практически эквивалентна в/в инфузии НФГ, эноксапарин обладал клиническим преимуществом (риск неблагоприятных исходов при его использовании был ниже примерно на 20%). В сравнении с в/в инфузией НФГ применение НМГ может быть сопряжено с более частым возникновением кровоподтеков в местах инъекций при том, что увеличения частоты серьезных кровотечений не происходит. При лечении НМГ реже возникает тромбоцитопения. В целом отмечают, что изученные препараты НМГ, как минимум, не уступают по эффективности НФГ, существенно не отличаются от него по безопасности и обладают явными практическими преимуществами (простота введения, более предсказуемый и длительный антикоагулянтный эффект, отсутствие строгой необходимости в лабораторном контроле) [1,2,4].

К практическим недостаткам НМГ можно отнести отсутствие специфического антидота (используемый для нейтрализации НФГ протамин только частично устраняет анти-Ха активность НМГ), а также недостаток данных о сочетанном использовании НМГ и блокаторов ГПР IIb/IIIa, которые могут потребоваться при раннем выполнении ЧРМ. Оптимальная тактика применения НМГ при выполнении ЧРМ еще окончательно не определена: с одной стороны, накапливаются свидетельства безопасности ЧРМ на фоне продолжающегося введения НМГ, с другой – в проведенных ранее исследованиях (ESSENCE, TIMI 11B, FRISC II) НМГ отменяли за 12 ч до процедуры и во время чрескожных вмешательств использовали в/в введение НФГ, антикоагулянтный эффект которого можно контролировать по уровню АВС (до начала процедуры стремились достичь $ABC \approx 350$ сек). Перед операцией шунтирования коронарных артерий введение НМГ также прекращали.

Дозы дальтепарина и эноксапарина, рекомендуемые АКК/ААС, приведены в табл. 5. Способ введения надропарина в рекомендациях АКК/ААС не указан. Очевидно, у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST целесообразно придерживаться доз этого НМГ, использованных в сравнительно крупном исследовании FRAX.I.S, продемонстрировавшем его эквивалентность НФГ.

Оптимальная длительность введения гепарина при НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST окончательно не ясна. В проведенных исследованиях с положительным результатом она колебалась от 2 до 8 сут. Четких критериев прекращения введения гепарина нет ни в публикациях результатов клинических испытаний, ни в существующих рекомендациях (указывают только, что препарат следует вводить не менее 48 ч [4]). Этот вопрос отдан на усмотрение лечащих врачей. В материалах 6-й Согласительной конференции АКТ по анти тромботическому лечению введение гепарина предлагается продолжать до исчезновения особенностей болевого синдрома, свидетельствующих о наличии нестабильности. В подобной ситуации кажется оправданным придерживаться следующих правил: мини-

мальная длительность введения гепарина должна составлять не менее 48-72 ч; при сохраняющейся ишемии миокарда прекращать использование гепарина следует, если в течение 24-48 ч отсутствовали приступы стенокардии покоя или малых напряжений. Вместе с тем, при более строгом подходе целесообразно, по-видимому, придерживаться сроков введения гепаринов, аналогичных исследованиям, продемонстрировавшим их эффективность. Это особенно касается минимальной длительности введения препаратов у клинически стабильных больных. Для большинства исследований с использованием НФГ длительность лечения составляла 2-5 сут, для эноксапарина – 2-8 (медиана 2,6) сут в исследовании ESSENCE и 3-8 (медиана 4,6) сут в исследовании TIMI 11B (при этом отчетливое преимущество эноксапарина перед НФГ отмечено через 48 ч после начала лечения и далее не нарастало), для дальтепарина – в основном 5-6 сут (исследования FRIC, FRISC I, FRISC II), для надропарина – 6 ± 2 (1-9, медиана 5) сут (исследование FRAX.I.S).

Для НФГ, дальтепарина и гирудина продемонстрирован феномен отмены, проявляющийся в увеличении частоты неблагоприятных исходов и возобновлении приступов стенокардии в сочетании с повышением образования тромбина вскоре после прекращения введения препаратов или существенного уменьшения их дозы. Показано, что при использовании НФГ выраженность феномена отмены уменьшается при одновременном применении аспирина, однако полностью избежать реактивации процессов тромбообразования после отмены препарата не удается. Кажется оправданным постепенно снижать дозу НФГ (например, уменьшить скорость инфузии в 2 раза за 12 ч до отмены препарата [6] или перейти на п/к введения в течение нескольких дней), однако эффективность такого подхода еще не оценена в достаточно крупных клинических исследованиях.

