



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)
Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

**Научно-практический
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (66)

2007

Главный редактор – Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, отв. секретарю – Гордееву Ивану Геннадиевичу; тел. 918-7284; e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (редакция - июль 2007)

Каталог «Роспечать»: 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог «Пресса России»: 42432 — для индивидуальных подписчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica» directly: <http://www.periodicals.ru>

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 6 *Коц Я.И., Столбова М.В.*
Клиническая и фармакоэкономическая эффективность стационароразмещающих технологий в кардиологии

- 6 *Kotz Ya.I., Stolbova M.V.*
Clinical and pharmaco-economical effectiveness of hospital-replacing technologies in cardiology

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 13 *Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Шарипов Р.А.*
Кризовое течение первичной артериальной гипертензии. роль почечных нарушений.
- 25 *Ромашенко О.В., Лебедева А.Ю., Федулаев Ю.Н., Гордеев И.Г., Клыков Л.Л., Волон Н.А.*
Взаимосвязь прироста дисперсии корригированного интервала QT и количества пораженных коронарных артерий
- 30 *Зязикова Т.Х., Назарочкин Ю.В., Панова Т.Н.*
Биоэлектрическая функция сердца у женщин с узловым эутиреоидным зобом

ORIGINAL STUDIES

- 13 *Lusov V.A., Evsikov E.M., Mashukova Yu.M., Sharipov R.A.*
Crises in primary arterial hypertension: kidney pathology role
- 25 *Romashenko O.V., Lebedeva A.Yu., Fedulaev Yu.N., Gordeev I.G., Klykov L.L., Volov N.A.*
QTc dispersion increase and the number of affected coronary arteries
- 30 *Zyazikova T.Kh., Nazarochkin Yu.V., Panova T.N.*
Bioelectrical heart function in women with euthyroid nodules

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- 33 *Пищухина А.М., Дедов А.В., Панова Т.Н.*
Клинико-диагностическое значение определений антител к chlamydia pneumoniae и острофазовых белков сыворотки крови при остром коронарном синдроме

- 33 *Pishchukhina A.M., Dedov A.V., Panova T.N.*
Clinical diagnostics role of serum Chlamydia pneumoniae antibodies and acute phase proteins in acute coronary syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 37 *Олейников В.Э., Герасимова А.С., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А.*
Эффективность и органопротекторное действие спираприла у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией
- 44 *Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Фендрикова А.В., Спирупулос Н.А.*
Пропафенон в комплексной противорецидивной терапии персистирующей фибрилляции предсердий
- 48 *Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М., Лавренова Н.Ю., Балуда Н.С., Хворостяная И.В.*
Изменение показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом

- 37 *Oleynikov V.E., Gerasimova A.S., Matrosova I.B., Tomashevskaya Yu.A.*
Spirapril effectiveness and organo-protection in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension
- 44 *Skibitsky V.V., Kudryashov E.A., Fendrikova A.V., Spiropoulos N.A.*
Propafenone in complex anti-recurrent therapy of persistent atrial fibrillation
- 48 *Baluda M.V., Vikentyev V.V., Fomina V.M., Lavrenova N.Yu., Baluda N.S., Khvorostyanaya I.V.*
Central hemodynamics changes in patients with coronary heart disease, stable effort angina, treated with mildronate



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 52** *Медведев И.Н., Кумова Т.А.*
Сравнительная оценка влияния на тромбоцитарный гемостаз блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

- 52** *Medvedev I.N., Kumova T.A.*
Comparison of platelet hemostasis effects for angiotensin receptor blockers in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 57** *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.*
Успешное применение кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и бронхообструктивным синдромом

- 57** *Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I.*
Effective treatment with cardioselective beta-adrenoblocker nebivolol in patients with arterial hypertension and broncho-obstructive syndrome

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 63** *Никитин Ю.П., Мотина О.В., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Полонская Я.В., Иванова М.В., Щербакова Л.В., Малютина С.К.*
Гипергомоцистеинемия в мужской популяции Новосибирска
- 69** *Гурченков А.Г., Округин С.А., Зяблов Ю.И., Гарганеева А.А.*
«Женское лицо» нестабильной стенокардии

EPIDEMIOLOGY

- 63** *Yu.P. Nikitin, O.V. Motina, Yu.I. Ragino, G.I. Simonova, Ya.V. Polonskaya, M.V. Ivanova, L.V. Cherbakova, S.K. Maljutina*
Hyperhomocysteinemia in men population of Novosibirsk
- 69** *Gurchenok A.G., Okrugin S.A., Zyablov Yu.I., Garganeeva A.A.*
“Woman’s face” of unstable angina

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 71** *Титов В.Н.*
Значение межклеточной среды организма в патогенезе клинических форм артериальной гипертензии
- 83** *Цеденова Е.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю.*
Выбор метода диагностики для оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных Q-образующим инфарктом миокарда
- 91** *Сычев Д.А., Зятенков А.В., Кукес В.Г.*
Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога

LITERATURE REVIEWS

- 71** *Titov V.N.*
Body intercellular space: its pathogenetic role in various clinical forms of arterial hypertension
- 83** *Tsedenova E.A., Volov N.A., Lebedeva A.Yu.*
Choosing diagnostic methods for cardiovascular event and death risk assessment in patients with Q-wave myocardial infarction
- 91** *Sychev D.A., Zyatenkov A.V., Kukes B.G.*
Clinical pharmacogenetics of antiaggregants: clinical pharmacologist’s point of view

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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



Глубокоуважаемые коллеги!

Поздравляю вас с открытием Национального конгресса кардиологов России и Конгресса кардиологов стран СНГ и приветствую его участников!

Не сомневаюсь, что конгресс вызовет интерес медицинской общественности и органов управления здравоохранением наших стран, которые призваны способствовать совершенствованию кардиологической помощи населению, широко используя инновационные технологии XXI века. Надеюсь, что этот форум даст нам возможность успешно поработать, сплотит наши ряды в противостоянии болезням сердца и сможет погасить эпизодически возникающие конфликты между нашими странами, ибо они так мелки на фоне нашей гуманной науки, для которой не существует границ!

Главный редактор
журнала

академик РАЕН
В.А.Люсов

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИОЛОГИИ

Коц Я.И., Столбова М.В.

Оренбургская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ

В настоящее время одной из главных проблем в области здравоохранения является недостаточное финансирование, связанное с материальными возможностями государства. Это наблюдается не только в России, но и в ряде экономически развитых стран, свидетельствующее о том, что оптимизация расходов средств в медицине является всеобщей, мировой проблемой. В этой связи ведущими направлениями реформирования здравоохранения являются оптимизация ресурсов отрасли и сокращение стационарных коек в первую очередь, а также развитие стационарозамещающих форм оказания медицинской помощи и рациональное использование лекарственных средств [2].

Во многом рациональному использованию лекарственных средств способствуют фармакоэкономические исследования. Показатели фармакоэкономической оценки эффективности лечения выступают в качестве критериев, которые позволяют врачам в конкретной клинической ситуации выбрать наиболее приемлемый вид лечения с учетом его эффективности и стоимости [6]. Результаты фармакоэкономических исследований востребованы и определяют выбор терапии во многих странах: Англия, Австралия, Нидерланды, Франция, Канада и США. В России, в связи с ограниченным финансированием и не всегда рациональным выбором препаратов, проблема фармакоэкономического обоснования проводимого лечения особенно актуальна.

Особое значение фармакоэкономические исследования приобретают в связи с проблемами лечения широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации, утрате трудоспособности, увеличению расходов на медико-социальные мероприятия. Отсюда понятна актуальность фармакоэкономических исследований сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих первое место в структуре заболеваемости и по-прежнему являющихся ведущей причиной общей смертности населения [19].

Расходы на лечение сердечно-сосудистых заболеваний занимают важное место в структуре затрат на здравоохранение: в некоторых странах они составляют 12-13% всех затрат на здравоохранение. Большая часть затрат на лечение сердечно-сосудистых заболеваний приходится на оплату стационарного лечения. Так, по данным министерства здравоохранения за 2005, 60% консолидированного бюджета здравоохра-

нения России тратится на содержание круглосуточных стационаров (164 млрд. руб.), в то время как более 30% госпитализированных больных могли бы получить эффективную медицинскую помощь в амбулаторных условиях [9].

Таким образом, развитие стационарозамещающих технологий (СЗТ) на сегодняшний день является одним из приоритетных направлений, предусмотренных в рамках реализации «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации».

Одной из главных целей развития СЗТ является снижение показателя госпитализации в круглосуточные стационары и соответственно уменьшение расходов системы здравоохранения при сохранении качества оказания медицинской помощи.

Актуальность развития системы СЗТ обусловлена и тем, что в настоящее время демографическая ситуация во всем мире характеризуется ростом абсолютного и относительного количества лиц пожилого и старческого возраста. Доля лиц старше 65 лет в развитых странах составляет уже сейчас 10-14% от всей популяции. В России на начало 2004г. 13,4% жителей страны (каждый 7-й россиянин) были в возрасте 65 лет и старше [7]. Наиболее быстро растет доля очень старых людей, имеющих возраст 80 и более лет. Эта категория существенно больше других нуждается в медицинской помощи и других видах социального обеспечения, поскольку большинство из них по состоянию здоровья и возрасту утратило способность не только к самообслуживанию, но и к передвижению, а многие остаются в старости одинокими, без поддержки родных и близких. В условиях новых хозяйственных отношений наряду с этическими вопросами оказания медицинской помощи престарелым больным возникли и экономические проблемы. Длительное лечение в многопрофильных стационарах таких больных не только не обосновано, но и становится экономически нерациональным, поскольку они требуют, в основном, продолжительного медицинского ухода при минимальном объеме лечебно-диагностических мероприятий. Поэтому приоритетное значение организации внебольничной помощи лицам пожилого возраста, учитывая ее медицинскую и экономическую эффективность, представляется очевидным [12].

За рубежом накоплен богатый опыт работы стационарозамещающих форм медицинской помощи. В Великобритании в 50-е годы появились первые дневные стационары. И в наше время там эффективно работают дневные стационары для лиц с неврологической патологией, последствиями травм, инвалидов и лиц престарелого возраста [29].

В США дневные стационары обеспечивают долечивание стационарных больных. На лечение в дневные стационары направляются больные, которые могут самостоятельно себя обслуживать и не нуждаются в круглосуточной медицинской помощи. Пациенты прибывают в дневной стационар утром, им проводится соответствующее обследование и лечение, а затем транспортом больницы они доставляются домой. G.C. Manning, N. Ikegami (1998) показали опыт организации и работы госпиталя (стационара) на дому пожилым людям в США [32]. Специалисты осуществляли визиты на дом в среднем 20,6 дней в месяц. Средний возраст пациентов составил 82 года. В диагнозах больных доминировали острые нарушения мозгового кровообращения, артропатии, коронарная болезнь, болезни желудочно-кишечного тракта, онкологические заболевания.

Дневные стационары очень популярны среди больных в Японии, на их услуги имеется большой спрос. В эти стационары госпитализируются больные, достигшие 65-летнего возраста. В течение дня они обеспечиваются питанием, уходом, культурной программой, адаптированной к физическому и моральному состоянию больных, наблюдением врача и соответствующим лечением [33].

Стационарозамещающие формы (СЗФ) медицинской помощи в нашей стране известны давно. Первые дневной стационар (ДС) был открыт в 1930 г. в Московской психоневрологической больнице им. П.Б. Ганнушкина. Позже ДС были созданы при противотуберкулезных и психоневрологических диспансерах. Затем ДС были надолго забыты и только в последние годы получили довольно значительный импульс.

Понятие «стационарозамещающие технологии» (или стационарозамещающие формы) в первичном звене отечественного здравоохранения появилось в середине 80-х годов. Эта форма оказания квалифицированной медицинской помощи населению включала в себя дневные стационары в поликлинике и палаты дневного пребывания в больнице, а также стационары на дому, которые начали внедряться в 1987г. [23]. Организационные формы работы стационарозамещающих видов медицинской помощи определялись методическими рекомендациями, разработанными МЗ СССР в 1988г.

9 декабря 1999 г. Минздравом РФ был издан приказ № 438 «Об организации деятельности дневных

стационаров в лечебно-профилактических учреждениях», которым было утверждено положение об их работе, разработаны цели и функции этих подразделений.

По возрастному составу основное большинство лечившихся в дневном стационаре составляют лица трудоспособного возраста – 58,1%, пенсионеры – 15,7%, в круглосуточном стационаре соответственно – 47% и 23,5%.

Дневные стационары при поликлиниках и стационары дневного пребывания в больницах позволяют оказывать квалифицированную помощь при ряде заболеваний [3]. Однако, обзор литературы, показывающий работу ДС, выявил, что наибольшее распространение эта форма оказания медицинской помощи населению получила в терапевтической службе [22].

Из числа закончивших лечение в терапевтическом ДС 38% составили больные с сердечно-сосудистой патологией; 22,5% – с болезнями органов пищеварения; 11,1% больных – с болезнями органов дыхания; 9,7% проходили лечение по поводу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани; 12,4% – с другими болезнями [10]. Таким образом, актуальность лечения больных с сердечно-сосудистой патологией в ДС очевидна.

Согласно приказу МЗ РФ №438 от 1999 г., показаниями для госпитализации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в ДС являются: гипертоническая болезнь I-II стадии, стенокардия напряжения I-II функционального класса, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II стадии, вегетососудистая дистония в период сосудистых пароксизмов. Противопоказаниями для госпитализации в ДС являются: ХСН III стадии, III стадия артериальной гипертонии, частые гипертонические кризы, нестабильная, вариантная стенокардия, стенокардия III-IV функционального класса, пароксизмальная форма мерцательной аритмии, тяжелые осложнения и сопутствующие заболевания. Однако четкого перечня показаний и противопоказаний к госпитализации в ДС нет. По нашему мнению, эти рекомендации устарели и подлежат пересмотру. Как оказалось, не существует официальных регламентирующих документов, отвечающих на вопрос, какие категории больных подлежат лечению в амбулаторных условиях, какие – в круглосуточных стационарах. Их отсутствие для амбулаторных структур различного уровня является тормозом для развития СЗТ [11].

Форма оказания медицинской помощи типа «Стационар на дому», как и дневной стационар, начала внедряться с 1987г. (приказ МЗ СССР №1278 от 16.12.1987г.). Этот вид помощи пациентам соответствует сегодняшним условиям функционирования здравоохранения, объективно смещающим вектор оказания медицинской помощи населению в сторону

догоспитального этапа и выдвигающим требованием повышения экономической эффективности без снижения качества медицинских услуг населению [23].

Цель организации стационара на дому (СНД) – оказание медицинской помощи больным с острыми заболеваниями и обострениями хронических болезней, состояние которых может ухудшиться при посещении поликлиники (особенно в осенне – зимний период), а также больным, нуждающимся в стационарном лечении, но не госпитализированным по каким-то причинам. При том условии, что состояние больного и домашние условия (социальные, моральные, материальные) позволяют организовать уход на дому. Стационар на дому используется и для долечивания выписывающихся из стационара больных при отсутствии медицинских и социальных противопоказаний. Противопоказаниями для лечения в СНД являются заболевания, требующие круглосуточного медицинского наблюдения.

Данные С.И. Шляфер, (2004) показали, что пациентами СНД в основном становятся инвалиды и пенсионеры, лица трудоспособного возраста составляют только 3,2% [26]. Наибольший удельный вес составляли больные, страдающие сердечно-сосудистой патологией – 72,9%, болезнями органов дыхания – 13,9%; 4,4% – с болезнями органов пищеварения, 3,6% – с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани и др.

Средняя длительность лечения составляла 11 дней. По мнению ряда авторов, наиболее прогрессивной формой организации ухода за хроническими больными старших возрастов, нуждающимися в постоянном медицинском наблюдении, являются именно стационары на дому [8]. Однако до настоящего времени не определен статус СНД, нет положения, четких показаний и технологий лечения больных в стационаре на дому, не отработаны организационные формы работы СНД, не определена нормативная база деятельности этого структурного подразделения.

Изучение литературы, посвященной организации и эффективности работы стационарозамещающих форм, показало три положительных аспекта: медицинский, социальный и экономический [10].

Медицинский аспект определялся по достижению предполагаемого результата лечения в дневном стационаре и стационаре на дому (выздоровление, улучшение и т.д.) с учетом критериев качества, адекватности и результативности медицинской помощи, а также повышения уровня качества медицинских услуг. В ДС широко используются современные инструментальные методы диагностики – ЭхоКГ, стресс – ЭхоКГ, ЧПЭС, УЗИ, холтеровское мониторирование, способствующие сокращению сроков диагностического периода. В лечении больных применяются методы медикаментозного и немедикаментозного ле-

чения. Результаты лечения больных с сердечно-сосудистой патологией следующие: улучшение отмечено у 98,7% больных, состояние без перемен – у 1,3% [4]. В стационаре на дому 23,0% закончили курс лечения выздоровлением, у 65,9% больных состояние улучшилось, у 7,4% больных состояние осталось без изменения, и только 3,7% больных были переведены на лечение в круглосуточный стационар [28].

Социальный аспект: большая часть пациентов удовлетворены работой ДС – около 98% из числа закончивших лечение [24]. Это связано с исключением негативного влияния госпитализации, отсутствием оторванности от родных и близких, более быстрое возвращение к трудовой деятельности, потенциальная возможность лечиться без больничного листа. По мнению ряда пациентов, лечение в ДС дает определенные преимущества: закончив дневной курс лечения в поликлинике, больные остальную часть дня проводят в домашней обстановке, соблюдая рекомендованный режим, принимая лекарства, придерживаясь диеты и т.д. и в то же время сохраняя привычные социальные связи.

Социологическое исследование показало, что 86,6% больных одобрили работу СНД и считают ее удобной формой лечения. В стационаре на дому предпочтительно ведение пожилых больных с учетом их психологических особенностей, имеющейся потребности в максимальной защищенности и спокойствии, которые возможно обеспечить только дома, в кругу близких людей. Поэтому домашнее лечение пожилых людей при наличии соответствующих условий ухода способствует более благоприятному течению заболеваний и скорейшему выздоровлению. Наконец, есть категория пациентов, которых в клиники берут неохотно. Это тяжело и безнадежно больные люди, которые нуждаются в постоянном уходе и медицинской помощи.

Экономическая эффективность работы СЗТ оценивается путем расчетов и сравнения отдельных экономических показателей [13]:

- средней продолжительности периода временной нетрудоспособности у пациентов, которых лечили в дневном стационаре (или в стационаре на дому) и в стационаре круглосуточного пребывания.

- стоимости одного дня лечения в дневном стационаре (стационаре на дому) и стационаре круглосуточного пребывания.

Средняя длительность лечения в стационаре на дому составила 11 дней. Расчет экономической эффективности показал, что стоимость лечения в стационаре на дому почти в 2 раза меньше, чем в круглосуточном стационаре [8].

Средняя длительность лечения в дневном стационаре составила 10,4 дней, что ниже сроков лечения в терапевтическом отделении стационара. Результаты

экспертных оценок обоснованности использования коечного фонда стационаров установили, что в 6,2% от общего числа койко-дней, проведенных больными в стационаре, лечение могло быть проведено в условиях ДС [28]. Стоимость лечения больных в дневном стационаре приблизительно на 30 % меньше, чем в круглосуточном. При этом стоимость лечения больных с артериальной гипертонией на 25%, а больного со стенокардией на 40% меньше, чем в круглосуточном стационаре [16]. Экономия складывается за счет упразднения ночных дежурств медицинского персонала, расходов на питание больных, сокращение должности буфетчицы. Учитывая, что режим работы ДС, как правило, строится в две смены, а лечение в нем является значительно менее затратным, но таким же эффективным, как в стационаре круглосуточного пребывания, достигается результат увеличения числа пролеченных больных и сокращение круглосуточного коечного фонда при сохранении качества оказания медицинской помощи.

Изучение литературы показало, что во многих научных работах оценивалась экономическая эффективность СЗТ, тогда как работ, оценивающих фармакоэкономическую эффективность СЗТ, не проводилось.

В отличие от простой оценки затрат, фармакоэкономическая оценка эффективности медицинского вмешательства представляет собой более сложную задачу. Целью фармакоэкономических исследований является сравнение стоимости (затрат) и эффективности (результатов) альтернативных медицинских программ или методов лечения [27]. Особую трудность представляет определение эффективности как качественного показателя по сравнению с экономической эффективностью как количественного показателя. В качестве критериев эффективности при фармакоэкономическом анализе часто используются: статистические изменения показателей здоровья (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация и т.п.); связанное со здоровьем изменение качества жизни или число сохраненных лет качественной жизни – Quality – Adjusted Life-Year (QALY); вторичные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.), первичные клинические эффекты (изменение симптомов заболевания, снижение артериального давления и т.п.) [5].

В настоящее время фармакоэкономический анализ является одним из основных критериев при выборе стратегии лечения. За рубежом проведены сотни фармакоэкономических исследований, результаты которых определяют выбор терапии. Национальные руководства по фармакоэкономическому анализу разработаны в Австралии, Канаде, США, Японии, ряде стран Западной Европы (Дания, Великобритания, Испания,

Бельгия, Франция, Нидерланды, Норвегия, Швеция), имеются и общеевропейские рекомендации.

В России интерес к фармакоэкономическому анализу отмечается с середины 90-х годов, когда обострилась необходимость рационального расходования ресурсов в связи со сложной экономической ситуацией в здравоохранении, а также распространенности устаревших малоэффективных лекарственных препаратов и медицинских технологий, неэффективного использования ресурсной базы. Необходимо отметить, что особенностью фармакоэкономических исследований, в отличие от исследований клинической эффективности, является невозможность экстраполяции полученных зарубежных данных на российское здравоохранение в связи с несопоставимостью прямых и косвенных затрат: различий в стоимости медикаментов, госпитализаций, диагностических процедур, оплаты труда медицинского персонала и т.д. [1]. Поэтому в нашей стране необходимы собственные фармакоэкономические исследования с учетом особенностей отечественного здравоохранения и экономики.

В последнее время появилось большое количество работ по фармакоэкономике, среди которых работы П.А. Воробьева, Ю.Н. Беленкова, Ю.Б. Белоусова, С.Р. Гиляревского, О.Д. Остроумовой, А.В. Рудаковой и других. Во многих из них была проанализирована фармакоэкономическая эффективность лечения таких заболеваний как артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, стабильная стенокардия.

Известно, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой современной кардиологии, лечение которой требует больших финансовых затрат. По данным Фрамингемского исследования, ХСН встречается у 1% населения в возрасте 50-59 лет, а с увеличением возраста ее распространенность растет, достигая 10% среди населения в возрасте 80-90 лет. В 2003 году декомпенсация ХСН стала причиной госпитализации в кардиологические отделения стационаров почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурировала в диагнозе у 92% госпитализированных больных. В экономически развитых странах затраты на лечение ХСН составляют приблизительно 1-2% бюджета здравоохранения. При этом 70-80 % расходов идет на оплату лечения больных в условиях круглосуточного стационара, около 20% – на организацию амбулаторного лечения [34]. Остается высоким процент повторных госпитализаций. В Европе в течение 30 дней повторно госпитализируются 16% больных, а в течение года – 37%. В России выявлен значительно больший процент повторных госпитализаций: в первые 30 дней – 31%. Длительность пребывания больного в стационаре по поводу ХСН почти в 2 раза выше, чем в большинстве стран: если в США средний койко-день составляет 7-

8 дней, в Европе – не более 14, то в России он увеличивается до 27 дней [15].

В связи с большими расходами на лечение ХСН, рекомендуются следующие подходы к снижению затрат. Первый подход состоит в улучшении лечения заболеваний, следствием которых является ХСН. Особое место среди этих заболеваний занимает артериальная гипертензия. Другим подходом к улучшению показателей экономической оценки эффективности лечения ХСН является снижение частоты госпитализаций больных. Эта задача может быть решена путем увеличения приверженности больных к предписанной терапии (комплаентности) и развития стационарозамещающих технологий [21]. Так, А.В. Левин (2002) отмечает следующие преимущества ДС при лечении больных с ХСН: значительный экономический эффект, рациональное использование койки, более короткий средний койко-день с подбором адекватной терапии на фоне тренирующего режима; исключение негативных сторон госпитализации, а, следовательно, повышение качества жизни больного [16].

Фармакоэкономическая оценка антигипертензивной терапии представляет особый интерес в связи с большой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) – 20% в общей популяции и 50% среди пожилых людей. Также АГ является фактором риска развития ряда сердечно-сосудистых осложнений, терапия которых требует больших затрат [25]. Кроме того, высока стоимость лечения АГ. За последние 10 лет стоимость гипотензивной терапии увеличилась в 4 раза, что объясняется как повышением цены современных классов гипотензивных средств, так и необходимостью достижения более низких целевых уровней артериального давления [20].

Опыт работы ряда ДС показывает, что лечение больных с АГ I–III степени в условиях СЗТ является эффективным и имеет ряд преимуществ перед круглосуточным стационаром, поскольку подбор адекватной терапии проводится на фоне режима, максимально приближенного к обычной жизни больного; отсутствуют негативные стороны госпитализации; существует возможность выполнять после лечения какую-либо работу (не запрещенную лечащим врачом); выраженный экономический эффект.

В настоящее время установлен ряд факторов, определяющих экономическую эффективность лечения АГ. Прежде всего, это исходный уровень диастолического артериального давления (АД) и возраст больных. Экономическая эффективность антигипертензивной терапии возрастает (т.е. уменьшается стоимость 1 года спасенной жизни) при исходно более высоком АД и в более старших возрастных группах.

Важным фактором, влияющим на экономическую эффективность гипотензивной терапии, является

приверженность больных к лечению. Низкая приверженность к гипотензивной терапии приводит, прежде всего, к увеличению частоты госпитализаций и, следовательно, к увеличению расходов. От 16 до 50% больных с вновь установленным диагнозом АГ в течение года прекращают прием гипотензивных препаратов [28, 30].