Результаты исследований с более длительным использованием НМГ оказались неоднозначными: в 4-х из них (TIMI 11B с эноксапарином, FRAX.I.S с надропарином, FRIC и FRISC I с дальтепарином) дополнительной пользы от продления п/к инъекций препаратов не было, в третьем (FRISC II с дальтепарином) частота суммы случаев смерти и не смертельных (ре)ИМ у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, леченных консервативно и имевших до начала лечения повышенный уровень сердечного тропонина Т ($>0,1$ мкг/л), в ближайшие 1-1,5 мес была ниже при продолжающемся применении НМГ (в меньшей дозе в сравнении с ранними сроками заболевания).

Поэтому в целом применение гепарина более 1 нед в настоящее время не рекомендуется. Вместе с тем, остается надежда, что у больных высокого риска (особенно с исходно повышенным уровнем сердечных тропонинов, возобновляющейся стенокардией) продление лечения НМГ способно привести к дополнительному успеху. Эксперты АКК/ААС отмечают, что результаты исследования FRISC II могут стать прецедентом для длительного использования НМГ у отдельных больных, которые лечатся медикаментозно или когда инвазивное вмешательство на коронарных артериях откладывается. В рекомендациях ЕКО

указывается на возможность продления п/к инъекций НМГ еще на 1 нед у больных с возобновляющейся ишемией миокарда или другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов заболевания, когда по каким-то причинам нельзя выполнить реваскуляризацию миокарда. Дозы препаратов, которые следует использовать при длительном введении, не ясны: с одной стороны применение столь же высокой дозы НМГ, как и в ранние сроки заболевания, может достаточно быстро привести к существенному увеличению частоты крупных кровотечений (исследование FRAX.I.S), с другой не исключено, что уменьшение дозы препарата способно свести на нет ожидаемый положительный эффект вмешательства (исследования FRIC и FRISC I). Не вызывает сомнений пока только доза дальтепарина для длительного введения: у женщины <80 кг и мужчин <70 кг – 5000 анти-Ха ЕД 2 раза в сут, при большем весе – 7500 анти-Ха ЕД 2 раза в сут (исследование FRISC II).

После успешной реваскуляризации миокарда риск неблагоприятных исходов заболевания становится достаточно низким и длительное использование гепарина в этих случаях не рекомендуется.

Прямые ингибиторы тромбина. Хотя в раннем лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST гирудин имел преимущество перед НФГ, при учете стоимости вмешательства, риска геморрагических осложнений и доступности этих лекарственных средств, полагают, что в широкой клинической практике препаратом выбора следует считать гепарин [4]. В настоящее время рекомбинантный гирудин (лепирудин) рекомендуют использовать только у больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином: первоначально в/в болюс 0,4 мг/кг в течение 15-20 с, далее постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 0,15 мг/кг/ч, добиваясь удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза от контрольного (так называемая “средняя” доза препарата).

Данные об эффективности других прямых ингибиторов тромбина (бивалирудина, иногатрана) при данной форме обострения ИБС не столь определены, как для гирудина [4].

Непрямые антикоагулянты (варфарин). Предлагались для длительного применения в сочетании с аспирином после нескольких дней парентерального введения антитромбина (гепарин, гирудин) в ранние сроки заболевания. Все, что известно о клинической эффективности и безопасности препаратов этой группы при обострениях ИБС, получено с использованием варфарина. Несмотря на кажущуюся привлекательность, эксперты полагают, что убедительных доказательств, достаточных, чтобы рекомендовать это вмешательство к широкому применению, пока нет.

У больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST варфарин следует назначить при наличии показаний к непрямому антикоагулянту: сохраняющейся мерцательной аритмии (желаемое МНО $2,5 \pm 0,5$), наличии механическо-

го искусственного клапана сердца (желаемое МНО $3,5 \pm 0,5$). Полагают также, что непрямые антикоагулянты можно использовать при невозможности назначить антиагреганты (аспирин, тиклопидин, клопидогрель); желаемое МНО при этом составляет 2,5 [4]. Применение фиксированных доз варфарина (без учета изменений МНО в ответ на лечение) не рекомендуется.