Причины низкой приверженности могут быть связаны с пациентом, с врачом, с характером самой терапии, могут быть социально-экономические причины [14]. Влияние социально-экономических факторов на комплаентность больного варьирует в разных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения. В России 62% больных отказываются от продолжения лечения по соображениям стоимости, и этот фактор выходит на первый план среди причин ухудшения комплаентности.

По данным ряда авторов, при длительном лечении АГ экономически более выгодное соотношение цена – эффективность выявлено для диуретиков, далее следуют β -блокаторы (БАБ), затем иАПФ, антагонисты кальция и, наконец, α -блокаторы [20]. Однако рентабельность лечения АГ определяется, в конечном итоге, не классом используемых гипотензивных средств, а конкретным медикаментом, поскольку цена препаратов существенно колеблется внутри каждой группы. Данные фармакоэкономического исследования, проведенного В.И.Петровым и С.В.Недогодой (1999) показали, что при сопоставлении стоимости и эффективности лечения АГ различными дженериками эналаприла (ренитек, энап, эднит, инворил и энам) наилучший показатель «цена-эффективность» был у энапа и эднита, а наихудший – у энама. Сравнение селективных и неселективных БАБ показало, что более высокий уровень качества жизни у пациентов, принимающих селективные β -блокаторы, компенсирует большую стоимость препаратов этой группы. Кроме того, экономическую эффективность лечения АГ определяет влияние гипотензивных препаратов на сопутствующие заболевания и другие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, иАПФ, антагонисты кальция, БАБ достоверно снижают риск развития сердечно-сосудистых и cerebro-vascularных осложнений [17]. Существенное влияние на стоимость лечения АГ оказывает и безопасность препарата, поскольку затраты на коррекцию побочных эффектов увеличивает затраты на лечение почти в 2 раза.

Характер проводимой терапии, в первую очередь ее переносимость, эффективность и удобство для больного, – один из основных факторов, определяющих комплаентность в лечении. Установлено, что применение комбинированных препаратов (например, содержащих в одной таблетке иАПФ и диуретик), увеличивает частоту выполнения больным предписанной схе-

мы лечения. Также достаточно доказательств того, что однократный прием препаратов в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный и, тем более, многократный прием [31].

Следовательно, использование современных гипотензивных средств, обладающих низкой частотой побочных реакций, позволяет уменьшить затраты здравоохранения в среднем на 38% за счет уменьшения числа амбулаторных посещений и госпитализаций [20].

Актуальность поиска экономических стратегий лечения ишемической болезни сердца (ИБС) определяется ее распространенностью и высокой стоимостью лечения. В структуре обращаемости взрослого населения по поводу болезней системы кровообращения на долю ИБС приходится 25,3%. Одной из наиболее распространенных и относительно доброкачественных форм ИБС является стабильная стенокардия [19]. Тем не менее, уровень ежегодной смертности у больных стабильной стенокардией в среднем составляет 2-3% и еще у 2-3% развивается нефатальный инфаркт миокарда. Затраты на лечение больных ИБС и социальные последствия для многих стран представляют собой большую проблему. В то же время не все ресурсы рационально используются, имеются значительные резервы для улучшения диагностики, лечения и вторичной профилактики ИБС. Основными задачами лечения больных стенокардией напряжения являются не только уменьшение симптоматики заболевания и контроль за ней, но и сниже-

ние риска осложнений, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Есть мнение, что в ДС могут лечиться больные преимущественно пульмонологического и гастроэнтерологического профиля. А больным с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в связи с высоким риском развития осложнений и смерти, предпочтительнее лечиться в условиях круглосуточного стационара из соображений безопасности. Возможно, это справедливо для маломощных ДС при районных поликлиниках. Опыт работы ряда дневных стационаров и стационаров на дому при крупных лечебно-профилактических учреждениях показывает эффективность и безопасность лечения больных с АГ I-III степени, ХСН I, ПА, ПБ стадии, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК [16,21].

В заключение необходимо отметить, что отсутствие четких современных показаний и противопоказаний для госпитализации в дневной стационар и стационар на дому, сроков и технологий лечения больных в ДС и СНД, а также отсутствие доказательств одинаковой эффективности лечения сопоставимых по тяжести больных в СЗТ и круглосуточном стационаре (при доказанном экономическом преимуществе ДС и СНД) тормозят развитие СЗТ. Проблема оценки фармакоэкономической эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях дневного стационара и стационара на дому в связи с ее недостаточной изученностью весьма актуальна и необходимость дальнейших исследований последней очевидна.

Литература

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б., Горохова С.Г. Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения» // Проблемы стандартизации в здравоохранении.-2000.-№4.-С42-54.
2. Артюхов А.С. Пути реструктуризации стационарной помощи в период реформирования здравоохранения// Русский медицинский журнал.- 1999.- №3.-С.7-10.
3. Барт Б.Я., Манукян Л.М., Асимова Л.Г. и др. Дневной стационар поликлиники – эффективная форма оказания медицинской помощи населению // Терапевтический архив.- 1997.- Т. 69.- С. 9-11.
4. Болтенко Н.Н., Лабзовская А.Г. Организация работы дневного стационара в городской поликлинике// Здравоохранение Российской Федерации.-1999.- №2.-С.50-51.
5. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ.- М.: Ньюадиамед, 2004.-404 с.
6. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Использование анализа экономической эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии // Кардиология.-1997.-№9.-С 70-80.
7. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 году// Здравоохранение Российской Федерации.- 2006.- №3.- С.3-23.
8. Деев А.Н., Олейниченко В.Ф., Пушкарева И.З. Роль и место стационара на дому в системе оказания медицинской помощи больным пожилого возраста // Клиническая геронтология.- 1998.-№3.- С.69.
9. Заседание коллегии здравоохранения и социального развития РФ «Модернизация здравоохранения» 26 ноября 2004г.// Методический журнал здравоохранения.- 2005.- №1.-С.4-11.
10. Калининская А.А., Шапкина О.В., Шляфер С.И. и др. Объем, характер и экономический эффект деятельности стационара дневного пребывания в городской больнице//Здравоохранение РФ.-2000.- №5.-С.20-23.
11. Карташов В.Т, Романовский В.В. Стационарозамещающие технологии в контексте проблем переноса усилий здравоохранения с госпитального на амбулаторный этап// Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения.- 2003.- №4.-С.30-33.
12. Карюхин Э.В. О путях развития служб геронтологической помощи на дому // Клиническая геронтология.- 2006.-№4.- С.27-30.
13. Коваленко А.И. Экономическая оценка деятельности дневных стационаров, дальнейшая перспектива их развития// Экономика здравоохранения.-2001.-№4-5.-С.44-46.
14. Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // Артериальная гипертензия.-2004.- Т.10.- №3.- С.137-143.
15. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Русская Л.В. и др. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики // Сердечная недостаточность.-2005.-Т. 6.- №1(29).-С.19-22.
16. Левин А.В. Организационно-экономические механизмы оптимизации деятельности кардиологической службы.- Самара, 2002.-152 с.
17. Недогода С.В. Лечение артериальной гипертензии в пожилом возрасте: доказанное и недоказанное // Сердце.-2006.-Т.5.- №4(28).-С.177-183.
18. Оганов Р.Г. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в российской Федерации (международное исследование АТР- Angina Treatment Pattern) // Кардиология.- 2004.- №5.-С.9-16.

19. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-№3.-С.4-8.
20. Остроумова О.Д., Недогада С.В., Мамаев В.И. и др. Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал.-2003.-Т.11.- №5.-С.262-266.
21. Полубоярова Н.М. Течение хронической сердечной недостаточности при длительном наблюдении больных в поликлинике и значение стационара на дому в лечении тяжелых форм заболевания (ретроспективное и проспективное исследование). Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Москва, 1999.
22. Стародубов В.И., Калининская А.А., Сквирская Г.П. и др. Экономические и медико-организационные основы деятельности дневного стационара на базе больничного учреждения.-2001.-№1.-С 31-35.
23. Степанов В.В. Организация работы дневного стационара. Сборник документов. Москва. 2001. МЦФЭР.-285 с.
24. Тарасов Ю.И., Голод М.С. Мнение пациентов об использовании стационарозамещающих технологий// Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.-2005.-№4.-С 32-34.
25. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. от имени исследовательской группы. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА) // Consilium medicum.- 2004.- (прилож.2).- С.18-22.
26. Шляфер С.И., Калининская А.А., Бальзамова Л.А. и др. Организационные формы работы и основные показатели деятельности стационаров на дому// Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.-2004.-№1.- С.25-27.
27. Drummond R., Luft H.S. Pharmacoeconomic analyses // JAMA 2000; 283(16):2158-60.
28. Elliot W.J. Cost-effectiveness of arterial hypertension// Postgrad Med 1996; 99:241-52.
29. Forster A., Young J., Langhorne P. Systematic review of day hospital care for elderly people // BMJ.-1999;318:837-841.
30. Horvathova H., Kimlikova K., Balazovjeh I. et al. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension // Bratisl Lek Listy 2003.-Vol.104(4-5).-P.149-154.
31. Lee J.Y., Kusek J.W., Greene P.G. et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study// Am J Hypertens 1996;9:719-25.
32. Manning G. C., Ikegami N. Long-term Care in Japan and the United States: A Medical or Social issue? // JAMA.-1998.-Vol.279.№ 3.- P.747-748.
33. Ogawa K. Outcomes Research of Home-Visit Nursing Care in Japan //Home Health Care Management Practice 2006.-Vol.18 №4.-P.286-292.
34. Parmley W.W. Cost-effective management of heart failure// Clin Cardiol 1996;19:240-242.

Abstract

The study was aimed at determining heart pathology features in young and middle-aged patients with metabolic syndrome (MS). In total, 88 people aged 35-55 years, with various MS components, were examined. Seventeen patients had three MS components (Group 1), 42 – 4 components (Group 2), and 29 – 5 components (Group 3). Left ventricular (LV) electrical myocardial instability and autonomous dysfunction were observed in 16%, cardiac arrhythmias – in 28%, and ischemia – in 22%. Metabolic disturbance severity directly correlated with the number of MS components. LV structure changes manifested in myocardial hypertrophy and increased myocardial mass (65%), diastolic dysfunction (45%), and systolic dysfunction (10%). Therefore, young and middle-aged patients with various MS components demonstrated LV electrical myocardial instability, heart rate variability disorders, ischemic, structural and functional LV myocardial disturbances. These changes were more manifested in patients with more MS components.

Keywords: Metabolic syndrome, painless myocardial ischemia, left ventricular structural disturbances, left ventricular dysfunction.

Поступила 12/04-2007

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КРИЗОВОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. РОЛЬ ПОЧЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ

Люсов В.А.¹, Евсиков Е.М.¹, Машукова Ю.М.², Шарипов Р.А.²

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета¹; 15-я городская клиническая больница им.О.М.Филатова², Москва

Резюме

С целью уточнения частоты почечных поражений и дисфункций у 563 больных (189 мужчин и 374 женщины в возрасте от 25 до 66 лет) первичной артериальной гипертензией I-III степени тяжести по классификации ВОЗ (1997), осложнившейся гипертензивными кризами, провели комплексное клиничко-биохимическое и инструментальное исследование. Группу сравнения составили 619 больных (207 мужчин и 412 женщины в возрасте от 31 до 66 лет) с первичной АГ I-III степени тяжести без кризов. Инструментальное исследование мочевыводящей системы включало ренорадиографию, статическую и динамическую сцинтиграфию почек, ультразвуковую и компьютерную томографию почек и надпочечников, экскреторную урографию, селективную ангиографию почечных артерий по показаниям. Скорость клубочковой фильтрации оценивали по клиренсу эндогенного креатинина, микропротеинурию — по выведению с мочой альбумина и бета-2-микроглобулина. Экскрецию альдостерона, циклических нуклеотидов, активность ренина в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом. Установили, что почечные поражения и дисфункции выявляются при комплексном клиничко-инструментальном исследовании более чем у 2/3 больных первичной АГ с ГК, среди них преобладают хронические воспалительные поражения одной или двух почек с признаками нефросклероза в ЧЛС и полюсах почек. Менее характерны для них формы поражения со стенозированием почечных артерий, с изменением секреторных фаз ренограммы одной или двух почек, с признаками уменьшения элементов действующей паренхимы и с исходом в сморщивание почки, что сопровождается существенной тенденцией к повышению АРП. Нарушения азото- и водовыделительной функции почек не являются факторами, непосредственно связанными с развитием ГК. Больные с частыми гипертоническими кризами существенно отличаются от больных с редким их развитием по частоте выявления лейкоцит- и эритроцитурии, инструментальным признакам нарушения поглотительно-выделительной функции почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кризы, патология почек.

Криз — опасное состояние больного при котором его выздоровление поставлено под сомнение: перелом болезни, резкое изменение в течении заболевания, атака болезни [Г.Арнаутов. Медицинская терминология. София.1964].

К гипертоническим кризам (ГК) отечественная школа кардиологов, начиная с И.К.Шхвацабая, относит все случаи внезапного и относительно кратковременного повышения АД, выходящего за пределы обычного для больного уровня и сопровождающегося появлением и усугублением клинической симптоматики — чаще церебрального и кардиального характера [1,11].

По определению, данному экспертами национального комитета США по борьбе с артериальной гипертензией, ГК представляют собой состояния, при которых имеется выраженное повышение АД, сопровождающееся появлением или усугублением клинических симптомов и требующие быстрого контролируемого снижения АД для предупреждения поражения органов-мишеней [16].

Гипертонические кризы являются частыми осложнениями хронической артериальной гипертензии (АГ) и описаны практически при всех ее симптоматических и первичных формах. Частота развития кризов при АГ до настоящего времени точно неизвестна. Имеющиеся статистические данные свидетельствуют о возможности их развития примерно у 1% больных страдающих АГ [15].

Из наиболее известных причин развития ГК в литературе называются: психогенные, стресс-индуцированные [7], эндокринные — при феохромоцитоме и других опухолях желез внутренней секреции [10], симпатико-адреналовые кризы при нейроэндокринных заболеваниях, дисфункциях гипоталамуса, гипофиза, при климактерии [8,12]. В эксперименте гипертонический криз удается вызвать путем электрической стимуляции лимбико-ретикулярных структур мозга [9].

В литературе обсуждается также роль изменений активности ренин — ангиотензиновой системы в формировании различных типов ГК [13]. По данному признаку северо-американские авторы выделяют такие их

типы, как R-кризы (ренин-ангиотензиновые) с уровнем активности ренина в плазме (АРП) выше 0,65 нг/мл в час и V-кризы (водно-солевые) при перегрузке натрием/объемом с низкой АРП. Отмечено, что ГК R-типа развиваются при злокачественной, реноваскулярной АГ, васкулитах почечных сосудов, травмах почек, ренин-секретирующей опухоли, адренергических кризах, феохромоцитоме, отмене клофелина и метилдопы, при остром нарушении мозгового кровообращения и геморрагическом инсульте, расслоении аневризмы аорты, при АГ, связанной с применением кортикостероидов.

ГК V-типа, по данным этих авторов, связаны с такими заболеваниями, как острый тубулярный некроз, острый гломерулонефрит, обструкция мочевыводящих путей, первичный альдостеронизм, низкорениновая АГ, преэклампсия/эклампсия [13]. Объем-зависимые ГК хорошо поддаются лечению диуретиками, спиронолактонами, антагонистами Ca^{+2} .

Роль почечных поражений и заболеваний прослеживается в развитии и патогенезе многих типов ГК у больных со вторичными АГ. Сложнее обстоит ситуация с первичными ее формами. Значимость почечных повреждений и дисфункций в развитии и патогенезе первичной гипертензии изучена мало. В отечественной литературе доминирует представление о том, что почка вторично поражается при кризовом течении АГ у больных, имеющих признаки дисфункции симпатико-адреналовой системы. Она поэтапно вовлекается в патогенез заболевания как орган-мишень с начальным развитием дисфункции, а затем нефросклероза и с возможным исходом в первично сморщенную почку, высоким риском развития ХПН [5,11]. Первыми признаками такого поражения могут быть: снижение эффективного кровотока и плазмотока, при увеличении почечного сосудистого сопротивления, микропротеинурии [5]. В последующем поражения почек могут проявляться и клинически, в основном изменениями мочевого осадка, нарушениями их поглотительно-выделительной функции, по данным инструментальных методов, признаками недостаточности водо- и азотовыделительной функции.

Однако такая последовательность вовлечения почек в патогенез АГ у больных с кризовым течением описывается исследователями вопроса, в основном, по результатам теоретических изысканий и гипотез и до настоящего времени не верифицирована в клинических исследованиях.

В связи с этим, для уточнения роли почечных поражений в развитии и патогенезе ГК при первичной АГ, мы провели исследование функции и структуры почек, их сосудов и органов МВС у больных, поступивших в нашу клинику с диагнозом «Гипертонический криз. Гипертоническая болезнь» за последние 17 лет.

Материал и методы

В выборку были включены данные историй болезней 1182 больных, доставленных в стационар 15 ГКБ бригадой «скорой медицинской помощи» в период с 1990 по 2006 гг. по поводу резкого ухудшения течения артериальной гипертензии. Из них у 563, в том числе у 374 женщин и 189 мужчин в возрасте от 19 до 67 лет, был поставлен диагноз «Гипертонический криз. Гипертоническая болезнь». У 185 из них была выявлена транзиторная АГ (ТАГ), в том числе у 31 больного с пограничными значениями АД, а у 154 больных – легкая АГ, соответствующая АГ I степени тяжести по классификации ВОЗ (1997). Средне – тяжелая АГ – II степени тяжести была диагностирована у 265 больных, III степени тяжести (тяжелая и злокачественная) – у 74 и 39 больных соответственно. В группу сравнения были включены 619 больных – 207 мужчин и 412 женщин с АГ I-III степени тяжести по классификации ВОЗ (1997). Из числа: I степени тяжести – 293 (пограничная АГ – 95, легкая АГ – 198 больных), II степени – 179 больных и III степени – 147 больных (111 – с тяжелой и 36 – со злокачественной АГ), в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем – $48 \pm 0,96$ года (табл. 1).

Диагноз гипертензивного (гипертонического) криза (ГК) выставлялся врачами СМП и стационара по следующим критериям:

- быстрое, от нескольких минут, повышение АД.
- прямая связь между скачком давления и симптоматикой нарушений коронарного (стенокардия, нарушения ритма, острая левожелудочковая недостаточность) и мозгового кровообращения (головная боль, головокружение, судорожная активность, очаговая симптоматика, дисфункция центральных анализаторов, изменения психики, носовые кровотечения). Реже, и только у больных с хронической патологией органов ЖКТ, с изменениями функции желудка и кишечника (тошнота, рвота, боли в животе), работы почек (учащение мочеиспускания) и вегетативными нарушениями (озноб, потливость, мышечная дрожь).
- отсутствие тенденции к спонтанной нормализации АД и развитие осложнений, в т.ч. инсульта, инфаркта миокарда, сердечной астмы и отека легких при несвоевременном проведении гипотензивной терапии.
- полное или частичное исчезновение органной и вегетативной симптоматики после снижения или нормализации АД.

Критерии отбора. В выборку не включали больных с установленным ранее диагнозом симптоматической почечной и вазоренальной АГ, токсическим зобом, тиреоидитами, опухолями надпочечников и гипофиза, с декомпенсированным сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, азотемией, с отечноасцитическим синдромом.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные данные больных с гипертоническими кризами
(M±m, частота в процентах, пределы отклонения показателей)**

Методы исследования, показатели	Стабильная АГ		Транзиторная АГ	
	Кризисы (n=378)	Без кризов (n=326)	Кризисы (n=185)	Без кризов (n=293)
Мужчины	128	109	61	98
Женщины	250	217	124	195
Возраст, годы	51,3±0,82 (28-66)	48±0,95 (35-65)	49,9±2,1 (25-66)	47,9±0,97 (31-66)
Ожирение:				
I степени	68 (18%)	94 (28,8%)	69 (37,3%)	37 (12,7%)
II степени	204 (54%)	111 (34%)	92 (49,7%)	147 (50%)
III степени	60 (15,9%)	58 (17,8%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Без ожирения	46 (12,1%)	63 (19,3%)	23 (12,4%)	109 (37,3%)
Индекс массы тела, кг/м	34,7±0,76 (26,8- 48)	30,4±0,64* (20,6- 45,1)	30,0±0,52 (26,3-34,8)	31,3±0,81 (19,3- 39,7)
Тяжесть АГ:				
пограничная	-	-	31 (16,7%)	95 (32,4%)
легкая	-	-	154 (83,3%)	198 (67,6%)
средней тяжести	265 (70,1%)	179 (54,9%)	-	-
тяжелая	74 (19,6%)	111 (34,1%)	-	-
злокачественная	39 (10,3%)	36 (11%)	-	-
Кризисы: частые	166 (43,9%)	-	62 (33,5%)	-
редкие	136 (36%)	-	54 (29,2%)	-
без определенной частоты	76 (20,1%)	-	69 (37,3%)	-
<i>Наследственная отягощенность:</i>				
АГ отец	68 (18%)	86 (26,4%)	23 (12,4%)	55 (18,8%)
АГ по мужской линии	106 (28%)	94 (28,8%)	54 (29,2%)	78 (26,6%)
АГ мать	144 (38,1%)	154 (47,2%)	46 (24,9%)	138 (47%)
АГ по женской линии	204 (54%)	189 (57,9%)	69 (37,3%)	189 (64,5%)
Инфаркт миокарда	45 (11,9%)	34 (10,4%)	38 (20,5%)	60 (20,5%)
Другие формы ИБС	30 (7,9%)	26 (7,9%)	54 (29,2%)	17 (5,8%)
СД	45 (11,9%)	34 (10,4%)	8 (4,3%)	60 (20,5%)
Заблевание почек	38 (10%)	26 (7,9%)	31 (16,7%)	34 (11,6%)
Не отягощена	91 (24,1%)	77 (23,6%)	62 (33,5%)	51 (17,4%)
Нет сведений	83 (21,9%)	17 (5,2%)	38 (20,5%)	17 (5,8%)
<i>Причины госпитализации:</i>				
Высокое АД	91 (24%)	60 (18,4%)	23 (12,4%)	17 (5,8%)
Головная боль, головокружение	106 (28%)	103 (31,6%)	31 (16,7%)	34 (11,6%)
Боль в сердце	76 (20,1%)	119 (36,5%)	46 (24,8%)	94 (32,1%)
Одышка, сердечная астма	30 (7,9%)	34 (10,4%)	2 (1,1%)	17 (5,8%)
Сердцебиения и нарушения ритма сердца	15 (4%)	8 (2,4%)	15 (8,1%)	34 (11,6%)
Боли в животе	23 (6,1%)	0 (-)	15 (8,1%)	8 (2,7%)
Рвота	22 (5,8%)	43 (13,2%)	8 (4,3%)	0 (-)
Нарушение зрения	2 (0,6%)	17 (5,2%)	0 (-)	0 (-)
Нарушение координации движений	16 (4,2%)	1 (0,3%)	0 (-)	0 (-)
Потеря сознания	14 (3,7%)	17 (5,2%)	7 (3,8%)	18 (6,1%)
Онемение руки	13 (3,4%)	2 (0,6%)	0 (-)	0 (-)
Носовое кровотечение, маточное	7 (1,8%)	8 (2,4%)	0 (-)	0 (-)
Обострение бронхита, пневмония	8 (2,1%)	9 (2,8%)	0 (-)	17 (5,8%)
Диэнцефальные кризы	0 (-)	0 (-)	7 (3,8%)	0 (-)

Методология исследования

Исследование проводили в несколько этапов. В 1-е 3-и сутки после госпитализации больных в стационар у них определяли биохимические, гормональные показатели и параметры центральной гемодинамики методом тетраполярной реографии, на 5-7-й день исследовали состояние функции и структуры почек инструментальными методами и через 22-38 дней оце-

нивали динамику клинических показателей и гемодинамических параметров в процессе гипотензивной терапии.

Структуру и функцию почек исследовали с помощью комплекса биохимических и инструментальных методов. Ренорадиографию проводили на ренографе с индикатором 131-йод- гиппураном, динамическую скинтиграфию почек выполняли на гамма-камере с

^{99m}Tc -ДТПА, статическую скintiграфию — с ^{99m}Tc -ДМСА. Ультразвуковую полипозиционную томографию почек проводили на приборе «Lojik-400» фирмы «General Electric», США, в В-режиме. Экскреторную рентгеновскую урографию выполняли в стандартном временном режиме с помощью контраста урографина. Рентгеноконтрастную ангиографию аорты и селективную ангиографию почечных артерий проводили на установке «Visog Top», фирмы «Siemens», Германия.

Определяли следующие биохимические показатели — концентрацию креатинина и мочевины в плазме крови и в суточной моче спектрофотометрическим методом, на основании чего оценивали показатели клиренса эндогенного креатинина и процент канальцевой реабсорбции воды. Экскрецию альбумина и бета-2-микроглобулина с мочой, концентрацию альдостерона в суточной моче и в плазме, активность ренина в плазме периферической крови и почечных вен, экскрецию с мочой циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ — радиоиммунологическим методом.

Сравнение было проведено нами в группах больных АГ с ГК и без них и еще в зависимости от частоты гипертонических кризов. Частыми считали случаи с повторяемостью кризов каждые 30–40 дней, редкими — не чаще 1 раза в 6 мес., без определенной частоты — все случаи, когда пациент не мог назвать точной даты предыдущего криза. Больных с частыми кризами было в исследовании 228 (мужчин — 87, женщин — 141), в возрасте от 28 до 66 лет, в среднем $-52,2 \pm 1,8$ года; с АГ I ст. — 82, с АГ II-III ст. — 146. С редкими кризами в исследовании было 190 больных (мужчин — 66, женщин — 124) в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем $-49,8 \pm 1,5$ года; с АГ I ст. — 58, с АГ II-III ст. — 132. Больных с неопределенной частотой кризов в данный анализ не включали — всего 145 больных (мужчин — 36, женщин — 109), табл. 1.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ «Excel» и «Statgraphics», версия 2.6. При сравнении признаков, отражающих частоту явления, применяли χ^2 -критерий. Для сравнения непрерывных переменных показателей использовали критерий Стьюдента. В случаях с негауссовским распределением переменных проводили сравнение величин по критерию Манна-Уитни (U-критерий). Статистически достоверной считали разницу между средними, составляющую 5% и менее.

Результаты исследования

По анамнестическим данным признаки и симптомы возможной патологии органов МВС чаще встречались у больных с кризами. В общей сложности по двум подгруппам больных (ТАГ+САГ) с ГК анамнез заболеваний отсутствовал у 73,5% (36 и 37,5), а в под-

группах без кризов — у 103,5% (44,7 и 58,8), ($p < 0,01$). Наибольшее различие при этом отмечалось по анамнезу нефропатии беременных: у больных ТАГ+САГ с кризами — 33% и без кризов — 13,7%, эклампсии — 6,2% и 2,6% и нефрита — 18,4% и 11,2%, мочекаменной болезни — 24,4% и 19,7%, соответственно (табл.1).

По данным настоящего исследования мочевого осадка у больных с кризами имелись признаки достоверного увеличения частоты диагностики лейкоцитурии: 76,1% (38% и 38,1%) при ТАГ+САГ с ГК и 46,6% (22,6% и 24%) без кризов, различие достоверно ($p < 0,01$). В подгруппах с частыми кризами показатель частоты лейкоцит — и эритроцитурии был на 28,9% ($p < 0,03$) больше, чем с редкими, табл.2. По другим показателям клинического исследования мочи выраженных отличий в группах нами выявлено не было.

Частота случаев диагностики аномально высоких концентраций креатинина и мочевины в плазме крови больных АГ с кризами и без них была примерно сходной в группах САГ и ТАГ и в подгруппах больных с частыми и редкими ГК (табл. 2).

По средним показателям, характеризующим азотовыделительную функцию почек, больные АГ с кризами мало отличались от больных без кризов. Средние значения показателя СКФ по клиренсу эндогенного креатинина у них были несколько выше в подгруппах с ТАГ на 1,7 и САГ на 7,4%, но различие не было достоверным и существенным. Не различались значимо в группах и показатели процента канальцевой реабсорбции воды, концентрации креатинина в плазме крови, суточного выведения креатинина с мочой (табл. 4).

Уровень суточной альбуминурии в группах больных АГ с кризами и без них имели значимую тенденцию к различию. При ТАГ различие составляло +32,2% ($p > 0,1$), а в подгруппах САГ, напротив, — 26% ($p > 0,2$), но различия были недостоверными. Суточное выведение бета-2-микроглобулина — маркера канальцевой протеинурии — было почти в 2 раза выше у больных ТАГ и САГ без кризов. Различие было однонаправленным в сравниваемых группах, но статистически недостоверным из-за большого разброса индивидуальных показателей (табл.5).

Сравнение данных инструментальной диагностики функции и структуры почек позволило установить, что признаки замедления секреторной фазы одной и двух почек по данным ренорадиографии и ДСП чаще выявлялись у больных САГ без кризов, на 20,9% ($p < 0,05$) чаще, чем в группе без кризов. Уменьшение размеров одной из почек чаще отмечалось у больных без кризов, как при ТАГ — на 24,4% ($p < 0,05$, достоверно), так и при САГ (на 16,7%, $p > 0$, недостоверно), равно как и признак уменьшения числа действующих элементов паренхимы и сморщивания почки у боль-

Таблица 2

Частота и характер изменений функции и структуры почек и мочевыделительных органов по данным методов инструментальной диагностики у больных с гипертоническими кризами и без них

Методы, показатели	Больные с САГ		Больные с ТАГ	
	С кризами (n=378)	Без кризов (n=326)	С кризами (n=185)	Без кризов (n=293)
Нефрологический анамнез:				
Число случаев	166 (44%)	94 (28,8%)	93 (50,3%)	122 (41,6%)
Цистит, цистопиелит, уретрит	15 (4%)	43 (13,2%)	54 (29,2%)	51 (17,4%)
Нефрит	38 (10%)	17 (5,2%)	15 (8,1%)	17 (5,8%)
Эклампсия	7 (1,9%)	8 (2,4%)	8 (4,3%)	0 (-)
Нефропатия беременных	68 (18%)	26 (8%)	46 (24,9%)	16 (5,5%)
Мочекаменная болезнь, почечная колика	59 (15,6%)	28 (8,6%)	15 (8,1%)	34 (11,6%)
Удвоение почки	8 (2,1%)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Киста почки	9 (2,4%)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Травмы области почек, мочевого пузыря	8 (2,1%)	7 (2,1%)	0 (-)	0 (-)
Протеинурия, лейкоцитурия	30 (7,9%)	17 (5,2%)	8 (4,3%)	18 (6,1%)
Сморщенная почка	7 (1,8%)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Без анамнеза	136 (36%)	146 (44,8%)	69 (37,3%)	172 (58,7%)
Изменения в моче:				
Лейкоцитурия	143 (37,8%)	74 (22,7%)	70 (37,8%)	69 (23,5%)
Эритроцитурия	36 (9,5%)	19 (5,8%)	26 (14%)	59 (20,1%)
Протеинурия	45 (11,9%)	63 (19,3%)	17 (9,2%)	12 (4,1%)
Цилиндрурия	9 (2,4%)	32 (9,8%)	9 (4,9%)	12 (4,1%)
Никтурия	45 (11,9%)	10 (3,1%)	2 (1,1%)	57 (19,4%)
Снижение плотности	36 (9,5%)	42 (12,9%)	9 (4,9%)	23 (7,8%)
Изменение реакции	37 (9,8%)	32 (9,8%)	18 (9,7%)	57 (19,4%)
Увеличение сывороточной концентрации:				
Креатинина	15 (4%)	51 (15,6%)	23 (12,4%)	8 (2,7%)
Мочевины	53 (14%)	59 (18,1%)	0 (-)	0 (-)
Глюкозурия	18(2 (4,8%)	33(3 (10,1%)	0 (-)	0 (-)
Без патологии	158 (41,8%)	179 (54,9%)	77 (41,6%)	117 (39,9%)
Ренорадиография: число исследований	n=217	n=205	n=79	n=114
Замедление секреторной фазы:				
одной почки	16 (7,4%)	25 (12,2%)	1 (1,3%)	2 (1,7%)
двух почек	8 (3,7%)	41 (20%)	9 (11,4%)	2 (1,7%)
Замедление экскреторной фазы:				
одной почки	17 (7,8%)	8 (3,9%)	2 (2,5%)	33 (28,9%)
двух почек	17 (7,8%)	26 (12,7%)	18 (22,8%)	8 (7%)
Замедление двух фаз:				
одной почки	1 (0,5%)	33 (16,1%)	1 (1,3%)	8 (7%)
двух почек	72 (33,2%)	51 (24,9%)	26 (32,9%)	16 (14%)
Асимметрия:				
по секреции	50 (23%)	57 (27,8%)	27 (34,2%)	24 (21%)
по экскреции	75 (34,6%)	74 (36,1%)	27 (34,2%)	57 (50%)
Афункциональные кривые:				
одной почки	1(0,5%)	8(3,9%)	9(11,4%)	1(0,9%)
двух почек	17(7,8%)	1(0,5%)	1(1,3%)	8(7%)
Мочеточниково-лоханочный рефлюкс	8(3,7%)	0(-)	0(-)	0(-)
Укорочение секреторных фаз:				
одной почки	9(4,1%)	0 pt	0(-)	0(-)
двух почек	0(-)	0(-)	9(11,4%)	0(-)
Без изменений	50(23%)	33(16%)	9(11,4%)	24(21%)
Динамическая сцинтиграфия и радионуклидная ангиография – число исследований				
	n=42	n=60	n=38	n=36
Снижение перфузии:				
одной почки	11	10	1	1
двух почек	0	0	0	12
Замедление секреторных и экскреторных фаз двух почек	2	29	2	1
Замедление оттока РФП из лоханки: одной почки	10	1	13	1
Уменьшение: одной почки	11	1	2	1
Асимметрия фаз	11	10	12	1

Продолжение табл. 3

Методы, показатели	Больные с САГ		Больные с ТАГ	
	С кризами (n=378)	Без кризов (n=326)	С кризами (n=185)	Без кризов (n=293)
Дистопия почки	1	1	1	12
Нефроптоз: одной почки	11	20	25	1
Деформация брюшной аорты	10	10	13	12
Без изменений	5	1	1	12
Статическая сцинтиграфия (число исследований):	n=214	n=196	n=83	n=107
Деформация почки	37(17,3%)	28(14,3%)	9(10,8%)	12(11,2%)
Снижение накопления РФП: в ЧЛС почек	56 (26,2%)	9 (4,6%)	33 (39,7%)	11 (10,3%)
в полюсах почек	55 (25,7%)	37 (18,8%)	8 (9,6%)	1 (0,9%)
Неравномерность накопления РФП:				
в одной почке	28 (13,1%)	47 (23,9%)	17 (20,5%)	24 (22,4%)
в двух почках	37 (17,3%)	65 (33,2%)	7 (8,4%)	13 (12,1%)
Нечеткие контуры	9 (4,2%)	28 (14,3%)	1 (1,2%)	23 (21,5%)
Птоз, дистопия: одной почки	10 (4,7%)	84 (42,8%)	41 (49,4%)	47 (43,9%)
двух почек	37 (17,3%)	0 (-)	8 (9,6%)	0 (-)
Дефекты накопления	9 (4,2%)	19 (9,7%)	9 (10,8%)	1 (0,9)
Уменьшение одной почки	56 (26,1%)	84 (42,8%)	17 (20,5%)	48 (44,8%)
Уменьшение действующей паренхимы и сморщивание почки	10 (4,7%)	28 (14,3%)	8 (9,6%)	51 (47,7%)
Без изменений	46 (21,5%)	9 (4,6%)	18 (21,7%)	12 (11,2%)
УЗИ почек (число исследований):	n=143	n=111	n=79	n=84
Хронический пиелонефрит	43 (30%)	11 (9,9%)	10 (12,6%)	14 (16,6%)
Удвоение почки	7 (4,9%)	5 (5,4%)	1 (1,3)	7 (8,3%)
Кисты почек	14 (9,8%)	11 (9,9%)	11 (13,9%)	1 (1,2%)
Птоз, дистопия одной почки	8 (5,6%)	17 (15,3%)	9 (11,4%)	7 (8,3%)
двух почек	7 (4,9%)	6 (5,4%)	0 (-)	0 (-)
МКБ	1 (0,7%)	16 (14,4%)	11 (13,9%)	6 (7,1%)
Нефросклероз: одной почки	14 (9,8%)	1 (0,9%)	39 (49,4%)	7 (8,3%)
двух почек	21 (14,7%)	28 (25,2%)	1 (1,3%)	1 (1,2%)
с минимальными изменениями	7 (4,9%)	6 (5,4%)	9 (11,4%)	1 (1,2%)
Деформация и расширение ЧЛС почек	22 (15,4%)	11 (10%)	10 (12,6%)	21 (25%)
Неровные контуры почки	14 (9,8%)	6 (5,4%)	1 (1,3%)	1 (1,2%)
Увеличение почки	1 (0,7%)	2 (1,8%)	10 (12,6%)	7 (8,3%)
Застойные почки	7 (4,9%)	1 (0,9%)	1 (1,3%)	14 (16,7%)
Сморщенная почка	7 (4,9%)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Гидронефроз почки	0 (-)	0 (-)	0 (-)	7 (8,3%)
Без изменений	43 (30%)	44 (39,6%)	10 (12,6%)	21 (25%)
Экскреторная урография (число исследований):	n=65	n=49	n=30	n=38
Птоз, дистопия	13	1	1	3
Расширение и деформация ЧЛС	12	32	10	14
Сдавление лоханки извне	4	0	0	0
Стриктура мочеточника	0	3	0	0
Уменьшение и деформация почки	26	2	3	5
Отсутствие контрастирования одной почки	13	2	1	4
Поясничная дистопия почки	0	0	0	4
Конкремент в мочеточнике	0	0	0	3
Без изменений	26	16	20	14
Ангиография (число исследований):	n=46	n=21	n=17	n=19
Дольчатая почка	7	0	0	0
Добавочные артерии к почке	15	8	10	12
Извитость почечной артерии	11	4	0	0
Компрессия почечной артерии ножками диафрагмы	2	0	0	0
Фибромаскулярная дисплазия артерии одной почки	3	0	0	0
Стеноз добавочной артерии	0	2	0	1
Стеноз почечной артерии	0	9	0	0
Девиация аорты и подвздошных артерий	0	4	0	0
Ангиосклероз сосудов одной почки	0	2	0	0
Без изменений	8	1	7	9

Таблица 3

**Частота и характер изменений функции и структуры почек
и мочевыделительных органов по данным анамнеза, методов клинической и инструментальной диагностики
у больных с частыми и редкими гипертоническими кризами**

Методы, показатели	Больные с САГ 1. С частыми кризами (n=228)	Больные с ТАГ 2. С редкими кризами (n=190)	P1-2
<u>Нефрологический анамнез:</u>			
Число случаев	114(50%)	102(53,7%)	нд.
Цистит, цистопиелит, уретрит	23(10,1%)	21(11,1%)	нд.
Нефрит	15(6,6%)	13(6,8%)	нд.
Эклампсия	1(0,4%)	8(4,2%)	нд.
Нефропатия беременных	53(23,2%)	42(22,1%)	нд.
Мочекаменная болезнь, почечная колика	38(16,7%)	20(10,5%)	нд.
Травмы области почек, мочевого пузыря	0	4(2,1%)	нд.
Протеинурия, лейкоцитурия	8(3,5%)	2(1%)	нд.
Сморщенная почка	0	4 (2,1%)	нд.
Без анамнеза	114(50%)	84(44,2%)	нд.
<u>Наследственная отягощенность:</u>			
АГ отец	30(13,1%)	29(15,3%)	нд.
АГ по мужской линии	38(16,7%)	59(31%)	нд.
АГ мать	68(29,8%)	76(40%)	нд.
АГ по женской линии	99(43,4%)	101(53,1%)	нд.
Инфаркт миокарда	37(16,2%)	17(8,9%)	нд.
Другие формы ИБС	15(6,6%)	38(20%)	нд.
СД	14(6,1%)	21(11%)	нд.
Заболевания почек	16(7%)	29(15,3%)	нд.
Не отягощена	99(43,4%)	25(13,1%)	<0,01
Нет сведений	30(13,1%)	38(20%)	нд.
<u>Исследование мочи:</u>			
Лейкоцитурия	97(42,5%)	55(28,9%)	нд.
Эритроцитурия	40(17,5%)	5(2,6%)	нд.
Протеинурия	24(3(10,5%)	20(10,5%)	нд.
Цилиндрурия	8(3,5%)	4(2,1%)	нд.
Никтурия	23(10,1%)	5(2,6%)	нд.
Снижение плотности	16(7%)	6(3,1%)	нд.
Изменение реакции	17(7,4%)	19(10%)	нд.
Увеличение сывороточной концентрации Креатинина	24(10,5%)	8(4,2%)	нд.
Мочевины	33(14,5%)	13(6,8%)	нд.
Глюкозурия	15(6,6%)	0	нд.
Без патологии	89(39%)	105(55,3%)	нд.
<u>Ренорадиография:</u>			
	n=189	n=107	
Замедление секреторной фазы одной почки	2(1%)	1(0,9%)	нд.
двух почек	1(0,5%)	19(17,7%)	нд.
Замедление экскреторной фазы одной почки	10(5,3%)	6(5,6%)	нд.
двух почек	9(4,8%)	13(12,1%)	нд.
Замедление двух фаз одной почки	10(5,3%)	1(0,9%)	нд.
двух почек	84(44,6%)	25(4(23,4%)	<0,05
Асимметрия по секреции по экскреции	52(27,5%)	24(22,4%)	нд.
	73(38,6%)	50(46,7%)	нд.
Афункциональные кривые одной почки	11(5,8%)	0	нд.
Мочеточниково-лоханочный рефлюкс	10(5,3%)	0	нд.
Укорочение секреторной и экскреторной фаз: одной почки	1(0,5%)	6(1(5,6%)	нд.
двух почек	21(11,1%)	1(0(0,9%)	нд.
Без изменений	31(16,4%)	19(3(17,7%)	нд.
<u>Динамическая сцинтиграфия и радионуклидная ангиография (число исследований):</u>			
Снижение перфузии:			
одной почки		2	-
двух почек	3	5 1	-

Продолжение табл. 3

Методы, показатели	Больные с САГ 1. С частыми кризами (n=228)	Больные с ТАГ 2. С редкими кризами (n=190)	P1-2
Замедление секреторных и экскреторных фаз:			
одной почки	8	2	=
двух почек	2	2	-
Замедление оттока РФП из лоханки:			
одной почки	7	0	-
двух почек	2	3	-
Уменьшение: одной почки	5	0	-
Асимметрия функции почек	7	8	-
Нефроптоз: одной почки	2	5	-
Деформация брюшной аорты	6	3	-
Без изменений	9	1	-
Статическая сцинтиграфия (число исследований):	n=172	n=125	
Деформация почки	21(12,2%)	16(12,8%)	нд
Снижение накопления РФП:			
в ЧЛС почек	32(18,6%)	38(30,4%)	нд
в полюсах почек	31(18%)	27(21,6%)	нд
двух почек	2(1,2%)	11(8,8%)	нд
Неравномерность накопления РФП:			
в одной почке	1(0,6%)	4(17,4%)	нд
в двух почках	22(12,8%)	43(34,4%)	<0,05
Нечеткие контуры почки	2(0,1,2%)	5(1(4%)	нд
Птоз: одной почки	32(18,6%)	33(26,4%)	нд
двух почек	11(6,4%)	0	нд
Дистопия почки	0	6(4,8%)	нд
Дефекты накопления	0	10(8%)	нд
Уменьшение одной почки	18(10,5%)	27(21,6%)	нд
Уменьшение действующей паренхимы и сморщивание почки	23(13,4%)	6(4,8%)	нд
Без изменений	22(12,8%)	22(17,6%)	нд
УЗИ почек: число исследований	n=128	n=96	
Хронический пиелонефрит, в т.ч. с минимальными изменениями	12(9,4%) 11(8,6%)	8(8,3%) 4(4,2%)	нд нд
Удвоение почки	0	9(9,4%)	нд
Подковообразная почка	0	4(4,2%)	нд
Кисты почек	0	5(1(5,2%)	нд
Птоз, дистопия одной почки	0	5(5,8%)	нд
МКБ	13(10,1%)	0	нд
Нефросклероз:			
двух почек	35(27,3%)	29(30,2%)	нд
в т.ч.с минимальными изменениями	0	9(9,4%)	нд
Деформация и расширение ЧЛС почек	1(0,8%)	8(8,3%)	нд
Неровные контуры почки	12(9,4%)	9(9,4%)	нд
Увеличение почки	0	4(4,2%)	нд
Застойные почки	10(7,8%)	0	нд
Сморщенная почка	11(8,6%)	0	нд
Кальцинаты в почке	0	3(3,1%)	нд
Без изменений	46(35,9%)	12(12,5%)	<0,05
Экскреторная урография (число исследований):	n=58	n=37	
Птоз, дистопия	5	0	-
Расширение и деформация ЧЛС	8	5	-
Сдавление лоханки извне	0	7	-
Стриктура мочеточника	0	4	-
Уменьшение и деформация почки	4	0	-
Отсутствие контрастирования одной почки	3	0	-
Удвоение ЧЛС	0	7	-
Без изменений	39	14	-
Ангиография число исследований	n=36	n=27	
Дольчатая почка	0	7	-
Добавочные артерии к почке	17	8	-
Извитость почечной артерии	11	0	-
Компрессия почечной артерии ножками диафрагмы	2	0	-
Фибромаскулярная дисплазия артерии одной почки	0	3	-
Без изменений	6	9	-

Таблица 4

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), величина канальцевой реабсорбции (КР) воды, уровень суточной экскреции с мочой альбумина и бета-2-микропротеина у больных АГ с кризовым течением и без кризов

Группы больных	СКФ (мл/мин)	КР воды (в %)	Выведение креатинина (мкг/сутки)	Выведение альбумина (мг/сутки)	Выведение бета-2-микроглобулина (мг/сутки)
1.ТАГ с кризами (n=57)	71,1±6,8 (32-140)	98,6±0,16 (96,5-99,6)	7,9±0,67 (3,2-14,5)	9,3±4,8 (0,13-95)	0,65±0,19 (0,01-3,3)
2.ТАГ без кризов (n=51)	69,9±5,5 (27-140)	98,3±0,20 (95,1-99,4)	7,7±0,64 (4-17,5)	6,3±1,1 (0,07-26,4)	1,09±0,44 (0,02-12)
Δ%	+1,7	+0,3	+3,1	+32,2	-40,4
P ₁₋₂	>0,3	>0,3	>0,3	>0,1	>0,3
3.САГ с кризами (n=81)	72,6±5,5 (23-170)	98,5±0,15 (95,3-99,6)	7,4±0,47 (3,3-14,5)	9,4±2,1 (0,13-83,8)	1,18±0,36 (0,01-41,8)
4.САГ без кризов (n=67)	67,2±6,0 (5-140)	97,7±0,58 (81,4-99,5)	7,4±0,66 (1,6-16,5)	12,7±3,7 (0,13-95)	2,38±1,03 (0,013-20)
Δ%	+7,4	+0,8	0	-26	-50,4
P ₃₋₄	>0,3	>0,1	>0,5	>0,2	>0,3
5.АГ с кризами (n=138)	71,8±4,1 (23-170)	98,5±0,11 (95,3-99,6)	7,6±0,38 (3,2-14,5)	9,3±2,3 (0,13-95)	0,91±0,18 (0,01-41,8)
6.АГ без кризов (n=118)	68,5±3,8 (5-140)	98,0±0,26 (81,4-99,5)	7,5±0,43 (1,6-17,5)	9,5±1,6 (0,07-84)	1,73±0,49 (0,02-20)
Δ%	+4,6	+0,5	+1,7	-1,6	-47,4
P ₅₋₆	>0,3	>0,1	>0,5	>0,5	>0,1

ных ТАГ на 55,6% (p<0,001, достоверно), а у больных САГ – только на 10% (недостоверно), табл. 3.

По данным УЗИ, признаки хронического пиелонефрита достоверно чаще выявлялись у больных АГ с кризами: при САГ – на 20% (p<0,05), как и признаки нефросклероза одной из почек, при ТАГ – на 41,7% чаще у больных с кризами (p<0,003).

При применении статической сцинтиграфии признаки снижения накопления РФП в ЧЛС и полюсах почек достоверно чаще выявлялись у больных с кризами, в группе ТАГ на 38,9% (p<0,003), а в группе САГ – на 28,4% (p<0,02, табл. 3).

Сравнение данных ангиографического исследования в группах позволило установить, что только у больных САГ без кризов выявлялись такие поражения, как стенозы почечной артерии, ангиосклероз сосудов одной почки, девиация аорты и подвздошных артерий.

Только у больных с кризами выявлялись такие формы патологии почек и органов МВС, как мочеточниково-лоханочный рефлюкс, укорочение обеих фаз ренограммы, сморщивание одной из почек, дольчатые почки, фибромаскулярная дисплазия почечных артерий, компрессия почечной артерии ножками диафрагмы (табл. 3). Шесть из 9 форм такой патологии почек могут иметь, согласно данным литературы, генетическую природу.

Напротив, только у больных АГ без кризов мы выявили такие заболевания почки и ее мочевыводящей системы, как гидронефроз почки, стриктура мочеточника, обтурирующий конкремент в мочеточнике и такие поражения почечных артерий и инфраренального отдела аорты как стенозы почечных артерий, в т.ч. добавочной почечной артерии, девиацию аорты и подвздошных артерий. То есть для этой подгруппы были более характерны приобретенные заболевания почек, ее сосудов и органов МВС (табл.6).

Активность ренина в плазме периферической венозной крови была почти в 2 раза выше у больных без кризов как в подгруппах больных ТАГ, так и САГ, различие выраженное – на 47,2 и 38,7% (p>0,1 и p>0,2), но лишь с тенденцией к достоверности из за большого разброса индивидуальных данных.

Уровень экскреции с мочой циклического нуклеотида АМФ существенно и достоверно отличался в сравниваемых группах больных ТАГ: он был выше на 30,9% у больных с кризами (p<0,03, достоверно), а соотношение цАМФ/цГМФ было на 20,3% выше при кризах (p>0,1, недостоверно). У больных САГ с кризами, напротив, уровень суточной экскреции обоих нуклеотидов имел тенденцию к снижению на 18,4 и 12,2%, но различие не было статистически достоверным.

У больных с ГК мы выявили повышение суточного выведения гормона альдостерона с мочой в среднем на 20,1% (p>0,1) различие недостоверно). Базальный уровень в плазме крови этого минералокортикоида был в среднем достоверно выше в плазме крови у больных ТАГ с кризами – на 34,4%(p<0,03).

Признаки поражения надпочечников (увеличение и кистозная деформация) были выявлены только у больных с кризами, как при ТАГ, так и при САГ – всего в 8,2% случаях от числа обследованных.

Анализ различий в частоте поражений и дисфункций почек, их сосудов и органов МВС в выделенных нами группах больных АГ с частыми и редкими ГК позволил установить, что при частых ГК чаще обнаруживались признаки замедления сразу двух фаз ренограммы как одной – на 26,4% (p<0,05), так и двух почек – на 39,7% (p<0,01); реже выявлялись признаки неравномерности накопления РФП в ЧЛС и полюсах почек – на 24,4% (p < 0,05) и признаки уменьшения одной из почек по данным статической сцинтиграммы – на 21,7% (p<0,05).