Тромболитическая терапия. Существуют свидетельства отсутствия клинического эффекта и даже опасности (увеличение риска ИМ) проведения в/в тромболитической терапии у больных с ОКС без остро возникших стойких elevаций сегмента ST или предположительно вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса.

В случаях, когда смещение сегмента ST вверх от изоэлектрической линии имеется, но согласно существующим представлениям недостаточно для принятия решения о введении фибринолитического агента, следует, по-видимому, придерживаться принципов антитромботического лечения, разработанных для ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

Заключение

Основным средством антитромбоцитарного лечения больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST (НС/ИМ без подъемов сегмента ST) во всех случаях при отсутствии противопоказаний остается аспирин. При невозможности использования аспирина могут быть назначены тиклопидин или более безопасный клопидогрель. Продemonстрировано увеличение эффективности лечения при одновременном использовании аспирина и клопидогреля, что пока не нашло отражения в существующих рекомендациях.

Основным средством с антитромбиновым механизмом действия является гепарин (п/к инъекции НМГ или в/в инфузия НФГ под контролем АЧТВ). Изученные НМГ (эноксапарин, дальтепарин и надропарин) как минимум не уступают по эффективности НФГ, практически не отличаются от него по безопасности и обладает явными практическими преимуществами. Добавлять гепарин к аспирину следует при раннем (остром) лечении заболевания. Минимальная рекомендуемая длительность лечения составляет 2-3 сут. Введение гепарина более 1 нед может быть оправданным у отдельных больных с сохраняющейся ишемией миокарда и другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов заболевания (особенно с исходно повышенным уровнем сердечных тропонинов в крови), когда выполнение реваскуляризации миокарда невозможно или откладывается.

Добавление к аспирину и в/в инфузии НФГ в/в введения блокаторов ГПР IIb/IIIa оправдано у больных с сохраняющейся ишемией миокарда и другими признаками высокого риска, а также в случаях, когда в ближайшее время (на фоне продолжающейся инфузии препаратов) планируется выполнить чрескожную реваскуляризацию миокарда.

Литература

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). JACC 2000; 36: 970-1062.
2. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation.

- Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; 21: 1406-1432.
3. Guijatt G., Schunemann H., Cook D., Jaeschke R., Pauker S., Bucher H. Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001; 119 (suppl.): 3S-7S.
 4. Cairns J.A., Theroux P., Lewis H.D., Ezekowitz M., Meade T.W. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001; 119 (suppl.): 228S-252S.
 5. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). JACC 1999; 33: 2092-2197.
 6. Richard R.C., Spencer F.A., Li Y., Ball S.P., Ma Y., Hurley T., Hebert J. Thrombin Generation After the Abrupt Cessation of Intravenous Unfractionated Heparin Among Patients With Acute Coronary Syndromes. JACC 1999; 34: 1020-1027.

Abstract

In September 2000 and January 2001 3 documents concerning the treatment and diagnosis of acute coronary syndrome without sustained ST segment elevation were published: recommendations of expert groups of the American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), European Society of Cardiology and materials of the 6th Consensus Conference of the American College of Physicians on antithrombotic treatment. The data concerning antithrombotic treatment of coronary exacerbations are summarized in this report.