Таблица 5

Показатели азото- и водовыделительной функции почек, суточной экскреции с мочой микропротеинов, альдостерона и циклических нуклеотидов и активность ренина в плазме крови в группах больных АГ с частыми и редкими кризами

Показатели	АГ с частыми кризами (ч)	АГ с редкими кризами (р)	Различие в %; рч-р
Клубочковая фильтрация			
1. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	66,7±5,5 (n=23)	76,4±6,0 (n=36)	-12,7% p>0,2
2. Канальцевая реабсорбция воды (в %)	98,6±0,13 (n=23)	98,5±0,17 (n=36)	+0,1% p>0,3
3. Выведение креатинина с мочой (мкг/сутки)	7,55±0,58 (n=23)	7,72±0,50 (n=36)	-2,2% p>0,3
Уровень гормонов и биологически активных веществ			
4. Альдостерон в плазме (пг/мл)	196±32 (n=25)	232±21 (n=45)	-15,5% p>0,1
5. Экскреция альдостерона с мочой (мкг/сутки)	13,3±2,8 (n=21)	14±1,2 (n=38)	-5% p>0,2
6. Экскреция бета-2-микроглобулина с мочой (мкг/сут.)	0,78±0,30 (n=20)	1,18±0,41 (n=39)	-33,5% p>0,3
7. Экскреция альбумина с мочой (мг/сутки)	6,8±1,6 (n=18)	10,7±3,3 (n=33)	-36,4% p>0,2
8. Активность ренина в плазме (нг АІ/мл в час)	0,92±0,57 (n=18)	0,64±0,13 (n=25)	+30,4% p>0,3
9. Экскреция цАМФ с мочой (пмоль/сут.)	1,41±0,15 (n=21)	1,52±0,15 (n=32)	-7,2% p>0,3
10. Экскреция цГМФ с мочой (пмоль/сут.)	1,59±0,45 (n=21)	1,07±0,20 (n=32)	+32,7% p>0,1
11. Соотношение цАМА/цГМФ	2,82±0,58 (n=21)	3,72±0,83 (n=32)	-24,2% p>0,2

Только в группе больных с редкими кризами выявлялись такие формы врожденной почечной патологии, как удвоение почек, подковообразная почка, поликистоз почек – всего 17,3% случаев. Напротив, такие формы патологии почек как мочекаменная болезнь (МКБ), сморщенная почка, застойные почки выявлялись только в группе больных с частыми кризами – всего 27,3% случаев.

Сравнение частоты выявленной патологии почек по данным различных инструментальных методов позволило нам отметить существенное различие в группах только по результатам УЗИ-диагностики. Патология чаще выявлялась у больных с редкими кризами – на 23,4% (p<0,05, достоверно).

У больных с частыми кризами был ниже уровень СКФ, на 12,7% (p>0,2, недостоверно), меньше уровень суточной экскреции микропротеинов: на 36,4% альбумина и на 33,5% бета-2-микроглобулина (недостоверно), выше уровень суточной экскреции цГМФ с мочой (на 32,7%, недостоверно) и активности ренина в плазме крови (на 30,4%, недостоверно).

Таким образом, формы поражений почек и нарушения их функций в группах больных АГ имели определенные отличия в зависимости от частоты развития ГК.

Обсуждение результатов

Согласно данным нашего исследования, почечные поражения имели существенное значение в развитии и прогрессировании хронической АГ как у больных с ГК, так и без кризов. Частота почечных поражений в группах больных АГ с кризами и без них существенно не различалась, составляя, по данным различных методов инструментальной диагностики, от 75 до 85,7% при АГ с ГК и от 62,5 до 93,3% при АГ без кризов. Однако характер выявленных поражений значительно различал-

ся. При кризовом течении АГ преобладали признаки поражения почек воспалительного и дегенеративного характера: хронического воспаления ЧЛС почек, хронического пиелонефрита одной и двух почек, нефросклероза одной из почек с локализацией в полюсах и чашечно-лоханочной системе.

В отличие от них, для больных АГ без ГК были более характерны вазоренальные поражения, в том числе со стенозированием почечных артерий, ангиосклерозом, изменением секреторной фазы ренограммы одной и двух почек, с уменьшением действующей паренхимы и со сморщиванием почек у части из них. Вазоренальные поражения сочетались с таким признаком активации РАС, как повышение активности ренина в плазме периферической крови и крови из почечных вен.

То обстоятельство, что 6 из 9 форм патологии почек, их сосудов и структур МВС, отличавшие больных ГК от больных без кризов, по нашим данным, позволяет предположить, что наличие вазоренального механизма не увеличивает риск развития ГК у больных с хронической первичной АГ.

Данные о характере нарушений водо- и азотовыделительной функции у больных АГ с патологией почек также не дают нам оснований считать их наличие достаточным условием для увеличения возможности возникновения ГК, поскольку их выраженность и частота были примерно сходными и при наличии ГК, и без них.

У больных с кризами частота их развития, возможно, находится в существенной зависимости от процесса утяжеления течения имеющихся почечных поражений. При частых кризах мы выявляли косвенные признаки активности патологического процесса в значительно большем проценте случаев – лейкоцит- и эритроцитурю, в сочетании с ухудшением пара-

Таблица 6

Виды патологии почек, выявленные при инструментальной диагностике только в группах больных с кризами и только в группах больных без кризов

Больные АГ с ГК (n=147)	Больные АГ без ГК (n=194)
1. Мочеточничково-лоханочный рефлюкс (рено., ДСП)	1. Гидронефроз почки (УЗИ)
2. Укорочение двух фаз ренограммы обеих почек (рено., ДСП)	2. Обструкция мочеточника конкрементом (экскр.)
3. Сморщенная почка (УЗИ)	3. Стриктура мочеточника (экскр.)
4. Дольчатая почка (ангио.)	4. Девиация аорты и подвздошных артерий (ангио.)
5. Фибромаскулярная дисплазия почечных артерий (ангио.)	5. Стеноз почечной артерии (ангио.)
6. Компрессия почечной артерии ножками диафрагмы (ангио.)	6. Стеноз добавочной почечной артерии (ангио.)
7. Сдавление почечной лоханки извне (экскр.)	7. Снижение перфузии двух почек (ДСП)
8. Дистопия двух почек (сцинти.)	8. Уменьшение одной почки (ДСП)
9. Птоз двух почек (сцинти.)	9. Замедление двух фаз одной или обеих почек (рено., ДСП)

Обозначения: рено – ренорадиография, сцинти – статическая сцинтиграфия, ДСП динамическая сцинтиграфия почек, УЗИ – ультразвуковая томография, экскр. – экскреторная урография; ангио. – рентгеноконтрастная ангиография.

метров поглотительно – выделительной функции почек и с тенденцией к повышению уровня активности ренина в плазме крови. Признаки патологии почек у больных с частыми ГК выявлялись, в основном, при оценке поглотительно-выделительной функции почек и внутриорганный кровотока, но не при изучении структуры почек и органов МВС (УЗИ-диагностика). Поэтому можно предполагать, что у них преобладают воспалительные изменения интерстиция, мелких сосудов, канальцевого аппарата почек.

У больных с кризами мы выявили целый ряд аномалий развития и дисфункций почек, которые упоминаются в литературе в связи с генетическими нарушениями [2]. Напротив, у больных с редкими ГК чаще выявлялись формы приобретенной патологии артерий почек и органов МВС.

Наши данные позволяют предполагать, что генетическая предрасположенность к развитию кризов может сочетаться с наличием передающихся по наследству или приобретаемых во внутриутробном периоде аномалий и дисфункций почек и органов МВС. Среди них – мочеточничково-лоханочный рефлюкс, а, следовательно, и обусловленный им риск развития рефлюкс-нефропатии и пиелонефрита [3], дистопия и нефроптоз обеих почек – виды врожденной патологии, резко повышающие возможность восходящего инфицирования мочевыводящей системы и развития пиелонефрита [2].

Выявленный нами вариант нарушения поглотительно-выделительной функции почек типа укорочения обеих фаз ренограммы (секреторной и экскреторной) может, по нашему мнению, быть признаком частичной гипоплазии обеих почек. В литературе приводятся данные о сочетании наследственной отягощенности по АГ со значительным уменьшением количества действующих нефронов почки [14]. При вариантах гипоплазии почки закономерно отмечается укорочение фаз ренограммы, в отличие от нефросклероза, при котором обе фазы чаще удлинены [5].

Еще одним из выявленных нами у больных с ГК вариантов гипоплазии почки может быть дольчатая почка. Мы предполагаем, что аномальное формирование корковых и медуллярных структур почки при этом приводит к изменению нормальной топографии внутрипочечных сосудов и уменьшению числа функционирующих нефронов.

С развитием ГК были связаны и два вида реноваскулярных генетических аномалий – фибромаскулярная дисплазия почечных артерий (ФМД) и компрессия почечной артерии ножками диафрагмы. Их связь с кризовым течением АГ не представляется до конца ясной, но можно предположить, что при ФМД генетически изменены не только структура эндотелия почечных сосудов, но и их внутрисосудистый адренорецепторный аппарат, а, следовательно, и реактивность к эндогенным медиаторам САС.

Высокая частота кризов у исследованных нами больных в большой степени была связана с остротой почечных поражений, наличием мочевого синдрома, изменением поглотительно-выделительной функции почек. Из этого мы делаем вывод, что при активном воспалении и повреждении почек кризы могут развиваться более часто, чем при формах поражения органа в исходе повреждения, в том числе приведших к уменьшению числа действующих структур почки, снижению их поглотительно-выделительной функции и уменьшению органа.

Таким образом, почечные поражения и дисфункции выявляются при комплексном клинико-инструментальном исследовании более чем у 2/3 больных первичной АГ с ГК, среди них преобладают хронические воспалительные поражения одной или двух почек с признаками нефросклероза в ЧЛС и полюсах почек. Менее характерны для них формы поражения со стенозированием почечных артерий, с изменением секреторных фаз ренограммы одной или двух почек, с признаками уменьшения элементов действующей паренхимы и с исходом в сморщивание почки, что сопровождается существенной тенденцией к повы-

шению АРП. Нарушения азото- и водовыделительной функции почек не являются факторами, непосредственно связанными с развитием ГК. Больные с частыми гипертоническими кризами существенно

отличаются от больных с редким их развитием по частоте выявления лейкоцит- и эритроцитурии и инструментальным признакам нарушения поглотительной-выделительной функции почек.

Литература

1. Голиков А.П. Гипертонические кризы. В кн. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней// Киев.-1985.-С.143-157.
2. Игнатова М.С. Наследственные и врожденные нефропатии. В кн. Нефрология /Под ред. И.Е.Тареевой.-М.-2000.-С.337-371.
3. Кухтевич А.В. Рефлюкс-нефропатия. В кн. Нефрология/Под ред. И.Е.Тареевой.-М.-2000.-С.407-412.
4. Кушаковский М.С. Клинико-патогенетические формы гипертонических кризов и неотложная помощь при них // Международные медицинские обзоры.-1994.-№5.-С.305-308.
5. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М.. Радиоизотопная ренография. В кн. Диагностика и лечение болезней почек.-М.ГЭОТАР-МЕД.-2002.-Гл.2.-С.55-58.
6. Мухин Н.А., Фомин В.В. Поражения почек при гипертонической болезни (гипертоническая нефропатия). В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред.акад.Е.И.Чазова, проф.И.Е.Чазовой.-М.Медиа Медика.-2005.-С.265-288.
7. Ратнер Н.А., Денисова Е.А., Смажнова Н.А. Гипертонические кризы. М.-1958.-133С.
8. Сметник В.П. Состояние нейро-эндокринной системы при физиологическом течении климактерического периода и при климактерическом синдроме. Климактерический синдром / Под ред.В.П.Сметник и др. М.-1988.-С.7-29.
9. Сучков В.В., Шлаин В.А., А.Д.Сизов. Особенности изменений системного и регионарного кровообращения в начальных стадиях артериальной гипертензии с точки зрения гемодинамического и энергетического сопряжения. В сб.Артериальная гипертензия / Под ред.И.К.Шхвацабая, Дж.Х.Лара. Сочи.-1978.-Москва.М.-1980.-С.110-123.
10. Чихладзе Н.М., Бронштейн М.Э., Казеев К.Н., Арабидзе Г.Г. Кризовое течение артериальной гипертензии у больных с первичным гиперальдостеронизмом // Кардиология.-1989.-№11.-С.95-99.
11. Шхвацабая И.К., Юренев А.П., Коздоба О.А. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Кардиология.-1986.-№1.-С.75-80.
12. Эрина Е.В., Некрасова А.А., Першакова Л.П. и соавт. Состояние гипоталамо-гипофизарных механизмов и ряда гуморальных систем при артериальной гипертензии, протекающей с кризами. В сб.Артериальная гипертензия / Под ред.И.К.Шхвацабая, Дж.Х.Лара. Сочи. 1978. Москва. М.-1980.-С.259-271.
13. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Management of hypertensive crisis: the scientific basis for treatment desions// Am. J.Hypertens.-2001.-V.14.-P.1154-1167.
14. Keller G., Zimmer G., Mall G. et al. Nephron number in patients with primary hypertension // N. Engl. J. Med.-2003.-N2.-P.101-108.
15. Lesson L.L. How mechanistically diagnose and correctly treat a hypertensive crisis // Am. J. Hypertens.-2002.-V.14(9).-P.837-854.
16. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension.-2003.-V.42.-P.1206-1252.

Abstract

To investigate the prevalence of renal dysfunction and disorders in I-III Stage primary arterial hypertension, AH (WHO classification, 1997), complicated with AH crises, 563 patients (189 men and 374 women aged 25-66 years) were examined. Control group included 619 patients (207 men and 412 women aged 31-66 years) with non-crisis Stage I-III AH. Instrumental examination included renoradiography, static and dynamic renal scintigraphy, ultrasound and computed renal and suprarenal tomography, excretory urography, and selective renal artery angiography, if necessary. Glomerular filtration rate was assessed by endogenous creatinine clearance, and microproteinuria – by urinary excretion of albumin and beta-2-microglobulin. Aldosterone and cyclic nucleotide excretion, plasma renin activity were measured by radio-immune methods. Renal dysfunction and disorders were diagnosed in two-thirds of the patients with crisis-characterized primary AH. Chronic mono- and bilateral inflammation and nephrosclerosis were the most prevalent disorders, followed by renal artery stenosis, disturbed renogram secretory phase, decreased functional parenchyma volume and terminal nephrosclerosis, accompanied by increased plasma renin activity. Nitro- and hydroexcretory renal functions were not directly linked to AH crisis development. Patients with frequent AH crises differed from participants with rare AH crises by such parameters as urinary white and red blood cell excretion, absorptive and excretory renal function.

Keywords: Arterial hypertension, crises, renal pathology.

Поступила 15/05-2007

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРИРОСТА ДИСПЕРСИИ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT И КОЛИЧЕСТВА ПОРАЖЕННЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Ромашенко О.В., Лебедева А.Ю., Федулаев Ю.Н., Гордеев И.Г., Клыков Л.Л., Волов Н.А.
Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме

У 125 больных ОИМ после проведения тромболитической терапии оценивали исходные показатели $dQTc$ и их прирост на фоне тредмил-теста. Полученные данные сопоставляли с количественным поражением коронарных артерий, наличием или отсутствием осложнений ОИМ и реперфузионного синдрома, наличием желудочковых нарушений ритма (выше 2-й градации по В. Lown). Максимальные значения $dQTc$ получены в подгруппах больных с осложненным течением ОИМ, сопровождающимся одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий. Максимальный прирост $dQTc$ отмечен в подгруппе больных с неосложненным течением ОИМ, сопровождающимся однососудистым поражением коронарного русла. Прямая корреляционная зависимость выявлена между степенью прироста $dQTc$, наличием реперфузионного синдрома и желудочковыми нарушениями сердечного ритма.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, осложнения, реперфузионный синдром, поражения коронарных артерий, аритмия, тромболитическая терапия, интервал QT, тредмил-тест.

Активное изучение дисперсии (вариабельности) скорректированного интервала QT ($DQTc$) в виде разницы между максимальными и минимальными значениями интервала QT в различных отведениях ЭКГ с поправкой на тахизависимый характер уменьшения R-R, отмеченное в течение последних лет, обусловлено диагностической и прогностической значимостью этого показателя, ассоциируемого с неомогенностью реполяризации миокарда, лежащей в основе возникновения самой распространенной причины внезапной смерти – желудочковых нарушений сердечного ритма [1,3,8,11]. Большинство исследователей утверждают, что прогрессирование клинических и инструментальных проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциированное с увеличением степени, протяженности и особенностями локализации коронарного атеросклероза, прямо пропорционально связано с увеличением $DQTc$ [2,7,12]. Особое значение $DQTc$ приобретает у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в силу большей электрической неомогенности миокарда (различное значение электрической составляющей зон некроза, повреждения, ишемии и неповрежденного миокарда), чем при хронических формах ИБС, а также особенностей течения и лечения острого периода инфаркта миокарда [6,14]. В связи с этим, целью нашей работы была оценка $DQTc$ у больных с различными особенностями течения ОИМ и ее взаимосвязь с количеством пораженных коронарных артерий.

Материал и методы

Обследовано 125 больных ОИМ в возрасте от 36 до 78 лет (средний возраст – $58,6 \pm 4,4$ года), из них 94 мужчины и 31 женщина, которым проводилась тромболитическая терапия. В исследование не

включали пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии, мерцательной аритмией, предсердно-желудочковыми блокадами II-III степени, внутрисердечными блокадами, имплантированным искусственным водителем ритма, электролитными нарушениями и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, способной повлиять на исход заболевания. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от количества пораженных артерий, а внутри групп выделены по 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия осложнений в ранние сроки ОИМ в виде сердечной недостаточности II-IV ФК по Killip, аневризмы левого желудочка, ранней постинфарктной стенокардии, рецидива инфаркта миокарда, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, желудочковой экстрасистолией выше 3 градации по В. Lown. Первую группу составили 39 пациентов с поражением одной коронарной артерии, из них осложненное течение ОИМ отмечалось у 20-ти пациентов, неосложненное – у 19-ти; 2-ю группу составили 42 пациента с двухсосудистым поражением, из них осложненное течение ОИМ отмечалось у 19-ти пациентов, неосложненное – у 23-х; 3-ю группу составили 44 пациента с трехсосудистым поражением, из них осложненное течение ОИМ отмечалось у 21-го пациента, неосложненное – у 23-х. Внутри каждой подгруппы проводили оценку показателей в зависимости от наличия или отсутствия реперфузии, а также локализации ОИМ. В качестве критериев достижения реперфузии рассматривали: снижение сегмента ST к изолинии на 50% от исходного уровня через 90 минут от начала тромболизиса, формирование отрицательного зубца T; быстрая динамика кардиоспецифических ферментов в течение 12 часов от начала болевого синдрома. Среди пациентов с однососу-

Таблица 1

Результаты соотношения количества пораженных артерий и дисперсии скорректированного интервала QT

Показатель	Стеноз 1-ой коронарной артерии (более 50%) n=39		Стеноз 2-х коронарных артерий (более 50%) n=42		Стеноз 3-х коронарных артерий (более 50%) n=44	
	ОИМ осл. n=20	ОИМ неосл. n=19	ОИМ осл. n=19	ОИМ неосл. n=23	ОИМ осл. n=21	ОИМ неосл. n=23
DQTс исх., мс	66,7±5,5	37,3±4,9*	58,6±5,7	41,4±3,9*	43,5±2,8	49,0±8,7
DQTс нагр., мс	103,0±5,4	97,3±1,3	82,6±4,9	80,3±5,1	54,0±4,3	62,5±8,8
DQTс СМЭКГ., мс	96,2±6,1	91,4±5,8	78,3±5,1	74,2±4,7	60,4±5,2	59,4±5,7
Прирост DQTс,%	54,4	160,8	40,9	95,4	24,1	27,6

Примечание: *-p<0,001.

дистым поражением и осложненным течением ОИМ реперфузия достигнута у 9 пациентов, с неосложненным течением – у 14 пациентов. Среди пациентов с двухсосудистым поражением и осложненным течением ОИМ реперфузия достигнута у 7 пациентов, с неосложненным течением – у 11 пациентов. Среди пациентов с трехсосудистым поражением и осложненным течением ОИМ реперфузия достигнута у 6 пациентов, с неосложненным течением – у 10 пациентов. Количество пациентов с передней и нижней локализацией ОИМ, постинфарктным кардиосклерозом, гипертонической болезнью и сахарным диабетом II типа в обеих группах больных достоверно не различалось.

Всем пациентам проводили тредмил-тест по модифицированному протоколу Bruce на 10-е сутки ОИМ на ЭКГ-нагрузочном комплексе MARQUETTE HELIGE GmbH (Германия) до достижения традиционных критериев прекращения пробы и/или получения критериев положительной пробы, но не превышающих скорости движения полотна дорожки 2,7 км/час, угла наклона дорожки – 5°, общей продолжительности нагрузки – 9 мин., уровня нагрузки – 5,4 МЕТ. При этом проводили: оценку исходной дисперсии интервала QT, мс (dQT, мс) как разницу между максимальным и минимальным значениями интервала QT в 12 отведениях ЭКГ; оценку дисперсии (вариабельности) скорректированного значения интервала QT в ходе нагрузки (dQTс, мс), рассчитанной как разница QTс max. и QTс min. по формуле: $QTс = K \cdot \sqrt{RR}$ (с поправкой на среднестатистическое отношение длительности электрической систолы сердца к длительности сердечного цикла), где K=0,37 для детей и мужчин, а K=0,40 – для женщин; RR – расстояние между соседними зубцами R, сек.; прирост dQT, % [10]. На 7-е – 9-е сутки ОИМ проводили суточное мониторирование электрокардиограммы по Н.Холтеру (СМ ЭКГ) с помощью 3-х канального мониторного кардиокомплекса «Кама» и оригинальной программы «DiaCard», версия 2,0 (ЦНИИ «Комета», ОАО «Медиком», г.Москва) с оценкой традиционных критериев нарушения реполяризации желудочков, коли-

чества пациентов с желудочковыми нарушениями ритма 2-й и выше градаций желудочковых экстрасистол по V.Lowp и оценки dQTс, мс в суточном массиве. Коронароангиографию (КАГ) проводили всем пациентам по стандартной методике (M. Jadcins, 1967) с оценкой количества коронарных артерий, имеющих диагностически значимый стеноз (более 50% просвета артерии) в проксимальных и срединных сегментах.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Биостатистика 4.03». Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ($M \pm m$), а качественные – в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными показателями оценивали, используя T-критерий Mann – Whitney. Статистическая достоверность считалась доказанной при p<0,05. Взаимное сопоставление показателей с различными единицами измерения проводили по критериям многофакторного ковариационного анализа со ступенчатым включением и исключением крайних значений, достоверность которых была значима по соотношению единица/процент свыше 25% [4,5].

Результаты

При отсутствии достоверных различий между группами и внутри групп по критериям количества пораженных артерий, а также осложненного и неосложненного течения ОИМ, обращает на себя внимание, что реперфузия у пациентов с однососудистым поражением была достигнута в 45% случаев при осложненном течении ОИМ и в 73,7% случаев – при неосложненном. У больных с двухсосудистым поражением реперфузионные проявления получены в 36,8% случаев осложненного течения ОИМ и в 47,8% случаев неосложненного течения ОИМ. У больных с трехсосудистым поражением реперфузия отмечена в 28,6% случаев осложненного течения ОИМ и в 43,5% случаев неосложненного течения ОИМ.

Из таблицы 1, в которой представлены результаты соотношения количества пораженных артерий и

dQTc, оцененной в покое, при нагрузке (по данным тредмил-теста), а также СМ ЭКГ видно, что в группе больных с однососудистым поражением коронарных артерий показатель исходной DQTc у пациентов с осложненным течением ОИМ с высокой степенью достоверности превышал аналогичный показатель подгруппы с неосложненным течением ОИМ на 78,8% ($p < 0,001$). В группе больных с двухсосудистым поражением исходная DQTc у пациентов с осложненным течением ОИМ также с высокой степенью достоверности превышала этот показатель подгруппы с неосложненным течением ОИМ на 41,5% ($p < 0,001$). У больных с трехсосудистым поражением коронарных артерий достоверного различия между подгруппами с осложненным и неосложненным течением ОИМ получено не было ($p > 0,1$).

При сопоставлении показателей исходной DQTc у больных с осложненным течением ОИМ обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й и 2-й группах этот показатель достоверно не различался; во 2-й группе этот показатель достоверно превышал на 25,8% показатель 3-й группы ($p < 0,05$); в 1-й группе он достоверно превышал показатель 3-й группы на 34,8% ($p < 0,001$). При сравнении показателя исходной DQTc у больных с неосложненным течением ОИМ достоверного различия по критерию количества пораженных коронарных артерий не получено.

На фоне проведения ЭКГ-нагрузочного теста во всех подгруппах больных был получен достоверный прирост DQTc, при этом его значение в подгруппах пациентов с неосложненным течением ОИМ было большим, по сравнению с подгруппами пациентов, у которых течение ОИМ сопровождалось осложнениями. Математическая значимость прироста DQTc преобладала в группе больных с однососудистым поражением над группами больных с двух- и трехсосудистым поражением коронарных артерий. При сопоставлении DQTc внутри групп на фоне максимальной нагрузки достоверного различия не было выявлено.

Сравнивая показатели DQTc, полученные на фоне максимальной нагрузки при проведении тредмил-теста и при проведении СМ ЭКГ отмечено отсутствие достоверного различия этого показателя внутри подгрупп больных в зависимости от методики и условий регистрации ЭКГ. При этом отмечалась тенденция к большим значениям DQTc при проведении тредмил-теста, в отличие от результатов суточной регистрации ЭКГ.

При сопоставлении показателя DQTc по результатам суточного массива ЭКГ отмечено, что достоверного различия последнего между подгруппами больных внутри групп пациентов не было получено. При этом у больных с осложненным течением ОИМ обращает на себя внимание то, что DQTc у пациен-

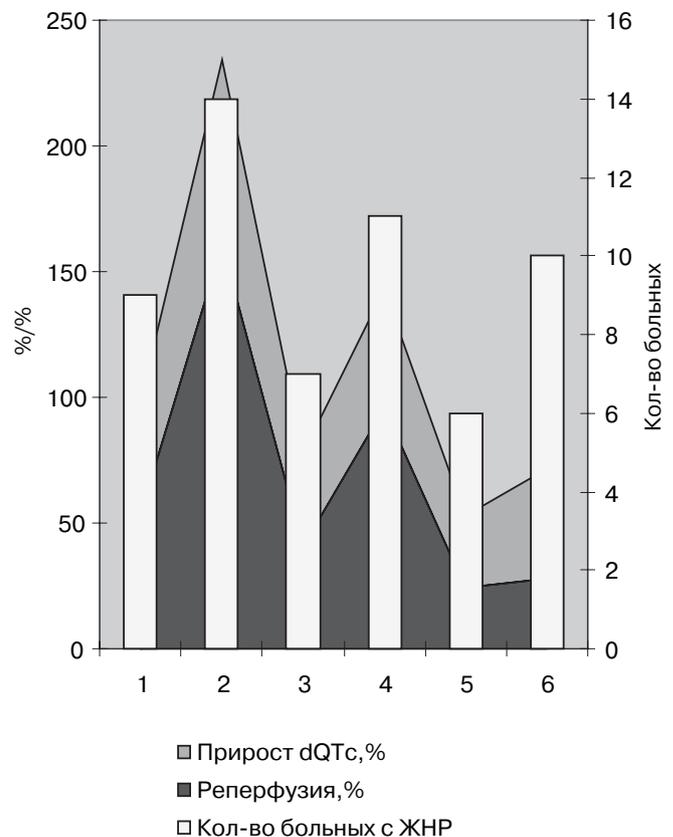


Рис. 1. Соотношение прироста dQTc, наличия реперфузии и количества больных с желудочковыми нарушениями ритма

тов с однососудистым поражением достоверно превышала аналогичный показатель больных с двух- и трехсосудистым поражением соответственно на 18,7% ($p < 0,05$) и 37,3% ($p < 0,001$); у больных с двухсосудистым поражением DQTc достоверно превышала этот показатель подгруппы пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий на 12,9% ($p < 0,05$). В подгруппах пациентов с неосложненным течением ОИМ DQTc также преобладала у пациентов с однососудистым поражением и достоверно превышала этот показатель подгрупп пациентов с двух- и трехсосудистым поражением коронарных артерий соответственно на 18,9% ($p < 0,05$) и 35,1% ($p < 0,001$); DQTc у больных с двухсосудистым поражением достоверно превышала аналогичный показатель пациентов с трехсосудистым поражением на 19,9% ($p < 0,05$).

Из всех полученных данных, использованных в многофакторном ковариационном анализе, достоверная взаимосвязь в подгруппах обнаружена между тремя показателями: прирост dQTc, %; процент количества больных с реперфузией в подгруппе; количество больных с желудочковыми нарушениями ритма выше 2-й градации по В. Lown (рис. 1).

Обсуждение

Наличие и увеличение dQTc, по мнению большинства исследователей, сопряжено со степенью увеличения коронарного атеросклероза от отсутствия dQTc у пациентов с интактными коронарными артериями до максимальных значений dQTc у больных со стенозом ствола левой коронарной артерии. Прослеживается также прямая пропорциональная зависимость между dQTc и степенью опасности желудочковых нарушений сердечного ритма [1,2,3,7,8,11]. При этом dQTc, выявленная на максимальных значениях ЧСС (стресс-тест и СМ ЭКГ), была достоверно большей, чем dQTc, выявленная на ЭКГ покоя. Однако, эти данные в большей степени характерны для больных со стабильным хроническим течением ИБС [2,7,12].

Электрическая негетомогенность миокарда, лежащая в основе увеличения dQTc у больных ОИМ, безусловно, более выражена, чем у пациентов со стабильным течением ИБС, в силу большей мозаичности электрической составляющей зон некроза, повреждения, ишемии, неизмененного миокарда [8,13,14]. По мнению некоторых авторов, течение ОИМ, осложненное выраженным нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка, большей степенью сердечной недостаточности, достоверно увеличивает dQT [9,14]. Другие же авторы не выявили достоверной зависимости между увеличением dQTc и осложненным течением ОИМ [13]. В нашей работе, при оценке dQTc в покое, выявлено, что при осложненном течении ОИМ у больных с однососудистым поражением коронарных артерий имело место максимальное значение этого показателя, которое на 78,8% превышало аналогичный показатель подгруппы больных с неосложненным течением ОИМ. Аналогичная закономерность прослеживалась у пациентов с двухсосудистым поражением коронарных артерий, в отличие от пациентов с трехсосудистым поражением, где не было выявлено достоверного различия между подгруппами. Подтверждая многочисленные данные о более высокой чувствительности и специфичности ЧСС-зависимого увеличения dQTc, в нашей работе также во всех подгруппах больных получен достоверный прирост

этого показателя при проведении стресс-теста [2,8,11]. При этом структура прироста, в основном, определялась большой исходной разницей dQTc, поскольку достоверного различия изучаемого показателя на фоне нагрузки между подгруппами не отмечалось. В отличие от ранее полученных данных [13], в нашей работе показатель dQTc уменьшался по мере увеличения количества пораженных коронарных артерий, что не может быть объяснено особенностями глубины, распространенности и локализации ОИМ, поскольку группы больных по этим критериям между собой достоверно не различались. По – видимому, вариабельность QT определяется не только наличием зон с различной электрической составляющей, но и суммарной электрической составляющей каждой из этих зон в зависимости от соотношения массы нормального, ишемизированного, поврежденного, некротизированного миокарда. Из всего спектра изучаемых показателей достоверная взаимосвязь между группами прослеживается по показателям прироста dQTc, наличию реперфузии и диагностически значимых желудочковых нарушений ритма, что подтверждает в условиях ОИМ причинно-следственные связи между реперфузией и желудочковыми нарушениями ритма, а связанную с ними dQTc позволяет расценивать в качестве достоверного диагностического критерия, в основном, по результатам ее прироста в условиях «покой/нагрузка».

Выводы

1. При оценке dQTc в покое отмечаются максимальные значения этого показателя в подгруппах больных с осложненным течением ОИМ, сочетающимся с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий.

2. Максимальный прирост dQTc на фоне проведения ЭКГ-нагрузочного теста отмечен в подгруппе с неосложненным течением ОИМ, сочетающимся с однососудистым поражением коронарного русла.

3. Из всего спектра изучаемых показателей прямая корреляционная зависимость выявлена между наличием реперфузионного синдрома, количеством желудочковых нарушений сердечного ритма (выше 2-й градации по В. Lown) и увеличением прироста dQTc.

Литература

1. Бутаева Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. и др. Врожденный и приобретенный синдром удлиненного интервала QT. С-Пб. 2002, С.48.
2. Васильева Е.Ю., Артамонов В.Г., Карпман М.Л. и др. Динамика дисперсии скорректированного интервала QT при стресс-тесте и ее диагностическое значение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003, №1. С.75-79.
3. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества // Москва. Медпрактика. 2003, С.148.
4. Колемаев В.А., Староверов О.В., Турундаевский В.Б. Теория вероятностей и математическая статистика. Москва, 1991. С.317-320.
5. Колмагоров С.В. Теория и практика ковариационного анализа. Изд-во МГУ. Москва, 1995. С. 43-47.
6. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич А.Э. и др. Динамика дисперсии QT при остром инфаркте миокарда и ее прогностическое значение // Кардиология, 1998, №7 С.43-46.
7. Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. и др. О взаимосвязи дисперсии интервала QT, продолжительности ишемии миокарда и степени выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с безболевыми эпизодами ишемии миокарда // Российский кардиологический журнал, 2006, №5 С.29-34.

8. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения QT интервала. Методические рекомендации. Москва, 2001, С.28.
9. Barr C.S., Naas A., Freeman M. et al. QT dispersion and sudden unexpected death chronic heart failure // Lancet. 1994; 343:327-329
10. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // Heart. 1920, Vol.7, P.353-370
11. Da Costa A., Chalvidan T., Belounas A. et al. Predictive factors of ventricular fibrillation on triggered by pause dependent torsade de pointes associated with acquitted QT interval: role QT dispersion and ventricular fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2000, Vol. 11, №9. P.990-997.
12. Demir A.D., Senen K., Balbay Y. et al. Effect of atrial pacing on QT dispersion in patients with coronary artery disease without angina pectoris and ST segment depression // Angiology. 2001. Vol.52, №6. P.393-398.
13. Samura A., Nagase K., Mikuriya Y. et al. Relation of QT dispersion to infarct size and left ventricular wall motion in anterior wall acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 1999 May 15;83(10): 1423-1426.
14. Spargias K.S., Lindsay S.J., Kowar G.I. et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure // Eur. Heart J. 1999. Aug.20 (16): 1158-1165.

Abstract

In 125 thrombolysed patients with acute myocardial infarction (AMI), baseline dQTc parameters and their dynamics in treadmill test were assessed. The data analyzed with comparison to the number of affected coronary arteries, AMI complications, ventricular arrhythmias (Class 2+ by B. Lown). Maximal dQTc was observed in patients with complicated AMI and one- or two-vessel coronary pathology. Maximal dQTc increase was registered in participants with non-complicated AMI and one-vessel coronary pathology. There was a direct correlation between dQTc increase, reperfusion syndrome, and ventricular arrhythmias.

Keywords: Acute myocardial infarction, complications, reperfusion syndrome, coronary pathology, arrhythmia, thrombolysis, QT interval, treadmill test.

Поступила 21/12-2006

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С УЗЛОВЫМ ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ

Зязикова Т.Х., Назарочкин Ю.В., Панова Т.Н.

Астраханская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики

Резюме

Исследовано состояние биоэлектрической функции сердца (БЭФС) у 224 женщин с различными морфологическими вариантами узлового эутиреоидного зоба (УЭЗ); у 42 женщин контрольной группы изучали БЭФС путем анализа стандартной ЭКГ. При УЭЗ, независимо от его морфологического строения, достоверно уменьшена частота сердечных сокращений, увеличены длительность зубцов и интервалов при тенденции к снижению амплитуд зубцов ЭКГ. В 92,9% случаев выявлены нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации; в 40,5% случаев наблюдались сочетанные нарушения.

Нарушения БЭФС могут быть связаны с минимальной тиреоидной недостаточностью на уровне периферического действия гормонов, так как уровень ТТГ у больных УЭЗ (3,1 мкМЕ/л) приближен к верхней границе нормы.

Ключевые слова: узловой эутиреоидный зоб, биоэлектрическая функция сердца, женщины.

Существенное место в структуре эндокринной патологии занимает узловой (или многоузловой) зоб. При пальпации щитовидной железы (ЩЖ) он выявляется у 4-7%, при ультразвуковом исследовании — у 50% взрослого населения [1,2]. Термин «узловой эутиреоидный зоб» (УЭЗ) объединяет все очаговые образования ЩЖ, сопровождающиеся эутиреоидным состоянием. Морфологически УЭЗ может быть представлен узловым коллоидным зобом (УКЗ), солитарной кистой (СК), фолликулярной аденомой (ФА), гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с формированием ложных узлов или раком ЩЖ.

Известно, что клинически выраженные формы дисфункции ЩЖ сопровождаются изменениями состояния биоэлектрической функции сердца (БЭФС), тогда как вопрос о влиянии эутиреоидной гиперплазии ЩЖ, в частности ее узловых форм, на состояние БЭФС остается недостаточно изученным.

Цель исследования: оценка состояния биоэлектрической функции сердца у женщин с различными морфологическими формами УЭЗ.

Материал и методы

В исследование включены 224 женщины с различными формами УЭЗ (средний возраст — $30,8 \pm 7,1$ года). Контрольную группу составили 42 практически здоровые женщины (средний возраст — $29,3 \pm 8,1$ года).

Обследование включало в себя физикальный осмотр, сбор анамнеза, пальпацию и УЗИ щитовидной железы с определением объема и экоструктуры, определение уровня ТТГ, общего Т4 (Т4), антител к тиропероксидазе (при подозрении на АИТ), тонкоигольную пункционную аспирационную биопсию (ТПАБ) с использованием ультразвука с последующим цитологическим исследованием пунктата.

У 162 больных, подвергшихся оперативному вмешательству, проводилось гистоморфологическое исследование удаленных препаратов щитовидной железы. В исследование не включались больные, принимавшие тиреоидные гормоны, йодсодержащие препараты, имевшие признаки компрессионного синдрома (больные с объемом узла ЩЖ более 5 см³). Распределение больных по морфологической структуре узловых образований щитовидной железы на основании данных цитологического и гистологического исследований представлено в таблице.

УЗИ щитовидной железы проводили с помощью ультразвукового сканнера «Aloka SSD 500» с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J.Brunn (1981). Определение ТТГ и Т4 выполняли методом иммуноферментного анализа.

Регистрацию ЭКГ проводили на аппарате «Аксон — 2» (V=50 мм/сек, стандартное усиление — 1 мВ/см). Для оценки биоэлектрической функции сердца кроме стандартных параметров ЭКГ вычисляли частотные и амплитудные показатели зубцов в II, aVF, V3, V4, V5, V6 отведениях. Анализ параметров в экстрасистолическом комплексе, перед ним и после него не проводился.

Для статистической обработки использовались методы вариационной статистики с расчетом средних величин (программы Microsoft Excel 2002, Biostatistica — версия 4.03, 1998). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ электрокардиограмм больных различными формами УЭЗ выявил как изменения частотных — амплитудных параметров, так и нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации.

Таблица

Распределение больных по морфологической структуре узловых образований щитовидной железы и уровню ТТГ

Показатели	Группы больных УЭЗ					УЭЗ (общая группа)	Контроль
	КЗ	аденома	киста	АИТ	рак		
Число больных	n=93 (41,5%)	n=64 (28,6%)	n=32 (14,3%)	n=18 (8%)	n=17 (7,6%)	n=224 (100%)	n=42 (100%)
Цитологический диагноз	93 (41,5%)	64 (28,6%)	32 (14,3%)	18 (8%)	17 (7,6%)	n=224 (100%)	
Гистологический диагноз	49 (52,7%)	64 (100%)	19 (59,4%)	13 (72,2%)	17 (100%)	162 (72,3%)	
ТТГ(мкМЕ/л), (M ± σ)	3,1±0,3	2,9±0,2	3,3±0,3	3,2±0,2	3,0±0,1	3,1±0,3	2,1±0,1

Частота сердечных сокращений в общей группе больных УЭЗ, независимо от его структуры, была достоверно ниже, чем в группе контроля ($67,66 \pm 7,69$ и $73,83 \pm 6,6$ уд/мин соответственно; $p < 0,001$).

При изучении длительности зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT выявлено достоверное увеличение ($p < 0,001$) данных показателей в общей группе больных УЭЗ по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий по изученным показателям между различными морфологическими вариантами УЭЗ не обнаружено.

Амплитуда зубца Р у больных УЭЗ статистически достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе ($p > 0,05$), но была выявлена тенденция к снижению данного показателя на $14,3 \pm 3,8\%$ во всех изучаемых отведениях (II, aVF, V3-6). При изучении амплитуд зубцов Q и S были выявлены разнонаправленные изменения, не имеющие достоверных различий с контрольной группой.

Амплитуда зубца R, так же, как и амплитуда зубца Р, при УЭЗ имела тенденцию к снижению ($p > 0,05$) на $15,1 \pm 5,4\%$ в сравнении с группой контроля. Примечательно, что отсутствовала закономерная тенденция к снижению амплитуды зубца R в левых грудных отведениях (от V₄ к V₅) во всех морфологических группах УЭЗ, в отличие от группы контроля, где это правило сохранялось.

Исследование амплитуды зубца Т выявило у 68,3 % больных УЭЗ ее достоверное снижение на $24,2 \pm 4\%$ ($p < 0,02$) в большинстве изучаемых отведений.

У 92,9% больных УЭЗ выявлены различные нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации; у 40,5% из них наблюдались сочетанные нарушения.

В контрольной группе нарушения БЭФС наблюдались всего в 21,4% случаев; сочетанных нарушений не выявлено.

Необходимо отметить, что при УЭЗ несколько чаще встречались нарушения ритма (59,7%), нежели нарушения проводимости (46,7%), однако в группе АИТ частота нарушений проводимости зна-

чительно преобладала над частотой нарушений ритма.

В контрольной группе частота нарушений ритма и проводимости незначительно различались (6,6% и 4,4% соответственно).

Анализ структуры и частоты нарушений БЭФС у больных УЭЗ позволил выявить, что наиболее часто при данной патологии наблюдались нарушения реполяризации в виде значительного уплощения или инверсии зубца Т (35,6%), нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде деформации комплекса QRS и наличия зазубрин на зубцах R и S в I, II, V₅₋₆ отведениях (23,6%), а также синусовая брадикардия (21,7%). С меньшей частотой при УЭЗ были выявлены суправентрикулярная экстрасистолия и неполная блокада правой ножки пучка Гиса - по 16,4% , а также синусовая аритмия (13,5%).

Важно отметить, что при УЭЗ синусовая тахикардия наблюдалась значительно реже (8,2%), чем синусовая брадикардия. Наименее характерным для УЭЗ был синдром ранней реполяризации желудочков – его частота составила всего 1,9% .

При сравнении с группой больных УЭЗ, в контрольной группе выявлена значительно меньшая частота нарушений БЭФС. Так, в контрольной группе наблюдались нарушения процессов реполяризации и внутрижелудочковой проводимости в 6,6% и 4,4% случаев соответственно; в единичных случаях отмечались синусовая аритмия, суправентрикулярная экстрасистолия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков (по 2,2%).

Таким образом, нами установлено, что разнообразные нарушения биоэлектрической функции сердца встречаются не только у больных с явными нарушениями гормональной функции щитовидной железы, но и при узловом эутиреоидном зобе. Возможно, что зарегистрированные нарушения связаны с минимальной тиреоидной недостаточностью на уровне периферического действия гормонов, так как уровень ТТГ, выявленный в общей группе больных УЭЗ ($3,1$ мкМЕ/л), приближен к верхней границе нормы. Данные современных исследований свидетельствуют, что

тиреоидные гормоны являются прежде всего активными регуляторами жизнедеятельности миокарда на уровне генома клетки: управляют экспрессией генов миокарда, влияют на синтез сократительных белков, рост и обновление кардиомиоцитов и их органелл. Знание этих особенностей позволяет по-новому взглянуть на роль УЭЗ в ремоделировании миокардиального энергетического метаболизма и связанными с ним нарушениями БЭФС.

Литература

1. Герасимов Г.А., Трошина Е.А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе // Проблемы эндокринологии. - 1998. - Том 44, №5. - С.35-41.
2. Hegedus L. Thyroid ultrasound // Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. - 2001. - Vol.30. - P.339-360.

Abstract

Bioelectrical heart function (BEHF) was assessed in 224 women with various morphological variants of euthyroid nodules (ETN). In control group (n=42), BEHF was studied by standard ECG analysis. In all ETN variants, heart rate and ECG wave amplitude were significantly reduced, and ECG wave and interval duration were significantly increased. In 92,9% of the cases, cardiac arrhythmias, blockades, repolarization disturbances were observed; combined disturbance rate was as high as 40,5%.

BEHF disturbances might be explained by mild peripheral hypothyrosis, as TTG level in ETN (3,1 mKIE/l) was close to upper norm limit.

Keywords: Euthyroid nodules, bioelectrical heart function, women.

Выводы

1. У женщин с УЭЗ, независимо от его морфологического строения, достоверно увеличена длительность зубцов и интервалов ЭКГ, имеет место тенденция к снижению амплитуд зубцов ЭКГ; частота сердечных сокращений достоверно ниже, чем в группе контроля.

2. У подавляющего большинства женщин с УЭЗ имеются нарушения ритма, проводимости, процессов реполяризации, а у 40,5% из них наблюдаются различные сочетания этих нарушений.

Поступила 30/01-2007

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЙ АНТИТЕЛ К CHLAMYDIA PNEUMONIAE И ОСТРОФАЗОВЫХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Пищухина А.М., Дедов А.В., Панова Т.Н.

Астраханская государственная медицинская академия

Резюме

Работа предпринята с целью установить клинико-диагностическое значение определений антител к Chlamydia pneumoniae (АТСП) классов Ig A, G, M и острофазовых белков сыворотки крови при ОКС. У 91 больного ОКС в возрасте от 35 до 70 лет (в среднем $54,74 \pm 0,89$ лет), находившихся на стационарном лечении, исследовали динамику специфических АТСП IgM, IgA, IgG и острофазовых показателей С-реактивного протеина (СРП) и фибриногена (Ф) сыворотки крови на 1-й, 14-й и 27-й дни заболевания. Больные были поделены на 2 группы: с подъемом сегмента ST (ОКС_ST1) и без подъема сегмента ST (ОКС_ST0). Специфические АТСП определяли методом иммуноферментного анализа с тест-системами SeroCP™ IgG, IgA, IgM ELISA фирмы «Savyon» (Израиль) с оценкой концентрации в единицах оптической плотности (е.о.п.).

У больных группы ОКС_ST1 обнаружено повышение титров АТСП - IgM, СРП (5,6 мг/л) и Ф (4,7г/л), более тяжелое течение заболевания с исходом в ИМ в 100% случаев, чаще встречались осложнения. У больных группы ОКС_ST0 признаков активной хламидийной инфекции не выявлено, повышение СРП (2,5мг/л) и Ф (3,7г/л) было менее значительным, исход в ИМ составлял около 50%.

Определение АТСП и острофазовых белков СРП, Ф у больных ОКС позволяет проводить его дифференциальную диагностику, прогнозировать развитие осложнений и исходов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, антитела к Chlamydia pneumoniae, С-реактивный протеин, фибриноген.

Одним из важнейших звеньев патогенеза атеросклероза, а, следовательно, ИБС, является хроническое, вялотекущее воспаление сосудистой стенки [7]. Воспалительная реакция может способствовать возникновению надрывов и эрозий на поверхности атеросклеротической бляшки с развитием острых коронарных синдромов (ОКС). [8]. В связи с этим активно обсуждается связь сердечно-сосудистых заболеваний с хроническими инфекциями. Chlamydia pneumoniae (CP) – наиболее вероятный кандидат на роль пускового механизма дестабилизации бляшки, происходящего при острых коронарных синдромах. Участие хламидийной инфекции в атерогенезе является гипотезой, которая может изменить сам подход к лечению ИБС [3, 2, 4]. Наше внимание привлек ОКС – форма ИБС, представляющая собой важную проблему здравоохранения в большинстве развитых стран мира и являющаяся причиной большого числа госпитализаций, в том числе с летальным исходом [1, 5, 6].

Целью настоящего исследования было установить клинико-диагностическое значение определений антител к Chlamydia pneumoniae (АТСП) классов IgM, A, G и острофазовых белков сыворотки крови при ОКС.

Материал и методы

Специфические АТСП – IgM, IgA, IgG – определялись в крови у 91 мужчины с ОКС в возрасте от 35 до 70 лет, в среднем – $54,74 \pm 0,89$ лет, находившихся на стационарном лечении в 1-м кардиологическом отделении НПМК “Экологическая медицина” и кардиологическом отделении ГКБ №3 г. Астрахани. Все больные были обследованы согласно соответствующим стандартам и поделены на 2 подгруппы ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС_ST1) и без (ОКС_ST0).

Забор крови производили в динамике на 1-й, 14-й и 27-й дни заболевания. В качестве контроля использовали кровь от 50 доноров- мужчин в возрасте 30 - 56 лет.

Определение специфических АТСП проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем SeroCP™ IgG, IgA, IgM ELISA фирмы «Savyon» (Израиль), с оценкой концентрации в единицах оптической плотности (е.о.п.).

Результаты

На рис. 1 представлены данные определения АТСП. Видно, что различия между донорами и больными ОКС по уровню IgM практически отсутствовали ($0,24 \pm 0,02$ е.о.п. и $0,23 \pm 0,02$ е.о.п., $p > 0,2$), тогда как в

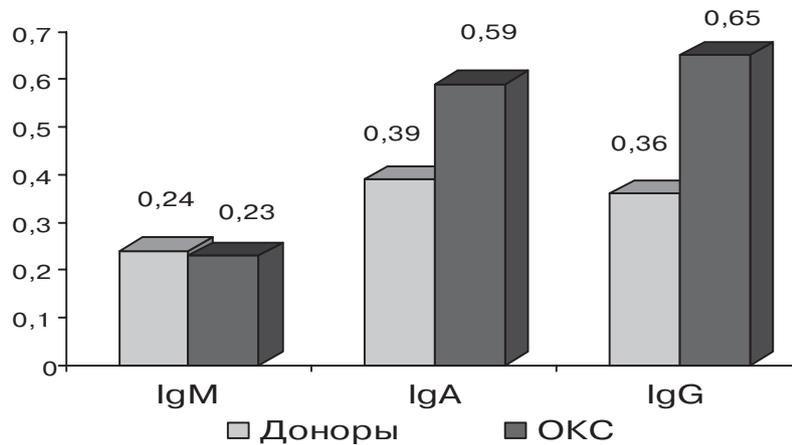


Рис. 1. Уровни антител к *Chlamydia pneumoniae* (АТСП) у больных ОКС и здоровых доноров (е.о.п.)

отношении IgA и IgG они были высоко достоверными: $0,59 \pm 0,06$ е.о.п. и $0,39 \pm 0,03$ е.о.п. ($p < 0,05$); $0,65 \pm 0,10$ е.о.п. и $0,36 \pm 0,02$ е.о.п., ($p < 0,05$) соответственно. Донорские показатели соответствуют низким титрам АТСП, поэтому доноров можно отнести к группе «серонегативных» лиц. По-видимому, у большинства больных ОКС не было активной хламидийной инфекции (нормальный IgM), однако имелись признаки перенесенной инфекции СР. На это указывают высокие титры АТСП IgG, которые, как известно, персистируют в течение долгого времени и понижаются очень медленно. По этому показателю большая часть больных ОКС – «серопозитивные». Персистирующие уровни АТСП IgA обычно рассматриваются как сигнал хронической инфекции, что, по-видимому, имеет место у значительной части больных с ОКС.