Поступила 19/10-2000

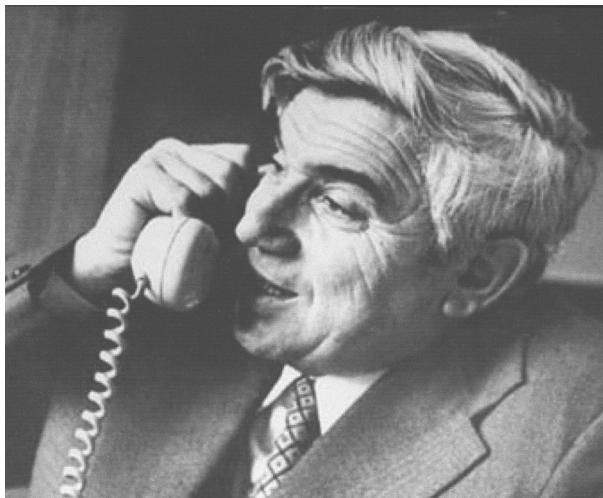
* * *

К 75-летию со дня рождения профессора Ф.З. Меерсона

Феликс Залманович Меерсон родился 5 августа 1926 г. в Москве, в 1944 г. окончил с отличием медицинский техникум при больнице им. С.П.Боткина и поступил в I-й Московский медицинский институт, который с отличием окончил в 1949 г. Кандидатскую диссертацию выполнял сначала на кафедре патофизиологии I-го Московского медицинского института, затем - в аспирантуре в Институте физических методов лечения им. И.М.Сеченова в г. Ялта. Защитил диссертацию на тему "Компенсаторная гиперфункция единственной почки" во II-м Московском медицинском институте в 1952 г. В Институте физических методов лечения им. И.М.Сеченова (в Ялте) он начал исследования по изучению компенсаторной гиперфункции сердца, которые были продолжены в Центральном институте усовершенствования врачей (ЦИУ) на кафедре клинической физиологии, руководимой академиком В.В.Париным. Там доцент Ф.З.Меерсон читал курс лекций по клинической физиологии кровообращения. Курс был опубликован как книга "Очерки клинической физиологии кровообращения". В 1959 г. на Ученом совете ЦИУ врачей Ф.З.Меерсон защитил докторскую диссертацию на тему "Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца", которая была опубликована в виде книги с тем же названием. В том же году в «Бюллетене эксперим. биол. и медицины» вышла статья Ф.З.Меерсона и Т.Л.Заяц, в которой впервые была показана решающая роль синтеза РНК и белка в развитии гипертрофии сердца при экспериментальном пороке и предупреждении острой сердечной недостаточности. С работой ознакомился один из наиболее известных кардиологов - Ричард Бинг, использовавший этот материал в лекции. Затем она была опубликована в журнале «Circulation».

В 1960 г. Ф.З.Меерсон вместе с В.В.Париным перешел на работу в Институт нормальной и патологической физиологии АМН СССР (ныне - Институт общей патологии и патофизиологии РАМН), где Ф.З.Меерсон проработал 33 года, сначала в качестве старшего научного сотрудника и заместителя руководителя лаборатории экспериментальной кардиологии, а затем руководителем лаборатории и Центра адаптационной медицины АМН СССР.

Им были опубликованы книги "Миокард при гипертрофии и недостаточности сердца" (1965 г.), "Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца" (1968 г.) и много статей. Ф.З.Меерсон в контакте с проф. П.Е.Лукомским впервые использовал кофакторы синтеза белка для лечения больных с инфарктом миокарда и начал работать в редколлегии журнала "Кардиология".



В 1969 г. в качестве приложения к журналу «Circulation» в США была опубликована первая зарубежная монография Ф.З.Меерсона "The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure". В этой книге Ф.З.Меерсон и его сотрудники М.Г.Пшенникова и Е.М.Крохина показали, что при непрерывной гиперфункции миокарда происходит активация синтеза белков в симпатических нейронах, иннервирующих сердце (в звездчатых узлах), развивается их гипертрофия. То есть, в возникновении недостаточности

гипертрофированного сердца при длительной его гиперфункции, наряду с деструктивными изменениями в самом миокарде, важную роль играют изменения в аппарате симпатической регуляции сердца. Эти исследования легли в основу научного открытия (совместно с М.Г.Пшенниковой, Б.Н.Манухиным и В.В.Париным).

Впервые в его лаборатории было показано, что избирательная экспрессия генов и, соответственно, избирательный синтез и рост определенных структур, составляют основу всех видов долговременной адаптации. Так, вместе с В.И.Капелько было установлено, что при тренированности плаванием вес левого желудочка сердца животных увеличивается незначительно, скорость расслабления и сокращения сердечной мышцы и ударный объем возрастают в несколько раз. Оказалось, что это, помимо прочего, зависит от увеличения объема канальцев саркоплазматического ретикулума (СПР) и аппарата Гольджи, где эти мембранные структуры образуются (работа Ф.З.Меерсона совместно с Н.Gusky из ГДР). СПР, как известно, захватывает кальций из саркоплазмы и освобождает от его избытка митохондрии, тем самым способствует увеличению синтеза АТФ. Одновременно возрастает активность h-цепей миозина миофибрилл, где используется АТФ. В итоге почти негипертрофированное сердце может развивать очень высокую функцию. Структурные изменения в этом тренированном сердце зеркально противоположны тому, что наблюдается при непрерывной нагрузке и большой компенсаторной гипертрофии. Этому положению Ф.З.Меерсон придавал очень большое значение (монография Ф.З.Меерсона "Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность". М., Медицина. 1975).