Нами был проведен анализ особенностей клиники ОКС у больных, отличающихся по уровням, соответственно АТСП IgA, IgG и IgM. При этом сравнивались группы из 20 больных ОКС с максимальным ($1,232 \pm 0,14$ е.о.п.) и с минимальным ($0,169 \pm 0,01$ е.о.п.) уровнями соответствующих антител (Ig max-min).

Высокий уровень IgA ассоциировался с более высокой частотой осложнений 1-й, 2-й и 3-й групп (по данным клинико-инструментальных методов обследования), соответственно составляя $47 > 29\%$, $33 > 12\%$, $7 > 0\%$ по сравнению с подгруппой IgA min ($p > 0,05$). Только у больных ОКС с IgA max встречались такие тяжелые осложнения как перикардит, шок, коллапс, клиническая смерть и т.д. Весьма важным представляется большая выраженность атеросклероза сосудов головного мозга, больший ФК НК по NYHA ($1,5 \pm 0,16 > 1,1 \pm 0,1$, $p < 0,05$). При высоком уровне IgA гораздо чаще наблюдался ИМ передней локализации ($73\% > 52$, $p \geq 0,05$) который, как известно, ассоциируется с выраженным атеросклерозом передней коронарной артерии. У больных с IgAmax

чаще наблюдались разнообразные нарушения ритма и проводимости, гипертрофии желудочков (ЭКГ). На эхокардиограммах у данной категории больных чаще имелась гиперкинезия миокарда левого желудочка, и более низкие показатели фракции выброса. Чаще регистрировались кальциноз аортальных клапанов и дополнительные эхо-сигналы на аорте ($50\% > 14\%$, $p < 0,05$). Наконец, у больных с IgAmax обнаружены более высокие цифры СОЭ ($14,6 \pm 5,06 > 6,8 \pm 1,8$ мм/ч, $p > 0,05$) и степень лейкоцитоза ($9,8 \pm 0,94 > 6,9 \pm 0,72 \cdot 10^{12}/л$, $p < 0,05$). Показательно, что при высоком уровне АТСП IgA концентрация такого острофазового показателя как С-реактивный протеин составила $5,35 \pm 2,7$ мг/л, а при низком – $1,15 \pm 0,7$ мг/л ($p > 0,05$). Аналогично изменялся уровень фибриногена А ($4,12 \pm 0,37 > 3,5 \pm 0,17$ г/л, $p > 0,05$). Комплекс этих изменений указывает на значительную выраженность воспалительной реакции в данной подгруппе больных ОКС. В целом, высокий уровень IgA является «неблагоприятным» показателем, связанным с большей тяжестью ОКС. Сравнение лиц с ОКС с высокими и низкими уровнями АТСП IgG дает иную (по сравнению с IgA) картину. Мы обнаруживаем слабую негативную ассоциацию между АТСП IgG и осложнениями ОКС, распространенностью атеросклероза, отсутствием различий по преобладанию передних и задних ИМ (практически случаи распределились поровну). Что же касается лабораторных показателей липидного обмена и острофазовых белков сыворотки крови, то они близки в подгруппах с IgG max-min. В целом, уровень АТСП IgG представляется нам мало информативным показателем.

Сравнение подгрупп больных ОКС с максимальным и минимальным уровнями АТСП IgM (IgM max = $0,435 \pm 0,039$ е.о.п. и IgM min = $0,102 \pm 0,107$ е.о.п.) оказалось достаточно противоречивым. Были выявлены разнонаправленные тенденции в отношении распространенности атеросклеротическо-

Таблица 1

Острофазовые показатели и антитела к Chlamydia pneumoniae у больных с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКС_ST0) и с подъёмом ST (ОКС_ST1)

Показатели (1- при поступлении, 2-при выписке)	ОКС_ST0 (n=62)	ОКС_ST1 (n=29)	Достоверность различий
Ig M 1, е. о. п.	0,214±0,02	0,267±0,04	p>0,05
Ig M 2, е. о. п.	0,229±0,02	0,352±0,05	p<0,05
Ig A 1, е. о. п.	0,598±0,07	0,56±0,13	p>0,05
Ig A 2, е. о. п.	0,616±0,07	0,497±0,1	p>0,05
Ig G 1, е. о. п.	0,636±0,11	0,666±0,22	p>0,2
Ig G 2, е. о. п.	0,602±0,09	0,617±0,17	p>0,2
Фибриноген 1, г/л	3,72±0,1	4,74±0,4	p<0,05
Фибриноген 2, г/л	3,76±0,16	4,08±0,37	p>0,05
СРБ1, мг/л.	2,5±1,19	5,6±1,6	p>0,05
СРБ2 мг/л	1±0,57	2,3±1,17	p>0,05

го процесса, наличия артериальной гипертензии, выраженности НК, нарушений ритма и проводимости, локализации поражений миокарда. Ферменты - маркеры деструкции миокарда были заметно выше в группе с IgM max. Так, АСТ повышалась более чем двукратно ($79,4 \pm 28,7 > 35,3 \pm 4,46$ МЕ/л, $p > 0,05$), а ЛДГ - более чем трехкратно ($451,4 \pm 129,1 > 129,1 \pm 42,9$ МЕ/л, $p < 0,05$). Установлен определенный параллелизм с уровнем фибриногена ($4,1 \pm 0,3 > 3,7 \pm 0,1$ г/л, $p > 0,05$) и С-реактивного протеина ($3,5 \pm 1,4 > 2,0 \pm 1,3$ мг/л, $p > 0,05$).

Нами было проведено сравнение двух основных подгрупп больных ОКС – без подъёма и с подъёмом сегмента ST.

У больных ОКС_ST1 встречались такие тяжелые осложнения как эпистенокардитический перикардит, отек легких, шок, развитие тромбов в камерах сердца, клиническая смерть ($p < 0,05$). В данной группе имелись более резко возникающие, «острые» изменения, которые можно назвать «катастрофой». При этом в большей степени нарушались показатели сократимости миокарда (КДО, КСО, ФИ). У больных ОКС_ST0 ($p < 0,05$) в 69% случаев, против 8% регистрируется гипокинезия миокарда. Большая выраженность лейкоцитоза ($10,7$ против $7,6 \cdot 10^{12}$ /л, $p < 0,05$), степень повышения СОЭ, АСТ ($p < 0,05$), ЛДГ ($p < 0,01$) подтверждает мнение о развитии острого состояния со значительным некрозом миокарда. Уровень СРБ был значительно выше при ОКС_ST1 ($5,6 \pm 1,6$) против $2,5 \pm 1,2$ мг/л при ОКС_ST0. Распространенность атеросклеротического процесса была несколько более выражена у лиц ОКС_ST0 группы, сочетаясь у больных с более высокими показателями бета-липопротеидов, холестерина ($p < 0,05$), триглицеридов. В 100% исходом ОКС_ST1 был ИМ, тогда как у больных подгруппы ОКС_ST0 примерно в равной степени регистрировался как ИМ, так и нестабильная стенокардия.

Особый интерес, конечно, вызывает динамика антител к СР при ОКС. В подгруппе ОКС_ST1 имелись

значительно более высокие, чем у доноров, показатели антител IgA и IgG, мало, однако, отличающиеся от подгруппы ОКС_ST0. Вместе с тем, антитела IgM в подгруппе ОКС_ST1 обнаруживались в большей концентрации и уровень их нарастал за 1 месяц наблюдения примерно в 1,5 раза, что приводило к статистически достоверным различиям с ОКС_ST0 ($p < 0,05$), (табл. 1).

У большинства больных ОКС имелись признаки перенесенной хламидийной инфекции. Но в группе ОКС_ST1 также имеются признаки, характерные для активной (острой или обострения хронической) инфекции, с быстрым нарастанием уровней IgM. Именно СР может участвовать в дестабилизации атеросклеротической бляшки и, благодаря этому, вызывать острые коронарные катастрофы. В группе больных ОКС_ST0 признаков активной инфекции не было.

Таким образом, наши данные подтверждают гипотезу об участии СР в патогенезе ИБС, указывая на важное значение перенесенной или активной инфекции в развитии ОКС.

Выводы

1. У пациентов с ОКС имеются повышенные, по сравнению с донорами, уровни АТСП классов IgA и IgG, указывающие на наличие перенесенной или хронической хламидийной инфекции.

2. У больных ОКС с подъёмом сегмента ST обнаружено повышение титров АТСП - IgM, СРП и Ф, более тяжелое течение заболевания с исходом в ИМ в 100% случаев, чаще встречались осложнения. У больных ОКС без подъёма сегмента ST признаков активной хламидийной инфекции не выявлено, повышение уровней белков острой фазы было менее значительным, исход в ИМ составлял около 50%.

3. Определение АТСП и острофазовых белков СРП, Ф у больных ОКС позволяет проводить его дифференциальную диагностику, прогнозировать развитие осложнений и исходов.

Литература

1. Внутренние болезни/Под ред.: Браунвальд Е., Иссельбахер К.Дж., Петерсдорф Р.Г. и др. – М., 1995.- т.5 - с.288-290.
2. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром // Российский кардиологический журнал. – 2001.- №2(28). – с.76-82.
3. Моисеев В., Павликова Е., Мерай И. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений // Врач. – 2003.-№3. – с.3-5.
4. Никитин Ю.П., О.В.Решетников, С.А.Курилович и др. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции (популяционное исследование) // Кардиология. - 2000.- №8. – с.4-7.
5. Шалаев С.В. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на степени риска // Consilium Medicum. – 2000. -том 2.- №11. - с.448-453.
6. Braunwald E., Gurfinkel E. Introduction. Advances in unstable angina: the role of low molecular weight heparins // Heart. - 1999; 82:Suppl 1:11.
7. Jitsuki K., Yamane K., Nakajima M. et al. Associations of Chlamydia pneumoniae infection and carotid intima-media wall thickness in Japanese Americans//Circ. J. - 2006 Jul; 70(7); 815-9.
8. Mallat Z., Heymes C., Ohan J. et al. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death // Atheroscler. Thromb. Vasc.Biol. -1999. -Vol.19. -P611-616.

Abstract

The study was aimed at identifying clinical diagnostics role of Chlamydia pneumoniae antibodies (ATCP), Ig A, G, M, and acute phase proteins in acute coronary syndrome (ACS). In 91 hospitalized ACS patients, aged 35-70 years (mean age 54, 74±0,89 years), serum levels of specific ATCP IgM, IgA, IgG, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen (F) were measured at Days 1, 14, and 27. The participants were divided into two groups: with or without ST segment elevation (ACS_ST1 and ACS_ST0, respectively). Specific ATCP titers were measured by immuno-enzyme method (test systems SeroCP™ IgG, IgA, IgM ELISA, Savyon, Israel).

In ACS_ST1 group, ATCP IgM titers, CRP (5,6 mg/l) and F (4,7 mg/l) levels were increased, ACS clinical course was more severe, with myocardial infarction (MI) development in 100% patients; complications were more common. In ACS_ST0 group, no signs of active CP infection were observed; CRP (2,5 mg/l) and F (3,7 g/l) level increase was less prominent; MI developed in 50%.

ATCP, CRP, and F level measurement in ACS facilitated differential diagnostics, as well as complication and outcome prognosis.

Keywords: Acute coronary syndrome, atherosclerosis, coronary heart disease, Chlamydia pneumoniae antibodies, C-reactive protein, fibrinogen.

Поступила 27/11-2006

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОРГАНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРАПРИЛА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Олейников В.Э., Герасимова А.С., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А.
Пензенский медицинский институт при ПГУ, Пенза

Резюме

В статье приведены итоги 24-недельного исследования по оценке антигипертензивного эффекта и органопротекторного действия спираприла у больных с метаболическим синдромом (МС) и артериальной гипертензией (АГ). Показатели СМАД (САД – 24, день, ночь; ДАД- 24, день, ночь), пульсовое АД были достоверно выше у больных МС по сравнению с группой больных АГ. 75% больных МС имели патологический суточный профиль (преобладали «нон-дипперы»). В этой же группе наблюдались более выраженные изменения со стороны «органов-мишеней» (ГЛЖ, показатели жесткости сосудов, МАУ). Лечение спираприлом позволило в большинстве случаев достичь целевых значений АД, нормализовать суточный профиль АД, способствовало регрессу поражений «органов-мишеней», более выраженных у больных МС, что предполагает положительное влияние препарата на инсулинорезистентность (ИР). Это позволяет использовать спираприл для лечения МС и профилактики поражения «органов-мишеней» при МС и АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, поражение «органов-мишеней», спираприл.

Артериальная гипертензия (АГ) остается серьезной проблемой здравоохранения развитых стран. Распространенность ее в мире среди взрослого населения достигает 30–40%. В России АГ страдает более 30 млн. человек. У больных АГ значительно увеличен риск сердечно-сосудистых осложнений и связанная с ними летальность. Поэтому исключительное значение придается выявлению поражения жизненно-важных «органов-мишеней» (сердце, почки, сосуды) и коррекции этих нарушений [1]. При АГ наиболее часто выявляются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая встречается у 25–30% больных, и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [2]. При наличии ГЛЖ риск смертельных и несмертельных осложнений повышается в 2–4 раза независимо от возраста и других факторов риска [3]. Поражение почек на ранних стадиях проявляется микроальбуминурией (МАУ), в дальнейшем – протеинурией и хронической почечной недостаточностью; поражение сосудов – развитием их ремоделирования.

Прогноз явно отягощается при сочетании АГ с метаболическими нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР). Частое сочетание АГ, висцерального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена при наличии тесной патогенетической связи между ними, послужило основанием для выделения этого синдромокомплекса в самостоятельный метаболический синдром (МС) [4, 5]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют развитию АГ преимущественно через активацию симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостеро-

новой систем (РААС). Избыток инсулина способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что в итоге приводит к изменению структурно-функциональных показателей органов-мишеней и нарушениям гемодинамики. Еще один механизм, приводящий к усилению почечной гиперсимпатикотонии при наличии ИР, связан с влиянием гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в почечной ткани в условиях ИР. Медикаментозное блокирование этого механизма препятствует развитию инсулининдуцированной АГ [6].

Учитывая вышеизложенное, лечение АГ при МС должно быть направлено не только на достижение целевого уровня АД и предупреждение осложнений, но и на устранение/ минимизацию основных проявлений МС – ИР и гиперинсулинемии. Антигипертензивные препараты должны оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД), способствовать регрессу поражений «органов-мишеней» и обладать метаболически положительным или нейтральным эффектом. Хотя этим требованиям вполне соответствуют ингибиторы АПФ [5], до настоящего времени имеется явно недостаточно данных о применении препаратов этой группы при МС. Поскольку РААС играет существенную роль в развитии АГ и поражении органов-мишеней у больных МС, можно предположить, что применение ингибиторов АПФ окажет благоприятное влияние на течение заболевания.

Современным антигипертензивным препаратом из группы ингибиторов АПФ является спираприл (Квад-

роприл®, «Pliva»), который относится к карбоксилсодержащим препаратам (пролекарство) с длительным периодом элиминации, что обеспечивает 24-часовой контроль за уровнем АД, а двойной путь выведения обеспечивает безопасность применения его у больных с почечной и печеночной недостаточностью.

Цель работы состояла в сравнительном исследовании антигипертензивного эффекта и органопротекторного действия ингибитора АПФ спираприла (Квадроприла®, «Pliva», Хорватия) при монотерапии и в сочетании с гипотиазидом у больных с МС и АГ I и II степени.

Материал и методы

В открытое проспективное 24-недельное исследование было включено 48 пациентов, которых разделили на две группы: I группа – 32 больных, имевших 3 и более признаков МС, в том числе 25 женщин и 7 мужчин в возрасте от 40 до 64 лет (средний возраст – $54,38 \pm 5,8$ года). Длительность АГ колебалась от 1 до 28 лет (в среднем $9,2 \pm 2,2$ года). У всех больных верифицирована АГ: 1 степени – у 11 пациентов (34,4%), 2 степени – у 21 (65,6%). Предшествующую антигипертензивную терапию регулярно получали 13 человек (40,6%), нерегулярно – 7 (21,9%), в том числе ингибиторы АПФ – 67% больных, β -адреноблокаторы – 25%, антагонисты кальция – 8%. II группа – 16 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в том числе 7 женщин и 9 мужчин в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст – $49,1 \pm 1,8$ лет). Длительность АГ колебалась от 1 до 30 лет (в среднем $10,9 \pm 3,5$ года). По 8 пациентов (50%) страдали АГ I и 2 степени. Антигипертензивная терапия проводилась нерегулярно у 4 человек (25%). Необходимо отметить, что у всех включенных в исследование больных предшествующая терапия не обеспечивала целевые уровни АД.

Критериями исключения служили: симптоматическая АГ, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда и инсульт, тяжелая ХСН, заболевания печени и почек, инсулинзависимый диабет.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. После 10-дневного вводного периода всем пациентам выполняли физикальное, инструментальное и лабораторное обследование, в том числе на МАУ, определение глюкозы крови натощак, липидного профиля, проводили тест толерантности к глюкозе.

Включенным в исследование пациентам был назначен квадроприл в дозе 6 мг/сут. Пациентам, у которых через 2 недели не были достигнуты целевые уровни АД ($<139/89$ мм рт. ст.), добавляли гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сут. Эффективность лечения оценивали через 2, 4, 8, 16 и 24 недели, определяя офисное АД стандартным методом, согласно рекомендациям экспертов ВНОК [1].

Антигипертензивный эффект оценивали с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), которое проводилось портативным монитором «Вр Lab» («Петр Телегин», Россия) трижды: до начала лечения, на фоне 16 и 24 недель приема препарата. Определяли среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД; вариабельность САД и ДАД по величине стандартного отклонения в течение суток, дня и ночи; суточный индекс САД и ДАД; индекс времени и индекс площади гипертензии по САД и ДАД; пульсовое АД [7]. Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 мин., в период сна – 30 мин. В качестве целевого АД принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневного времени и 125/70 мм рт. ст. для ночного [7].

Определение ЭхоКГ и МАУ проводили повторно через 24 недели на фоне приема препарата; скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) – через 16 и 24 недели. ЭхоКГ исследование проводили на аппарате «Aloka 4000 Plus». Оценивались параметры центральной гемодинамики и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), объемные показатели ЛЖ, показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. Объемные показатели ЛЖ для расчета фракции выброса определяли по методике L. Teicholtz, массу миокарда ЛЖ – по формуле R. Devereux [3], ОПСС – по формуле: $ОПСС = 80 \cdot АД_{ср} / МО$. МАУ определяли в утренней порции мочи с помощью тест-полосок «Mikral-test». За норму принимали концентрацию альбумина в моче менее 20 мг/л. Жёсткость сосудов исследовали методом объёмной сфигмографии с помощью прибора Va Sera -1000 («Fukuda Denshi», Япония) с определением следующих показателей: скорости распространения пульсовой волны (R/L-PWV) и сердечно-лodgeчного сосудистого индекса $CAVI_1$ и $L-CAVI_1$. Эти показатели, вычисляемые автоматически, характеризуют структурно-функциональные свойства артерий. Индекс $CAVI$ – новый показатель, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде, характеризующий истинную жёсткость артерий.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ «Statistika 6». При правильном распределении для анализа использовали параметрические критерии Стьюдента, при неправильном – непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Через 24 недели лечение по протоколу завершили 37 пациентов (77%) из числа включенных в исследование, в том числе с МС – 24 (75%), с АГ – 13 (81%). Монотерапию квадроприлом в I группе получали 8 пациентов, комбинацию с гипотиазидом – 16, причем целевой

уровень АД был достигнут у 87,5% больных. Во II группе монотерапию получали 9 человек, квадроприл с гипотиазидом – 4 при полном достижении целевых значений АД. Следует отметить, что офисное целевое САД и ДАД в обеих группах регистрировалось уже через 2 недели лечения (рис. 1).

При анализе исходных показателей СМАД в обеих группах отмечено повышение средних САД и ДАД за сутки и в дневные часы, а в ночные – только в группе МС (табл.1). Через 24 недели лечения в группе пациентов с АГ, несмотря на исходно более низкие показатели средних значений АД, произошло более выраженное снижение САД и ДАД за сутки и в дневные часы, по сравнению с группой МС. Так, у больных с МС САД 24 часа снизилось на 6,4% и САД день – на 5,6%, в то время как в группе с АГ эти значения были 7,3% и 7,6%, соответственно. ДАД 24 часа и ДАД день пациентов с МС достоверно снизилось на 7,2% и 6,7%, а в группе с АГ – на 7,2% и 8,3%. В ночные часы у больных I группы наблюдалась достоверная положительная динамика САД и ДАД ($p < 0,001$). Во II группе значения АД ночью исходно не превышали норму.

Показатели нагрузки давлением – индекс времени (ИВ) и индекс площади гипертензии тесно коррелируют с ГЛЖ, поэтому заслуживают особого внимания при оценке эффективности лечения. Исходно ИВ превышал нормальные значения по САД и ДАД в обеих груп-

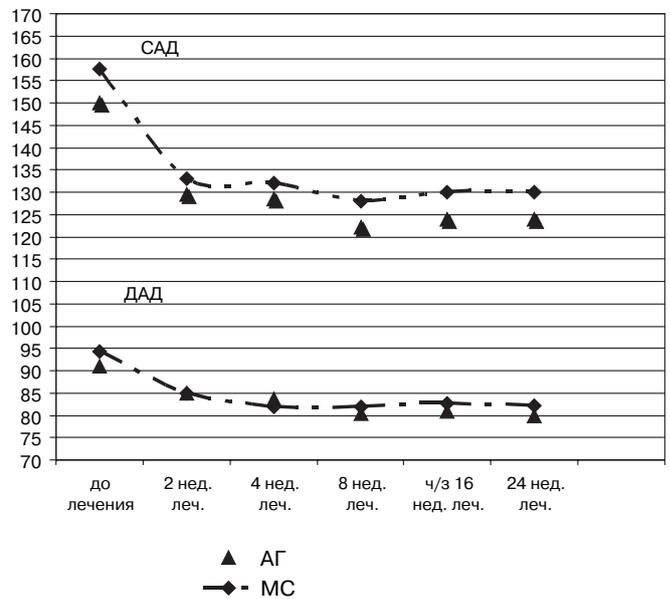


Рис. 1. Динамика офисного САД и ДАД у больных МС и АГ на фоне лечения спираприлом.

пах. ИВ САД 24 часа и ИВ САД день у лиц с МС до лечения был достоверно выше, чем у пациентов с АГ. Кроме того, следует отметить, что в группе больных с МС показатели ИВ САД и ИВ ДАД в ночные часы достоверно различались с группой АГ. В связи с этим,

Таблица 1
Динамика показателей СМАД у больных МС и АГ через 16 и 24 недели лечения квадроприлом ($M \pm m$)

Показатель	МС			АГ		
	До лечения	16 нед	24 нед	До лечения	16 нед	24 нед
24 часа						
Ср. САД мм рт.ст.	144,7±2,9	137±2,5***	135,4±2,6***	136,4±3,3	126,8±2,7*	126,4±2,9*
Ср. ДАД мм рт.ст.	85,9±1,9	81,3±1,4***	79,7±1,5***	85,9±1,8	79,8±1,5***	79,6±1,4***
ИВ САД %	67,3±5,6	48,2±5,8***	44,7±6,2***	40,9±7,6	24,5±7,4***	20,4±6,8***
ИВ ДАД %	46,3±5,5	33,9±5,02***	30,6±4,4***	46,3±7,3	26,8±4,5**	28,8±3,5**
ИП САД	278,5±51,6	157,3±36,2***	157,3±35,5***	121,3±50,7	51,7±25,2**	22,5±7,6**
ИП ДАД	115,2±30,8	66,1±14,9**	60,3±15,0**	103,6±23,9	33,5±7,9***	34,2±6,6***
День						
Ср. САД мм рт.ст.	147,2±3,1	139,2±2,6***	139,1±2,7***	146,1±3,3	125,9±2,6*	127,7±3,1*
Ср. ДАД мм рт.ст.	88,5±2,1	83,5±1,4***	82,7±1,6***	89,7±2,1	82,4±1,7***	82,2±1,6***
ИВ САД %	62,1±5,9	42,9±6,3***	45,6±6,6***	46,1±7,5	23,7±6,8***	23,0±7,1***
ИВ ДАД %	40,9±5,9	30,4±5,1**	29,3±4,8**	51,8±8,6	24,6±4,3***	28,3±4,7***
ИП САД	171,7±38,1	101,8±25,9**	108,6±26,9**	85,7±30,9	24,7±8,6**	18,7±4,1**
ИП ДАД	71,8±21,9	31,8±8,3**	37,8±9,4**	75,4±16,7	19,5±4,3***	23,6±4,9***
Ночь						
Ср. САД мм рт.ст.	136,8±2,9	129,8±2,6***	124,5±2,6***	120,5±4,6	117,1±3,8	112,8±2,6
Ср. ДАД мм рт.ст.	77,9±1,8	74±1,6***	71,4±1,6***	71,9±2,5	69,4±2,0	68,0±1,7
ИВ САД %	78,1±6,1	57,8±6,7***	42,7±6,5***	29,6±10,3	26,0±9,7	15,5±7,2
ИВ ДАД %	58,5±6,7	40,3±6,2***	33,2±5,1***	34,8±8,3	29,8±7,4	28,3±5,6
ИП САД	106,7±16,1	73,1±13,3**	48,7±11,3***	41,9±23,3	28,9±15,5	13,3±9,4
ИП ДАД	43,4±9,5	34,3±8,2	22,5±7,1**	28,2±10,3	14,0±4,8	10,6±3,0

Примечание: Ср. САД – среднее систолическое АД; Ср. ДАД – среднее диастолическое АД; ИВ – индекс времени; ИП – индекс площади. Достоверность различий показателей 1-2, 1-3, 4-5, 4-6 обозначена: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

сравнивать вышеуказанные параметры между двумя группами не представляется возможным.

На фоне лечения произошло достоверное снижение ИВ гипертензии по САД и ДАД в группе МС за 24 часа, день и ночь, более выраженное через 24 недели лечения, а в группе АГ наблюдалось достоверное снижение ИВ САД и ДАД за сутки и в дневное время (табл.1).