Далее Ф.З.Меерсон и его коллеги установили, что при адаптации к периодическому действию гипоксии в барокамере активация синтеза нуклеиновых кислот и белков развивается в системах захвата, транспорта и утилизации кислорода - в легких, коронарных сосудах, миокарде правого желудочка, костном мозге, нейронах симпатических узлов, иннервирующих сердце, коре и нижележащих

отделах мозга, печени. В итоге, в этих органах развиваются молекулярные, гистологические и даже анатомические изменения. Этот комплекс структурных изменений позволил Ф.З.Меерсону и его сотрудникам успешно использовать предварительную адаптацию к периодическому действию гипоксии для защиты сердца от ишемических повреждений. Было показано, что такая адаптация уменьшает размеры некроза при инфаркте миокарда примерно вдвое, ограничивает количество и тяжесть аритмий при острой ишемии, а также при постинфарктном кардиосклерозе. С помощью адаптации удалось изменить поведение животных - увеличить их "выдержку" - способность осуществлять жизненно важный питьевой рефлекс, несмотря на боль. Эти данные представлены в более, чем 150 статьях Ф.З.Меерсона и его сотрудников и, в том числе, в трех монографиях Ф.З.Меерсона ("Общий механизм адаптации и профилактики". М., Медицина. 1973. - 358 С.; "Adaptation, stress and prophylaxis". Berlin. Springer-Verlag. 1984. - 329 P; "Adaptive protection of the heart: protecting against stress and ischemic damage". Boca Ration, CRC Press. 1991. -290 P.).

На основе результатов этих исследований по инициативе Ф.З.Меерсона была построена комфортабельная барокамера в г. Оренбурге, в которой, в соответствии с инструкцией, утвержденной Минздравом СССР, прошли курс периодической гипоксии несколько тысяч больных. В реализации внедрения в клинику этого метода большую роль сыграли два профессора, бывшие докторанты Ф.З.Меерсона - В.П.Твердохлеб и Г.Т.Сухих. Первые результаты этой работы были обобщены в коллективной монографии: Ф.З.Меерсон, В.П.Твердохлеб, Боев В.М., Фролов Б.А. "Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике" (М., Наука. 1989. - 70 С). Все исследования проводились вместе с клиницистами. Наиболее четкий лечебный эффект наблюдался при лечении аутоиммунной бронхиальной астмы у детей и некоторых других аллергических заболеваний, а также при лечении параноидной формы шизофрении, идиопатических сердечных аритмий. Работа в этом направлении успешно продолжается.

Заключительным этапом исследований Ф.З.Меерсона было изучение адаптации к повторным стрессорным воздействиям, не вызывающим повреждений. Оказалось, что такая адаптация защищает не только от сильных стрессов, но и от других опасных повреждений. По данным Ф.З.Меерсона и его коллег по лаборатории, такая адаптация предупреждает ишемические и реперфузионные аритмии сердца, устраняет аритмии при постинфарктном кардиосклерозе у животных. Подобные защитные эффекты, как показали исследования Ф.З.Меерсона и М.Г.Пшенниковой, обеспечиваются центральными и локальными стресс-лимитирующими системами организма (см. монографию Ф.З.Меерсона, М.Г.Пшенниковой. "Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам". М., Медицина. 1988. - 256 С.).

Далее выяснилось, что при адаптации к стрессу наблюдаются такие защитные эффекты, которые не могут быть объяснены только действием стресс-лимитирующих сис-

тем. Так, эта адаптация защищает хромосомный аппарат клеток костного мозга при введении в организм мутагена, ограничивает ишемический некроз после перевязки коронарной артерии (не влияя на ишемию), в 6 раз уменьшает смертность животных от сублетальной гипоксии (вдыхание смеси с 6% содержанием кислорода в течение 2 часов), предупреждает образование язв в слизистой желудка при прямом действии 100% этанола. В результате исследований на изолированных сердцах, мембранах СПР и клеточных ядрах выяснилось, что все эти изолированные из адаптированного организма структуры необычайно устойчивы к повреждениям, по сравнению со структурами, выделенными из неадаптированного организма. Ф.З.Меерсон обозначил это биологическое явление как "феномен адаптационной стабилизации структур" (ФАСС). Исследования Ф.З.Меерсона и И.Ю.Мальшева показали, что важную роль в механизме ФАСС играет накопление в клетках при адаптации к стрессу древнейших защитных цитопротекторных факторов - белков теплового шока (HSP). Более глубокие механизмы ФАСС требуют дальнейших исследований. Однако уже теперь Ф.З.Меерсон совместно с В.Пожаровым и Т. Миняйленко показали, что, используя определенную, совершенно безопасную, физиотерапевтическую методику, в принципе применяющуюся у человека, можно вызвать развитие ФАСС.

В итоге этих работ, многочисленных докладов в России и за рубежом к 1993 году Ф.З.Меерсон имел более 700 статей и 20 книг. Его коллеги из Москвы, Оренбурга, Иркутска, Кемерово, Минска, Алма-Аты, Киргизии и др. городов под его руководством защитили 60 докторских и много кандидатских диссертаций. Таким образом, сложилась школа исследователей, целенаправленно занимающихся адаптацией организма к факторам среды и использованием этой адаптации для профилактики и коррекции различных повреждений. Ф.З.Меерсон был руководителем Центра адаптационной медицины АМН, является лауреатом Государственной премии СССР, заслуженным деятелем науки России, был членом редколлегий журналов "Кардиология" и «Journal of molecular and cellular Cardiology»; его книги вышли в Германии, США, Японии. В 1989 г. Ф.З.Меерсон создал Международное общество адаптационной медицины (ISAM) и 5 лет был его президентом. Однако, в связи со многими обстоятельствами жизни Ф.З.Меерсон после трудных и тяжелых колебаний в конце 1993 года уехал на воссоединение с родственниками в США.

В 2001г. Американский биографический институт опубликовал книгу "1000 лидеров мировой науки", там представлена биография Ф.З.Меерсона и он отмечен грамотой, в которой говорится: "Директорат Американского биографического Института США считает Ф.З.Меерсона выдающимся ученым, блестящая деятельность которого в области кардиологии и адаптации признана в мире; Ф.З.Меерсон является одним из 1000 лидеров мировой науки".

Мы думаем, что для оценки деятельности Ф.З.Меерсона наиболее важно мнение его учителя академика В.В.Парина и тех зарубежных ученых, которые знали

Ф.З.Меерсона по его трудам и могли объективно оценить их. В 1973 г. В.В.Парин писал: “У каждого исследователя есть свои любимые открытия. У меня самыми любимыми были открытия талантливых людей...Так, в свое время я обратил внимание на конференции в Сухуми на интересную постановку одного специального вопроса в докладе Ф.З.Меерсона (ныне профессора). Мы долго поддерживали с ним контакт, пока мне не удалось, наконец, добиться его перевода в Москву, в лабораторию, которую тогда возглавлял я, а теперь возглавляет он, мой ученик”. (В.В.Парин. “О вероятном...О невероятном. М., Наука. - 1973). Оказалось, что В.В.Па-

рин не ошибся в ученике. В 1982 г. видный американский кардиолог Арнольд Катц так резюмировал свои впечатления от книги Ф.З.Меерсона, вышедшей в США: “В целом эта уникальная книга отражает мышление экстраординарного ученого... Философское обобщение данных, представленных в книге, соответствует замечательному научному наследию России, которое дало миру таких ученых, как Менделеев, Павлов, Энгельгард. Книга профессора Меерсона демонстрирует жизнённость этого наследия” (А.Катц. Предисловие к книге Ф.З.Меерсона “The failing heart: adaptation, deadaptation”. N-Y, Raven Press. 1983).

Мы поздравляем Ф.З.Меерсона с 75-летним юбилеем, желаем ему крепкого здоровья и долголетия.

К 60-летию со дня рождения Владимира Леонидовича Дощицина

13 октября 2001 года исполнилось 60 лет со дня рождения известного российского кардиолога Владимира Леонидовича Дощицина, профессора кафедры профилактической кардиологии Российского государственного медицинского университета, главного кардиолога Военно-медицинского Управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации.