Вариабельность АД в обеих группах не превышала нормальные значения. На фоне лечения изменений вариабельности АД не отмечено. При нормализации АД произошло достоверное ($p < 0,001$) снижение ЧСС в обеих группах больных – на $3,88 \pm 0,05$ в I и на $6,77 \pm 1,67$ ($p = 0,001$) во II группе.

Суточный ритм АД оценивался по суточному индексу (СИ). Выделяли нормальный и нарушенный циркадный ритмы по САД и ДАД [7]. До лечения в группе МС патологический профиль имели 75% больных по САД и 54,2% – по ДАД, причем преобладали «нон-дипперы». В группе больных АГ патологический профиль наблюдался у 61,5% по САД и 69,2% по ДАД, включая значительное число «гипер-дипперов» (рис.2, 3).

На фоне лечения отмечено значительное увеличение числа «дипперов» по САД в обеих группах: в I – с 25% до 62,5% (в 2,5 раза), во II – с 38,5% до 69,2% (в 1,8 раза) за счет перехода в «дипперы» лиц с патологическими профилями. По ДАД в группе с МС наблюдалась также нормализация суточного профиля АД вследствие увеличения количества «дипперов» в 1,5 раза. Позитивным результатом терапии спираприлом явилось отсутствие на фоне лечения в обеих группах «найт-пикеров» и уменьшение количества «гипер-дипперов» (рис. 2, 3).

Важными показателями, отражающими влияние препарата на крупные артерии, являются динамика пульсового давления и СРПВ. В результате лечения произошло снижение пульсового давления в группе МС с $58,7 \pm 2,4$ до $55,6 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); в группе АГ – с $50,6 \pm 2,1$ до $46,6 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,002$).

При исследовании жёсткости сосудов до лечения во II группе пациентов R-PWV составила $13,37 \pm 0,5$ м/с, L-PWV – $13,2 \pm 0,5$ м/с, CAVI₁ и L-CAVI₁ – $8,3 \pm 0,3$. У больных с МС эти показатели были существенно ($p < 0,0001$) выше, чем в группе с АГ: R-PWV – $14,88 \pm 0,4$ м/с; L-PWV – $14,87 \pm 0,5$ м/с; CAVI₁ – $9,3 \pm 0,4$ и L-CAVI₁ – $9,2 \pm 0,3$. После 24-недельной терапии спираприлом в группе пациентов с МС снизились показатели R-PWV до $13,9 \pm 0,3$ м/с ($p < 0,0001$); L-PWV до $13,8 \pm 0,3$ м/с ($p = 0,002$), а также индекс CAVI₁ – до $8,7 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Отмечалась положительная, однако недостоверная динамика индекса L-CAVI₁. В группе больных с АГ PWV и CAVI за период наблюдения не изменились.

Известно, что снижение эластичности артерий приводит к генерированию повышенного САД и снижению ДАД. Вследствие этого происходит ускоренное от-

ражение пульсовой волны, способствующее ещё большему повышению систолического давления в аорте. В группе МС до начала терапии наблюдалось значительно более выраженное повышение жёсткости артериальной стенки, чем при АГ. САД, по офисным показателям и по данным СМАД, у больных этой группы также было выше, чем у лиц с АГ. Кроме того, наблюдались достоверно более высокие значения ИВ САД (за сутки, в дневные и ночные часы). И, наконец, процентное соотношение нон-дипперов по САД у больных I группы был выше, чем у II-й.

До лечения у 18 больных (67%) МС и у 12 (92,3%) АГ была выявлена МАУ. По окончании исследования у 11-ти больных I группы и у 4-х II группы МАУ не обнаруживалась.

По данным ЭхоКГ на 24-й неделе отмечено уменьшение ММЛЖ у больных МС со $183,8 \pm 10,67$ до $169,8 \pm 9,9$ ($p = 0,03$) и ИММЛЖ с $96 \pm 3,6$ до $86 \pm 3,58$ ($p = 0,02$). В группе больных АГ достоверно значимого изменения этих показателей не наблюдалось, хотя и имелась тенденция к их уменьшению (на 2% ММЛЖ и на 3% ИММЛЖ). В обеих группах наблюдалось уменьшение ОПСС – на 9% при МС и на 11,6% у больных АГ. Достоверной динамики показателей диастолической функции ЛЖ в обеих группах не выявлено.

В I группе выбыло из исследования 8 пациентов (25%), в том числе: по причине низкой комплаентности – 3, из-за побочных эффектов (гипотония, сухой кашель) – 2, из-за сопутствующих заболеваний – 3. Во II группе не закончили исследование вследствие низкой комплаентности 3 пациента (18,7%).

Обсуждение

АГ является одним из самых сильных факторов риска таких тяжелых органических поражений, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. Из патогенеза АГ известно, что в результате воздействия ряда неблагоприятных факторов происходит активация РААС и САС. При сочетании АГ с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией (ГИ) и ИР создается «порочный» круг; риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2-3 раза, достигая 25-30%, причем смертность от них в 6 раз выше, чем у лиц без МС. Сочетание АГ с метаболическими факторами риска – закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне, связующим звеном между которыми является ИР. Считается, что именно ИР является основным патогенетическим стержнем АГ при МС [11]. Развивающаяся ГИ при этом носит компенсаторный характер. Существуют данные о том, что при высокой концентрации инсулина в плазме крови можно прогнозировать развитие в ближайшее время АГ. В ряде исследований показано, что большое коли-

чество инсулина проникает через гематоэнцефалический барьер в гипоталамус, где он оказывает влияние на нейрогуморальную систему, что приводит к блокированию парасимпатической НС [4]. Активность же симпатической НС повышается. Двойной эффект симпатической активации проявляется в увеличении сердечного выброса, а на уровне сосудов – в спазме и повышении ОПСС.

Инсулинопосредованная стимуляция РААС вызывает целый каскад эффектов – повышение гидравлического давления в клубочках почек, гипертрофию кардиомиоцитов, стимулирует синтез эндотелия, способствует росту сердечного выброса и ОПС [4]. Помимо активации РААС и САС, одной из причин развития АГ при МС является дисфункция эндотелия сосудов. В нормальных условиях секреция эндотелием вазоконстрикторов и вазодилататоров сбалансирована. В условиях ИР баланс нарушается в пользу вазоконстрикторов. Кроме вышеуказанных механизмов, повышению АД при МС способствуют нарушение транспорта ионов (задержка Na и повышение активности Na-K-АТ-Фазы) и собственно абдоминальное ожирение (активация липолиза в адипоцитах). В условиях ИР извращается действие инсулина в виде повышения выработки вазоконстрикторов. Прямое действие инсулина на стенку сосуда ведёт к пролиферации гладкомышечных клеток в ней, а повышенное образование инсулиноподобного фактора роста влияет на увеличение толщины артерии. Всё это в совокупности приводит к изменению артериальной структуры и развитию сосудистого ремоделирования.

Описанные механизмы обуславливают стойкое повышение АД, а постоянная гипертензия, по принципу обратной связи, усиливает явления ИР. Образовавшийся порочный круг приводит к изменениям гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней.

Таким образом, АГ при МС имеет более тяжелое и прогностически менее благоприятное течение. У больных с МС наблюдаются более высокие значения САД и ДАД (во все периоды суток), вариабельности АД, нарушение суточного профиля АД. «Среднестатистический» больной с МС относится к «нон-дипперам», тогда как больные с неосложненной АГ – к «дипперам» [8]. Отмеченные ранее особенности течения АГ при МС подтверждаются и результатами настоящего исследования.

По мнению некоторых авторов [9], гемодинамическое своеобразие МС состоит не только в нарушении профиля АД, но и в специфическом (связанном с ИР) поражением органов-мишеней (ПОМ), которые в дальнейшем выступают в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. В формировании ПОМ, кроме ИР, важную роль играет большая вариабельность АД и нарушения циркадного ритма. У

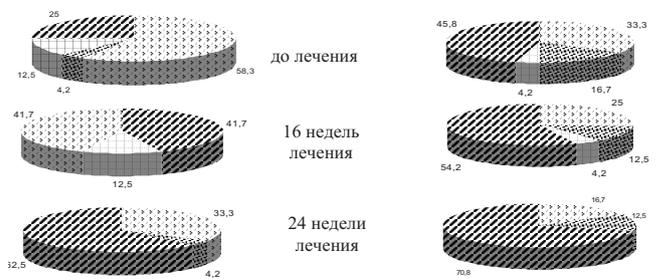


Рис. 2. Динамика суточного профиля САД и ДАД у больных МС на фоне лечения спираприлом.

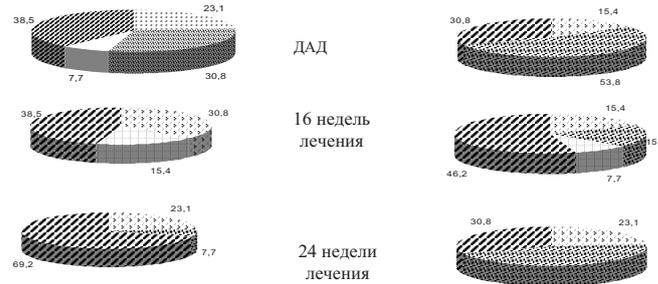


Рис. 3. Динамика суточного профиля САД и ДАД у больных АГ на фоне лечения спираприлом.

больных МС выявляется более раннее ПОМ с развитием концентрической ГЛЖ и увеличением ОПСС, более выраженное ремоделирование сосудов, раннее появление МАУ.

Ключевой целью антигипертензивной терапии является достижение целевого уровня АД, положительное влияние на «органы-мишени» и улучшение качества жизни. Принципиально важным считается влияние не только на офисные значения АД, но и на СМАД, т. к. эти показатели коррелируют с органами поражениями и определяют прогноз больных АГ.

Результаты проведенного исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность спираприла. Прием препарата на протяжении 24 недель приводил к достоверному стойкому снижению САД и ДАД при офисном измерении и по данным СМАД, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [10]. По данным СМАД, гипотензивный эффект спираприла на первом этапе (16 недель) был более выражен у больных АГ по сравнению с группой МС. Однако, в последующем у больных МС имелась тенденция к дальнейшему снижению АД, в отличие от больных АГ, у которых АД оставалось на уровне, достигнутом к 16 неделям лечения.

Результаты СМАД свидетельствуют не только о снижении и нормализации САД и ДАД в обеих группах, но и о нормализации исходно нарушенных суточных ритмов АД. Недостаточное снижение АД в период сна, характеризующее, в частности, как диспропорциональность, имеет большое прогностическое значение

[7]. С диспропорциональным суточным ритмом ассоциируются не только метаболические нарушения, но и частое развитие ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, структурные изменения резистивных сосудов, большая частота и выраженность МАУ. В этой связи весьма существенно, что в группе с МС происходило постепенное, но неуклонное увеличение числа больных с нормальным суточным профилем как по САД, так и по ДАД за счет перехода в «дипперы» больных с патологическими профилями. Учитывая, что у больных со степенью ночного снижения АД < 10% чаще развивается ГЛЖ, уменьшение перегрузки ДАД ночью имеет прогностически благоприятное значение. У больных АГ данный эффект был выражен в меньшей степени. Несомненным достоинством антигипертензивной терапии явилось отсутствие на фоне лечения «найт-пикеров» в обеих группах по САД и ДАД; уменьшение количества «гипер-дипперов» по ДАД в обеих группах и значительное (в 4 раза) по САД в группе АГ, поскольку стойкое повышение АД и чрезмерное его снижение в ночное время ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Основные эффекты иАПФ при АГ связаны с блокадой АПФ: устранение вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия ангиотензина II, усиление сосудорасширяющего, диуретического и натрийуретического действия брадикинина и других эндогенных вазодилаторов, а также опосредованной блокадой активности САС из-за торможения синтеза норадреналина. Можно предположить, что более выраженное снижение АД при МС (офисное и по данным СМАД) связано не только с его высокими исходными значениями, но и обусловлено дополнительным положительным влиянием спираприла на ИР. Известно, что иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину [11], чем можно объяснить и более выраженное органопротекторное действие спираприла в настоящем исследовании.

Важным положительным эффектом спираприла явился регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, которая является наиболее характерным поражением сердца при АГ и МС. В исследованиях LIFE и ELSA доказано, что регресс ГЛЖ приводит к двукратному снижению риска смертности, т. к. сопровождается улучшением систолической функции ЛЖ, параметров диастолического наполнения, нормализацией вегетативной регуляции, восстановлением чувствительности барорефлекса, уменьшением числа желудочковых нарушений ритма и увеличением коронарного резерва [12]. Учитывая, что гипертрофия кардиомиоцитов и повышение ОПСС при МС связаны с ИР, можно предполагать, что уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ на 8% и 11% соответственно обусловлено не только прямым антигипертензивным действием спираприла, но и влиянием его на ИР.

В ряде исследований показано, что ПАД является

независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. ПАД возрастает при увеличении ригидности магистральных сосудов, а его повышение более 53 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением ММЛЖ. Стенка сосуда выполняет две взаимосвязанные между собой функции: проводящую, которая определяется в основном шириной просвета артерий и очень низким сопротивлением потоку крови в крупных артериях, и буферную. Эти функции можно оценить измерением СРПВ, которая характеризует жёсткость, и пробой с реактивной гиперемией, позволяющей определить способность артерий к расширению и сужению. Вклад ремоделирования и повышения жёсткости артерий в прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и их значение как независимых предикторов сердечно-сосудистой смертности в последние годы привлекает внимание [13,14]. Артериальная гипертензия и, особенно, МС повышают жёсткость крупных артерий [15]. В настоящем исследовании СРПВ и САVI были выше у пациентов с МС по сравнению с группой АГ, что, очевидно, объясняется прямым и опосредованным влиянием гиперинсулинемии на сосудистую стенку [4]. Способность ингибиторов АПФ вызывать регресс сосудистого ремоделирования обсуждается в ряде публикаций [16,17]. Открытым, однако, остается вопрос: «связано ли улучшение эластических свойств артерий со снижением АД, либо оно обусловлено регрессией ремоделирования и позитивными изменениями внутренних свойств сосудистой стенки»? В отдельных работах отмечается, что улучшение податливости артерий может быть обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов [16]. У больных МС подобные исследования ранее не проводились. Представленные в настоящем сообщении данные свидетельствуют о вазопротективном действии ингибитора АПФ спираприла, так как именно в группе больных с МС жёсткость сосудов значительно снизилась. Недостоверное изменение PWV и САVI при АГ возможно связано с ограниченным числом наблюдений и отмеченным выше дополнительным влиянием спираприла на инсулинорезистентность.

Таким образом, спираприл не только способствует достижению целевого АД, но и уменьшает ригидность крупных артерий у больных МС.

У лиц с МС появление МАУ расценивается как ранний индикатор нефропатии и неблагоприятный прогностический показатель, так как известно, что при наличии МАУ чаще возникают инфаркты миокарда и инсульты [18]. Представленные данные о снижении числа больных с МАУ в процессе лечения, подтверждают высокую нефропротекторную активность спираприла в группе пациентов высокого риска с МС и АГ. Это согласуется с имеющимися в литературе многочисленными сведениями о нефропротекторном действии ингибиторов АПФ, особенно препаратов с двойным путем

выведения из организма, к которым относится спираприл [19].

Выводы

1. Спираприл в виде монотерапии или в комбинации с гипотиазидом позволяет в 87,5% случаев достигать целевых значений АД, в том числе в группе повышенного риска – у больных с МС.

2. Спираприл улучшает структурно-функциональные свойства артерий, оказывая вазопротекторное действие у больных с МС. Этот эффект, вероятно, обусловлен снижением инсулинорезистентности тканей на фоне лечения.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение) Москва 2004;7-11.
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. и соавт. Оценка эффективности моэксиприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка// Consilium medicum (приложение) 2005;1: 5-6.
3. Koren M., Richard B., Devereux M. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension// Ann Intern Med 1991; 114: 345-52.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва. Media Medica. 2004;7: 121-130.
5. Reaven G.H. Role of insulin resistance in human disease // Diabet. 1988. P. 1595-1607.
6. Zang S.L., Chen X., Hsieh T.J. et. al. Hyperglycemia induced insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells // J.Endocrinol. 2002; 172:333-344.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Под ред. В.С.Моисеева, Р.С.Карпова. Москва 2004; 107-148, 196-215.
8. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В.и соавт. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска // Кардиология, 2005; 11:11-16.
9. DeSimone G., Paganisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy // Hypertension. 2001;38:13-18.
10. Карпов Ю.А., Деев А.Д., Архипов М.В. и соавт. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла® (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА – квадроприл и гипертензия артериальная) // Сердце 2003;3:144-146
11. Reaven G.M. Insulin resistance compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease// J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88:6:2399-2403.
12. Agabiti-Rosei E., Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Pressure. 2001; 10: 288-289.
13. Roland Asmar J., J. Topochian, B.Ruidavets J.B. et al: Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // J. Hypertension. 2001; 19: 381-387.
14. Meaume S., Rudnichi A., Linch A. Aortic pulse wave velocity as a Marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old// J. Hypertension. 2001; 19: 871-877.
15. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients// J Hypertension. 2001;37:1236-1241.
16. Roland Asmar J., J. Topochian, Bruno Pannier et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study// J. Hypertension. 2001; 19: 813-818.
17. Rajzer M., Klocek M., Kaweska-Jaszcz K. Effect of Amlodipine, Quinapril and Losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to- moderate arterial hypertension//J. Hypertension. 2003;16:439-444.
18. Глезер М.Г., Тхостова Э.Б., Демидова М.А. и соавт. Моэксиприл при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (1): 14-19.
19. Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия//Клиническая фармакология и терапия. 1997; 4: 67-69.

Abstract

In this 24-week study, spirapril antihypertensive effect and organo-protection was assessed in patients with metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH).

Parameters of 24-hour blood pressure (BP) monitoring (systolic and diastolic BP - 24 hours, daytime, nighttime) and pulse BP were significantly higher in MS patients than in AH individuals. Seventy-five per cent of MS patients had pathological circadian BP profile, with non-dippers' prevalence. In the same group, more advanced target organ pathology was observed (left ventricular hypertrophy, increased vascular stiffness, microalbuminuria). Spirapril therapy was associated with target BP level achievement, circadian BP profile normalization, target organ pathology regression, and was potentially linked to insulin resistance reduction.

Therefore, spirapril can be recommended for MS treatment, as well as for preventing target organ damage in MS and AH.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, target organ damage, spirapril.

Поступила 28/03-2007

ПРОПАФЕНОН В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Скибицкий В.В.¹, Кудряшов Е.А.¹, Фендрикова А.В.², Спирупулос Н.А.², Сокаева З.Т.², Прасолова С.А.², Городецкая Е.В.²

Кубанский государственный медицинский университет¹; Краснодарский городской центр скорой медицинской помощи², Краснодар

Резюме

Проведено клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования антиаритмического препарата IC класса — пропафенона (Пропанорм, «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская республика) у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ПФП) после восстановления синусового ритма и длительной противорецидивной терапии. В исследование включено 30 пациентов обоего пола, средний возраст — 57,97 ± 1,2 лет. Причиной ПФП явилась гипертоническая болезнь или ее сочетание со стабильной ИБС. Для купирования ПФП использовался пропанорм в однократной нагрузочной дозе 600 мг. В дальнейшем пропанорм назначался для противорецидивной терапии в дозе 450 мг/сутки в течение 12 месяцев. Дополнительно все больные получали ингибитор АПФ лизиноприл (Даприл, «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская республика). На фоне антиаритмической терапии пропанормом 450 мг/сут у 63,3% больных фибрилляция предсердий не рецидивировала, у 23,3% больных приступы аритмии стали редкими, а у 13,3% пациентов сохранялись частые рецидивы аритмии. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Через 12 месяцев противорецидивного лечения персистирующей фибрилляции предсердий с использованием даприла выявлено достоверное улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики и уменьшение ФК ХСН к 6-му месяцу терапии.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, противорецидивная терапия, пропанорм, даприл.

Фибрилляция предсердий (ФП) по распространенности занимает второе место после экстрасистолии, но лидирует среди аритмий по частоте обращений к врачу [1,10]. Необходимость лечения пароксизмальной / персистирующей форм ФП, а также осуществление контроля частоты желудочковых сокращений обусловлены возможным развитием осложнений ФП — прежде всего, кардиогенных эмболий, желудочковых тахикардий [1,6,8,10] и прогрессированием сердечной недостаточности, являющихся основными причинами смерти больных с ФП. В этой связи восстановление и удержание синусового ритма у больных с персистирующей ФП (ПФП) является актуальной и до конца не решенной проблемой [2,3,4,5].

Согласно рекомендациям международных экспертов АКК/ААС/ЕОК (2001) для купирования ПФП в арсенале врача имеются различные препараты — амиодарон, пропафенон, хинидин, дофетилид, ибутилид, флекаинид [7,9,10]. Три последних препарата не зарегистрированы в нашей стране, хинидину свойственно большое количество побочных эффектов, амиодарон имеет отсроченное действие. Пропанорм является по-своему уникальным препаратом, так как сочетает в себе помимо свойств препарата IC класса, еще и свойства антиаритмиков II, III, IV классов (по классификации E.Vaughan Williams, 1969,1970) — блокада бета-адренорецепторов, калиевых и медленных кальциевых каналов. Пропанорм — один из немногих эффективных при ПФП антиаритмических препаратов, фармакокинетика которых

позволяет назначать их внутрь в виде нагрузочной дозы. Однако использование пропафенона для купирования аритмии и длительной противорецидивной терапии имеет ограничения у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), так как наличие последней может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти [10]. Поэтому при длительной антиаритмической терапии было бы целесообразно дополнительное назначение лекарственных средств с кардиопротективными свойствами, предотвращающих или вызывающих регресс ГЛЖ. Лидирующее положение среди препаратов этого ряда занимают ингибиторы АПФ и, в частности, единственный гидрофильный препарат — лизиноприл, который доказал свою эффективность во многих исследованиях у больных с артериальной гипертензией, различными формами ИБС (SAMPLE, STOP Hypertension-2, ALLHAT и др.).

В связи с вышеизложенным, нами было выполнено открытое нерандомизированное исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования пропафенона (Пропанорм, «PRO.MED. CS Praha a.s.», Чешская республика) у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий и ГЛЖ после однократного нагрузочного приема и длительной противорецидивной антиаритмической терапии (12 мес) в сочетании с ингибитором АПФ лизиноприлом (Даприл, «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская республика) на фоне артериальной гипертензии и ее сочетания со стабильной ИБС.

Таблица 1
Количество приступов ФП в процессе лечения

Количество приступов	Через 1 месяц лечения, n (%)	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
0	19 (63,3 %)	7(23,3%)	19 (63,3 %)
1	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	3(10 %)
2	7 (23,3 %)	15 (50%)	4 (13,3 %)
3	0	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов обоего пола: 13 (43%) мужчин и 17 (57%) женщин, средний возраст – $57,97 \pm 1,2$ года.

Критерии включения в исследование: наличие у больных пароксизма фибрилляции предсердий продолжительностью не более 48 часов, подтвержденного ЭКГ или суточным мониторингом ЭКГ (СМ ЭКГ) и информированное согласие пациента.

Основными причинами аритмии явились гипертоническая болезнь (ГБ) у 10 (33,3 %) или ее сочетание с ИБС у 20 (66,6 %) больных. У 24 (80%) больных выявлена АГ I степени, у 6 (20%) – II степени (Рекомендации ВНОК, 2004).

У 12 (40%) пациентов с ИБС – стенокардия II ФК, у 8 (26,6%) пациентов – стенокардия III ФК, у 5 (16%) больных – постинфарктный кардиосклероз.

ХСН I ФК по классификации NYHA – у 9 (30%), II ФК – у 9 (30%), III ФК – у 12 (40%) больных. Длительность существования персистирующей ФП составила $3,37 \pm 0,44$ года. Продолжительность последнего пароксизма аритмии составила $18,7 \pm 2,23$ ч.

Из исследования исключались больные с острой коронарной патологией, синоатриальными, атриовентрикулярными и внутрижелудочковыми блокадами, выраженной патологией легких, печени, почек, а также с ХСН IIБ-III стадии по классификации Стражеско-Василенко и IV ФК по классификации NYHA.

Протокол исследования предполагал восстановление синусового ритма у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий однократной нагрузочной дозой пропафенона – 600 мг внутрь. После восстановления ритма назначалась длительная превентивная терапия пропафеноном 450 мг/сут. Пациенты, у которых не удалось восстановить ритм пропафеноном, исключались из исследования.

Дополнительно всем пациентам назначался ингибитор АПФ даприл в суточной дозе 5–20 мг/сут (в зависимости от уровня АГ), а также при необходимости – тиазидные диуретики, статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы (после перенесенного инфаркта миокарда).

Всем больным проводились клинические и лабораторно-инструментальные обследования. Они предусматривали оценку жалоб, анамнеза, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, определение объективного статуса больного, лабораторные

исследования. Среди инструментальных методов использовали стандартную ЭКГ в 12 отведениях, СМ ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Наблюдение и лечение пациентов проводилось в течение 1 года с промежуточными посещениями врача-исследователя через 1, 6 и 12 месяцев от начала терапии, во время которых проводился объективный осмотр и инструментальное обследование пациента (ЭКГ, ЭхоКГ, СМ ЭКГ).

По окончании исследования оценивали течение персистирующей фибрилляции предсердий (частоту и продолжительность пароксизмов), ремоделирование миокарда левого желудочка [(систолю-диастолические объемы по формуле L. E. Teicholtz и соавт. (1976), размеры левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВ)], а также эффективность антигипертензивной терапии (Рекомендации ВНОК, 2004) и динамику ФК ХСН по NYHA.

Согласно протоколу исследования, приступы аритмии расценивались как редкие при их возникновении реже 1 раза в 3 месяца, как частые – более 1 раза в 3 месяца.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0 с применением стандартных статистических методов обработки информации. Полученные результаты описывались с помощью $M \pm m$; использован критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно у 12 (40%) больных пароксизмы аритмии были редкими, у остальных 18 (60%) – частыми. Через 1 месяц антиаритмической терапии у большей части больных (63,3%) аритмия не рецидивировала, у 13,3% больных возник 1 приступ, а у 23,3% – 2 приступа аритмии (табл. 1). У этих пациентов синусовый ритм был восстановлен однократной дозой пропанорма 600 мг внутрь.