В.Л. Дощицин является одним из представителей выдающейся когорты учеников классика отечественной кардиологии академика П.Е. Лукомского. Под его руководством в 1965 году, после окончания с отличием 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И.Пирогова, В.Л. Дощицин начал свою работу в качестве клинического ординатора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета. Затем он был аспирантом и ассистентом этой кафедры, где сформировался как врач, педагог и ученый.

В 1978 г. В.Л. Дощицин был избран по конкурсу на должность доцента кафедры терапии факультета усовершенствования врачей 2-го МОЛГМИ. С 1984 г. В.Л. Дощицин работает в должности главного кардиолога Военно-медицинского Управления КГБ СССР - ФСБ Российской Федерации. В 1994 г. прошел по конкурсу на должность профессора кафедры профилактической кардиологии Российского государственного медицинского университета (по совместительству).

Большинство научных работ В.Л. Дощицина посвящено вопросам изучения нарушений сердечного ритма и проводимости. Он, одним из первых в нашей стране, внедрил в клиническую практику первые блокаторы адренергических β -рецепторов и ряд новых антиаритмических препаратов. Вопросам лечения аритмий сердца были посвящены его кандидатская и докторская диссертации. В.Л. Дощицин - один из наиболее известных в России специалистов по вопросам аритмий сердца. Им были опубликованы монографии «Блокады сердца» и «Лечение аритмий сердца», оказавшие большую помощь практическим врачам. В.Л. Дощицин внес большой вклад в изучение ряда сложных аритмических синдромов, в частности, слабости синусового узла, удлиненного интервала Q-T, атриовентрикулярной диссоциации, парасистолических аритмий и других.

В.Л. Дощицин является видным специалистом в вопросах электрокардиографии. Им опубликованы моногра-



фии «Клинический анализ электрокардиограммы», «Практическая электрокардиография», «Клиническая электрокардиография», которыми пользуются многие тысячи студентов-медиков и практических врачей, изучающих этот метод исследования.

Под руководством профессора В.Л. Дощицина выполняется ряд научных исследований по актуальным проблемам кардиологии, в частности - артериальной гипертонии, недостаточности кровообращения, ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, нарушениям сердечного ритма и др. Часть этих работ проводится в рамках международных многоцентровых исследований эффективности и безопасности современных лекарственных препаратов.

В.Л. Дощицин - автор более 160 печатных работ, среди которых главы в многотомном руководстве по кардиологии, в справочнике по оказанию неотложной помощи, методические рекомендации и статьи, опубликованные за рубежом. Он многократно выступал на крупных научных форумах, международных конгрессах, съездах и симпозиумах.

В.Л. Дощицин хорошо известен как высококвалифицированный врач, внимательный и чуткий, живущий интересами пациентов. Ему свойственно умение использовать для лечения последние достижения медицинской науки, избегая риска для здоровья больного. За значительные достижения в лечебно-консультативной, организационно-методической и научно-практической работе он представлен к званию «Заслуженный врач Российской Федерации».

Более тридцати лет В.Л. Дощицин ведет большую педагогическую работу. Его яркие лекции неизменно имеют большой успех у студентов и врачей, несут им новейшую информацию в доходчивой, легко усвояемой форме. Под его руководством выполнен ряд диссертационных работ.

Владимир Леонидович пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением сотрудников и коллег. За достигнутые успехи в работе он награжден медалями и почетными грамотами.

В свой юбилей В.Л. Дощицин полон творческих планов, сохраняет высокую работоспособность, оптимизм и хорошую спортивную форму. Редакция Российского кардиологического журнала сердечно поздравляет Владимира Леонидовича с юбилеем, желает ему дальнейших успехов в работе, здоровья, радости и счастья.

К 50-летию со дня рождения профессора Евгения Михайловича Евсикова

В сентябре 2001 г. исполняется 50 лет со дня рождения заместителя главного редактора Российского кардиологического журнала, проф. Евсикова Е.М. Он родился в г.Москве в семье учителей, в 1975 г. окончил 2-й Московский медицинский институт по специальности «лечебное дело», затем - ординатуру и аспирантуру на кафедре госпитальной терапии №1 лечебного факультета. Его учителями были такие крупные кардиологи и интернисты нашей страны, как академик АМН СССР, профессор П.Е.Лукомский, профессор В.А.Люсов, профессор Ю.Б.Белоусов, профессор Б.А.Сидоренко, академик РАМН профессор Р.Г.Оганов, профессор В.И.Харченко. Научной работой Е.М.Евсиков начал заниматься в студенческом кружке кафедры госпитальной терапии, его первые исследования были посвящены клинической оценке диуретических препаратов. В работе по теме кандидатской диссертации, завершенной в 1980 г., он использовал трудоемкие методы оценки общего содержания натрия, калия и жидкости в организме больных гипертонической болезнью. В последующих исследованиях основным направлением его работы стало изучение причин развития, патогенеза и выбора рациональной медикаментозной терапии артериальных гипертензий. Итогом этих исследований стала разработанная им в соавторстве с профессором В.А.Люсовым классификация артериальных гипертензий, в которой был обоснован симптоматический характер всех без исключения типов артериальных гипертензий и дана их систематизация по основному этио-патогенетическому признаку. Классификация была принята в качестве официальной IV Всероссийским съездом кардиологов в г.Челябинске. Результаты этих исследований проблемы были доложены на конференциях и съездах различного уровня, а в первом номере Российского кардиологического журнала за 2001 г. были обобщены в статье «Природа эссенциальной гипертензии». В кардиологической клинике 15-й московской городской больницы им одним из первых были разработаны и внедрены на контингенте более 5000 больных оригинальные принципы дифференциальной диаг-



ностики и этиологической терапии хронических артериальных гипертензий. В 1994 г. по материалам этих исследований им защищена докторская диссертация, а в 2001 г. присвоено звание профессора.

Более 7 лет Е.М.Евсиков был помощником главного кардиолога МЗ РСФСР, готовил материалы по защите планов научно-исследовательской работы по кардиологии в ВУЗах и НИИ России, по состоянию кардиологической службы в Республике для коллегий министерства, по кардиологической медицинской экспертизе, вы-

полнял консультативную работу по медико-санитарной авиации, принимал участие в аттестации кадров кардиологов.

Более 20 лет он отдал педагогической работе на кафедре госпитальной терапии 2 МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (ныне РГМУ), обучая и воспитывая студентов, ординаторов, аспирантов, докторантов.

С 1991 г. он - один из активных организаторов создания Всероссийского научного кардиологического общества нового типа, создания его Устава и официальной регистрации в Министерстве Юстиции РФ и до 2000 г. - его генеральный секретарь.

В московских клиниках, где в течение 25 лет он вел свою врачебную и консультативную деятельность (в 59-й, 53-й, 11-й и 20 лет в - 15-й ГКБ), администрация больниц и кафедры оценивала его работу, как высококвалифицированную и профессиональную.

В 1996 г. проф. Е.М.Евсиков стал одним из создателей Российского кардиологического журнала – официального печатного органа Всероссийского научного общества кардиологов - и заместителем главного редактора. В качестве активного автора этого издания он хорошо известен членам ВНОК.

С декабря 2000 г. проф. Е.М.Евсиков занял должность начальника 15-й ГКБ г. Москвы, сохраняя позиции в коллективе кафедры госпитальной терапии РГМУ и в редакции РКЖ. Редколлегия Российского кардиологического журнала, Правление Всероссийского научного общества кардиологов и сотрудники кафедры госпитальной терапии РГМУ поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья и успешной работы.

Редколлегия и редсовет РКЖ, правление ВНОК, коллектив кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РГМУ.

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, присущие 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_1 и A_2 -подтипов, вызывая не только вазодилатацию, но также приводя к высвобождению фактора роста сосудистого эндотелия, или ePDK , 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, зависимость 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]. Распространив 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 дипиридамола 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 дипиридамола 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, «со-

здание» 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

1. Bombardini T, Picano E. The coronary angiogenetic effect of heparin: experimental basis and clinical evidence. *Angiology* 1997; 48: 969-76
2. Eckstein RW. Effects of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. *Circ Res* 1957; 5: 230-5
3. 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
4. Picano E, Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a 'novel' antianginal drug: the collateral hypothesis. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 666-70
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Belardinelli R, Belardinelli L, Shryock JC. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1205-13
10. Khouri EM, Gregg DE, McGranahan GM. Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol* 1971; 220: 655-61