Сравнительный анализ ЭКГ через 1 месяц терапии пропафеноном не выявил достоверных изменений её основных показателей (продолжительность интервала PQ, QT, комплекса QRS).

Через 6 месяцев лечения почти у четверти больных (23,3%) ФП по-прежнему не рецидивировала, у половины пациентов возникло 2 приступа аритмии, у 13,3% больных пароксизмы аритмии характеризовались как частые. При этом достоверно сократилась продолжительность возникавших приступов до $8,2 \pm 1,3$ ч.

За последующие 6 месяцев (до окончания исследования) на фоне постоянной антиаритмической терапии почти у 2/3 больных ФП не рецидивировала и только у 4 (13,3%) пациентов пароксизмы аритмии оставались частыми. Продолжительность возникавших пароксизмов достоверно снизилась до $4,6 \pm 0,6$ ч.

Таблица 2

Результаты СМ ЭКГ в процессе лечения

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
ЧСС средняя	78,7±1,8	73,3±1,6*	67,1±1,8*
ЧСС min	58,3±1,7	52,4±1,2*	49,6±0,96*
ЧСС max	108,3±2,4	101,4±1,8*	97±2,3*
Общее количество эпизодов депрессии ST	71	34	21
Общая продолжительность эпизодов депрессии ST, мин	246,2	147,2	72,9
В том числе безболевая ишемия, мин	68	33	17

Примечание: * - достоверность изменений $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таким образом, к концу исследования у 63,3% больных аритмия не повторялась, редкие пароксизмы возникали у 23,3% пациентов (против 40% до лечения) и у 13,3 % пароксизмы ФВ были частыми (против 60% до лечения).

До начала исследования средний уровень АД составил $146,2 \pm 2,5 / 86,0 \pm 1,4$ мм рт.ст. Через 1 месяц терапии даприлом у 19(63,4%) пациентов АД достигло целевого уровня, через 6 месяцев – у 27 (90%) больных и к окончанию исследования – у всех пациентов.

Снижение частоты рецидивов аритмии к 12-му месяцу лечения объясняется не только антиаритмическим действием пропафенона, но положительным влиянием Даприла на гипертрофированный миокард левого желудочка и уровень артериального давления.

По данным СМ ЭКГ, в процессе лечения достоверно снизились средняя, минимальная и максимальная ЧСС (табл. 2). К 12 месяцу терапии более чем в 3 раза сократилось общее количество и продолжительность эпизодов ишемической депрессии сегмента ST (в т.ч. безболевых). Возможными причинами таких изменений является урежение фоновой ЧСС, снижение уровня АД, уменьшение проявлений ХСН на фоне комплексной терапии с включением иАПФ Даприла, антиагрегантов, статинов и др.

Через 6 и 12 месяцев терапии пропанормом не выявлено нарушений синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, что позволяет судить о безопасности длительной терапии данным препаратом в дозе 450 мг/сут. Побочные эффекты не зарегистрированы.

Известно, что персистирующая фибрилляция предсердий на фоне ГБ и ИБС сопровождается ремоделированием миокарда левого желудочка и приводит к прогрессированию ХСН. Поэтому в задачу исследова-

ния входила оценка параметров ремоделирования сердца в процессе длительной антиаритмической терапии Пропанормом.

Распределение больных в зависимости от ФК ХСН по NYHA до и в процессе лечения представлено в табл. 3.

Как следует из таблицы, исходно преобладали пациенты с III ФК ХСН (40%). Через 1 месяц лечения наблюдалось сокращение числа больных с III ФК (13,3%) и увеличение числа больных со II ФК ХСН (53,3%), что может быть вызвано отсутствием рецидивов аритмии в течение первого месяца у 63,3% пациентов (табл. 1).

Через 6 месяцев лечения количество больных с III ФК снизилось вдвое (6,6%) и не изменилось до окончания исследования.

По завершении лечения (12 месяцев) соотношение ФК ХСН изменилось по сравнению с исходным – основными ФК ХСН стали II (50%) и I (43,3%).

Функциональный класс ХСН в среднем по группе достоверно снизился к 6-му и 12-му месяцам терапии ($1,7 \pm 0,11$ и $1,64 \pm 0,11$ соответственно).

Анализ параметров ЭхоКГ до лечения позволяет говорить о сохранной систолической функции ЛЖ (ФВ – $61,9 \pm 1,12\%$). Клинические проявления ХСН I-III ФК вызваны, очевидно, диастолической дисфункцией миокарда (табл. 4).

Как следует из таблицы, размер левого предсердия (ЛП) исходно приближался к верхней границе нормы и достоверно не изменился через 6 и 12 месяцев терапии.

Конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР), фракции выброса (ФВ) исходно находились в диапазоне нормальных значений и достоверно изменились только к 12 месяцу лечения на 4,9%, 8,7% и 6,7% соответственно.

Таблица 3

Динамика ФК ХСН по NYHA в процессе лечения

ФК ХСН	Исходно	Через 1 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
I ФК, n (%)	9 (30%)	10 (33,3%)	11(36,6%)	13(43,3%)
II ФК, n (%)	9 (30%)	16 (53,3%)	17(56,6%)	15(50%)
III ФК, n (%)	12 (40%)	4 (13,3%)	2(6,6%)	2(6,6%)
ФК ХСН в среднем по группе	$2,1 \pm 0,15$	$1,8 \pm 0,12$	$1,7 \pm 0,11^*$	$1,64 \pm 0,11^*$

Примечание: * - достоверность изменений $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в процессе лечения

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
ЛП, мм	39,53 ± 0,75	39,2±0,7	38,7±0,66
КДР, мм	51,3 ± 0,84	50,5±0,84	48,8±0,8*
КСР, мм	34,4±0,9	32,9±0,81	31,4±0,8*
ФВ, %	61,9 ± 1,12	64,5±1,11	66,1±1,02*

Примечание: *- достоверность изменений $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Таким образом, длительная противорецидивная терапия персистирующей ФП антиаритмиком IC класса в комбинации с даприлом позволила достоверно снизить ФК ХСН через 6 месяцев и улучшить показатели внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ к 12-му месяцу терапии.

Использование пропафенона (Пропанорма) и лизиноприла (Даприла) в комплексной противорецидивной терапии персистирующей фибрилляции предсердий на фоне ГБ и ИБС позволило достоверно сократить количество рецидивов аритмии, достичь у всех больных целевого уровня АД, улучшить показатели внутрисердечной гемодинамики и снизить ФК ХСН. Лечение не сопровождалось возникновением побочных и нежелательных эффектов, что позволяет говорить о безопасности и эффективности комбинированной терапии персистирующей фибрилляции предсердий используемыми препаратами у больных гипертонической болезнью и стабильной ИБС.

Литература

- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.-176с.
- Боровков Н.Н. и др.. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий// Российск. кард. ж.-2003.-№ 5.- С.65-67.
- Яковлева Н.В., Заграй Н.А., Соболева В.А., Голицын С.П. Эффективность и переносимость пропафенона и хинидина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией// Кардиология.-1996.-№4.-С.37-41.
- Антонченко И.В., Савенкова Г.М., Попов С.В. и др. Тактика фармакотерапии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Progress in Biomedical Research -1999; 4:1:65-69.
- Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies /ed., S.B. Olsson, M.A. Alessie et al. Futura Publishing comp., 1994.- 414 с.
- Borggefe M., Candinas R., Nief C., et al. Effect of atrial fibrillation on inducibility of VT/VF during programmed ventricular stimulation // Circulation.-1991.-Vol.84.- (Abstr.) P.II.-P412.
- Botto GL, Capucci A., Bonini W. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone. Comparison of two regimens // Int. J. Cardiol. 1997; 58:55-61.
- Chiang C.W., Lo S.K., Kuo S.T. et al. Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis // Chest. -1994.-Vol.106.-P.396-409.
- Ergene V., Ergene O., Fowler J. et al. Predictors of success in the conversion of new-onset atrial fibrillation using oral propafenone // Eur. J. Emerg. Med. 1998; 5:425-8.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации, 2005.

Abstract

Effectiveness and safety of Class IC antiarrhythmic agent, propafenone (Propanorm, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic), was studied in patients with persistent atrial fibrillation (PAF) after sinus rhythm conversion, during long-term anti-recurrent treatment. The study included 30 men and women; mean age 57,97±1,2 years. PAF was caused by essential arterial hypertension, or its combination with stable coronary heart disease. To treat PAF paroxysms, propanorm was administered in the loading dose of 600 mg, continued by anti-recurrent therapy (450 mg/d for 12 months). All participants also received ACE inhibitor lisinopril (Dapril, PRO.MED.CS Praha a.s., Czech Republic). During anti-recurrent propanorm therapy (450 mg/d), no recurrent AF paroxysms were registered in 63,3% of the patients; paroxysm frequency reduced in 23,3%; paroxysms remained frequent in 13,3%. No adverse events were registered.

Twelve-month propanorm and dapril treatment was associated with significant improvements in intracardiac hemodynamics and chronic heart failure functional class, as early as by Month 6.

Keywords: Persistent atrial fibrillation, antiarrhythmics, anti-recurrent treatment, propanorm, dapril.

Поступила 15/06-2007

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ

Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М., Лавренова Н.Ю., Балуда Н.С., Хворостяная И.В.
Московский государственный медико-стоматологический университет

В лечении коронарной болезни сердца традиционно исходят из двух стратегических подходов, первый из которых сводится к стремлению всеми способами улучшить кровоснабжение ишемизированного участка, где бы он не находился, для чего используют как вазодилататоры, так и препараты с положительным инотропным эффектом. С другой стороны стараются ограничить потребность миокарда в кислороде, понижая его сократительную активность. Тем не менее, по-прежнему высокие показатели смертности от ОКС, ИМ, внезапной остановки сердца заставляют констатировать, что, несмотря на обилие кардиологических препаратов, успехи на пути создания лекарств для лечения таких больных оставляют желать лучшего. Это объясняется тем, что, с одной стороны, мы не можем значительно дилатировать сосуд, особенно, если он стенозирован или поражен атеросклерозом. С другой стороны, мы не можем существенно ограничивать сократительную способность миокарда, поскольку это чревато застойными явлениями на периферии.

Наряду с нейрогуморальной блокадой и гемодинамической поддержкой миокарда в условиях ишемии, направленными на обеспечение миокарда «горючим», следует дать сердцу возможность более рационального его использования. То есть следует попытаться скорректировать его метаболизм. Существуют два понятия «метаболическая терапия» и «коррекция метаболизма». Первое относится к субстратам – витаминам, ферментам, аминокислотам, глюкозе, АТФ и т.д., необходимых организму для обеспечения жизнедеятельности клеток в полном объеме. Для повышения эффективности лечения коронарной болезни сердца или других связанных с ишемией болезней следует вводить корректоры метаболизма. Эти вещества сами не являются субстратами, но корректируют какой-либо из метаболических процессов в организме. К их числу относятся иАПФ, статины и парциальные ингибиторы бета-окисления жирных кислот. Последняя группа препаратов только с конца 90-х годов получила признание в мире. К первому поколению этих препаратов относятся карнитин, пропионил-карнитин, триметазидин и ранолазин. Эти препараты ограничивают окисление жирных кислот внутри митохондрий. Второе поколение ограничивает поступление ЖК к месту бета-окисления, т.е. внутрь митохондрий. К этому поколению относится Милдронат.

Милдронат переключает организм с получения энергии за счет сжигания жирных кислот на получение ее за счет сжигания глюкозы. Достоинствами препарата второго поколения Милдроната является то, что он снижает расход кислорода во всем организме, осуществляет фармакологический тренинг клетки к ишемии (прекондиционирование). Действие его наступает медленнее, но за счет накопления в клетках ферментов (гексокиназа, пируватдегидрогеназа и др.); в период его отмены цитопротективный эффект сохраняется значительно дольше, чем у препаратов первого поколения, что позволяет проводить курсовое лечение. Кроме того, его действие не зависит от концентрации свободных жирных кислот.

Материал и методы

В исследование включено 28 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения 2-3 функционального класса (11 мужчин, 17 женщин в возрасте от 41 до 78 лет, средний возраст – $60,89 \pm 1,95$ года). Перед включением в исследование все пациенты прошли комплексное клиничко-инструментальное обследование на базе кафедры факультетской терапии МГМСУ и городской клинической больницы №70 г. Москвы. Помимо общеклинических исследований каждому больному проводили велоэргометрию (велоэргометрический комплекс Siemens-Elementa, Швеция), эхокардиографию с доплерэхокардиографией (эхокардиограф Sonos 100 CF Hewlett Packard, США, датчик 2,5 МГц), исследование эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии по методике Celermeyer и соавт., а также измерение величины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ультразвуковой сканер Aloka 680SSD, Япония, датчик 7,5 МГц). Лабораторные исследования включали в себя также изучение показателей гемостаза исходно и после компрессионной манжеточной пробы, исследование липидов крови и их фракций. Все указанные исследования проводили до и после двухмесячной терапии милдронатом в суточных дозах 500 и 1000 мг. До включения в исследование и во время приема милдроната пациенты получали сопровождающую терапию, которая не менялась в течение всего периода наблюдения, и ее предварительная продолжительность составляла не менее 6 месяцев до включения пациента в исследование.

Таблица 1

Оценка клинической эффективности милдроната у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (суточная доза – 500 мг/сут.)

Показатели (M±m)	Исходно (n=15)	После лечения (n=15)	p<0,05
Частота ангинозных приступов (в неделю)	5,47±1,29	3,73±1,02	0,0004
Продолжительность ангинозных приступов (в неделю)	5,4±0,74	3,13±0,44	нд
Кол-во таблеток нитроглицерина (в неделю)	4,47±1,37	2,93±0,44	0,003
Частота сердечных сокращений (в минуту)	73,8±2,67	71,2±1,84	нд
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	139,93±16,23	131,33±13,79	0,001
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	85,67±4,34	79,6±2,14	0,03

Обозначения: p – достоверность разности; M – среднее значение ряда; m – стандартная ошибка среднего.

Таблица 2

Оценка клинической эффективности милдроната у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (суточная доза – 1000 мг/сут.)

Показатели (M±m)	Исходно (n=13)	После лечения (n=13)	p<0,05
Частота ангинозных приступов (в неделю)	4,48±0,9	3±0,6	0,0007
Продолжительность ангинозных приступов (в неделю)	4,54±0,6	2,62±0,25	нд
Кол-во таблеток нитроглицерина (в неделю)	1,53±0,73	0,69±0,49	0,01
Частота сердечных сокращений (в минуту)	69,92±2,43	68,92±1,8	нд
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	137±5,41	130,85±3,3	0,04
Диастолическое артериальное давление мм рт. ст.)	83,15±3,09	80,62±2,17	нд

Обозначения: p – достоверность разности; M – среднее значение ряда; m – стандартная ошибка среднего.

Случайным образом пациенты были распределены на группы, которые получали милдронат в суточной дозе 500 мг/сут (15 пациентов, 6 мужчин и 9 женщин, средний возраст- 61,4±2, 65 года) и милдронат в суточной дозе 1000 мг/сут (13 пациентов, 5 мужчин и 8 женщин, средний возраст – 58,92±2,73 года). Группы были сравнимы между собой по биометрическим параметрам, исходной переносимости физической нагрузки, показателям гемостаза, уровню липидов, параметрам центральной гемодинамики, реакции сосудов на ишемию и нитроглицерин.

Основными критериями включения в исследование были: наличие стабильной стенокардии напряжения, подтвержденной положительным результатом велоэргометрической пробы, сохраненный синусовый ритм, согласие больного на включение в исследование.

Основными критериями исключения – отрицательный результат нагрузочной пробы, наличие врожденных, приобретенных пороков сердца, кардиопатий, миокардита, постоянная форма мерцания или трепетания предсердий, наличие серьезных заболеваний других органов и систем, непереносимость милдроната, отказ пациента от участия в исследовании.

После 2-х месячной терапии милдронатом в указанных дозах всем включенным в исследование пациентам повторно проводили весь комплекс исследований, описанных выше.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде таблиц, включая среднее значение ряда (M), стандартную ошибку среднего (m), оценку достоверности разли-

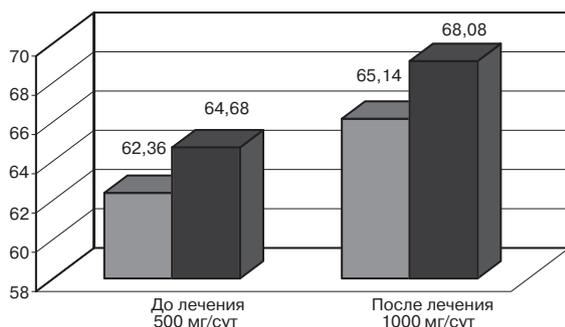


Диаграмма 1. Динамика фракции выброса левого желудочка на фоне терапии милдронатом.

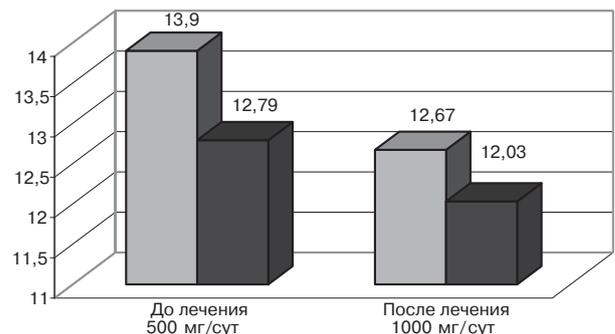


Диаграмма 2. Изменение давления в легочной артерии после применения милдроната.

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ в оценке эффективности милдроната у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (суточная доза – 500 мг/сут.)

Показатели М±m	Исходно (n= 13)	После лечения (n=13)	p< 0,05
Левое предсердие	2,05±0,04	2,07±0,05	нд
И КДО	68,4±4,69	68,1±4,2	нд
И КСО	26,75±3,36	24,8±2,8	0,01
Ударный индекс	42,21±2,32	43,64±1,96	0,02
Фракция выброса	62,36±2,28	65,14±1,99	0,0006
Сердечный индекс	2,94±0,16	3,13±0,18	0,02
Индекс массы тела	157,5±10,1	158,86±11,3	нд
Пик E	0,53±0,036	0,5±0,047	нд
Пик A	0,7±0,022	0,68±0,025	нд
E/A	0,74±0,061	0,73±0,078	нд
DT	225,36±13,26	223,07±11,36	нд
IVRT	98,43±4,14	98,43±3,74	нд
Давление в легочной артерии	13,9±0,9	12,67±0,71	0,003
Нижняя полая вена	95,07±3,5	96,4±2,5	нд
Индекс правого желудочка	1,26±0,04	1,23±0,03	нд
Площадь правого предсердия	12,18±0,8	12,28±0,7	нд
Толщина стенки правого желудочка	0,418±0,014	0,412±0,017	нд

Обозначения: p – достоверность разности; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; IVRT – время изоволюметрического расслабления, DT – время замедления кровотока раннего систолического наполнения левого желудочка.

чия показателей проводили с использованием критерия Стьюдента, достоверным считали значение p не менее 0,05.

Результаты

Основными клиническими эффектами милдроната, свидетельствующими об улучшении показателей гемодинамики, были достоверное, в сравнении с исходным, уменьшение частоты приступов стенокардии, количества потребляемых таблеток нитроглицерина, а также у пациентов обеих групп отмечено статистически значимое понижение уровня систолического артериального давления, а у пациентов, получавших милдронат в дозе 500 мг/сут, и достоверное снижение уровня диастолического артериального давления.

Анализируя полученные данные, мы отметили, что в группе больных, получавших милдронат в дозе 500 мг/сут, имело место достоверное снижение количества ангинозных приступов в неделю с 5,47±1,29 до 3,73±1,02 (p=0,0004), уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю (шт) с 4,47±1,37 до 2,93±1,05 (p=0,003), достоверное уменьшение показателей САД (мм рт.ст.) с 139,93±16,23 до 131,33±13,79 (p=0,001) и ДАД с 85,67±4,34 до 79,6±2,14 (p=0,03), табл.1. Кроме того, отмечено недостоверное уменьшение продолжительности ангинозных приступов и ЧСС.

В группе больных, принимавших милдронат в дозе 1000 мг/сут, достоверно уменьшилось количество ангинозных приступов в неделю с 4,48±0,9 до 3±0,6

(p=0,0007), количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю (шт) с 1,53±0,73 до 0,69±0,49 (p=0,01), а также снизились значения САД (мм рт. ст.) с 137±5,41 до 130,85±3,3 (p = 0,04), табл.2. Как и в первой группе, отмечено недостоверное уменьшение продолжительности ангинозных приступов и ЧСС (в мин).

Эхокардиографическое исследование выявило следующие основные положительные эффекты милдроната: достоверно уменьшился индекс конечного систолического объема левого желудочка, статистически значимо увеличились ударный и сердечный индексы, фракция выброса (диаграмма1). Отмечено также и достоверное снижение уровня среднего давления в легочной артерии (диаграмма 2), а у больных получавших 1000 мг милдроната в сутки значимо уменьшился индекс размера правого желудочка. Достоверного влияния препарата на диастолическую функцию левого желудочка не обнаружено.

Динамические наблюдения ЭхоКГ в группе больных, принимавших милдронат в дозе 500 мг/сут, показали достоверное увеличение значений ударного индекса (УИ) с 42,21±2,32 до 43,64±1,96 (p=0,02), фракции выброса (ФВ) с 62,36±2,28 до 65,14±1,99 (p=0,0006), СИ с 2,94±0,16 до 3,13± 0,18 (p=0,02) и уменьшение показателей ИКСО с 26,75± 3,36 до 24,8±2,8 (p=0,01) и ДЛА с 13,9±0,9 до 12,67±0,71 (p=0,003), табл. 3.

По данным ЭхоКГ, среди пациентов, принимавших милдронат в дозе 1000 мг/сут, было отмечено достоверное увеличение значений УИ с 41,77±2,1 до

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ в оценке эффективности милдроната у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения (суточная доза - 1000 мг/сут.)

Показатели М±m	Исходно (n= 13)	После лечения (n=13)	p < 0,05
Левое предсердие	1,95±0,04	1,97±0,04	нд
И КДО	65,46±3,44	64,05±3,4	нд
И КСО	22,23±1,85	20,01±1,5	0,001
Ударный индекс	41,77±2,1	44±1,5	0,02
Фракция выброса	64,69±1,72	69,08±1	0,003
Сердечный индекс	2,89±0,15	3,07±0,16	0,03
Индекс массы тела	129,85±8,9	132,23±8,9	нд
Пик Е	0,55±0,032	0,57±0,026	нд
Пик А	0,59±0,026	0,57±0,023	нд
Е/А	0,94±0,064	1,02±0,075	нд
DT	220,77±7,22	213,85±6,47	нд
IVRT	92,69±3,37	88,08±3,26	нд
Давление легочной артерии	12,79±0,89	12,03±0,7	0,09
Нижняя полая вена	97,15±2,05	99,62±0,4	нд
Индекс правого желудочка	1,23±0,043	1,17±0,038	0,0002
Площадь правого предсердия	12,32±0,32	12,57±0,31	нд
Толщина стенки правого желудочка	0,39±0,013	0,394±0,011	нд

Обозначения: p – достоверность разности; ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; IVRT – время изоволюметрического расслабления, DT – время замедления кровотока раннего систолического наполнения левого желудочка.

44±1,5 (p=0,02), ФВ с 64,69±1,72 до 69,08±1 (p=0,003), СИ с 2,89±0,15 до 3,07±0,16 (p=0,03) и достоверное уменьшение показателей ИКСО с 22,23±1,85 до 20,01±1,5 (p=0,001), ДЛА – с 12,79±0,89 до 12,03±0,7 (p=0,009), ИПЖ – с 1,23±0,043 до 1,17±0,038 (p=0,0002), табл. 4.

В обеих исследуемых группах пациентов побочные эффекты не встречались. Это свидетельствует о том, что применение милдроната в дозировке 1г/сут переносится так же хорошо, как и в дозировке 500 мг/сут.

Литература

1. Macor J.E., Kowala M.C., Advance in the understanding and treatment of congestive heart failure // Ann. Reports in Med. Chemistry, 2000. Vol. 35. P. 63-72.
2. А.П. Сисецкий, В.П. Артюх, И.И. Сахарчук, Н.Ф. Стародуб. Особенности действия милдроната / дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат / на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности // Эксперим. клин. фармакол. 1992. Т.55, № 3, с. 20-21.
3. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Клин. мед. 1999. Т. 77, № 3. с. 41-43.
4. Р.С. Карпов, В.А. Дудко, В.М. Шинулин и др. Клинико-инструментальная оценка эффективности лечения больных с сочетанным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий // Терапевт. архив. 1991. Т. 63, № 4. с. 90-93.

Поступила 15/06-2007

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

Резюме

*Проведена сравнительная оценка влияния двух блокаторов ангиотензиновых рецепторов (вальсартана и эпросартана) на тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме: 34 больным назначен вальсартан на 16 нед., 32 больным – эпросартан на 16 нед. Оценивали динамику перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также показатели тромбоцитарного гемостаза. При статистической обработке результатов использован *t*-критерий Стьюдента.*

Применение вальсартана у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме оказывает позитивное влияние на синдром перекисидации и оптимизирует первичный гемостаз. Продолжительное применение вальсартана способно закрепить достигнутый эффект.

С целью снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение вальсартана с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, вальсартан, эпросартан.

В условиях современной цивилизации все шире распространяется артериальная гипертония (АГ), часто сочетаясь с метаболическим синдромом (МС). При этом одной из бурно развивающихся и активно исследуемых групп гипотензивных средств являются блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР). Выяснено, что препараты данной группы вызывают ремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ. Важным механизмом позитивного влияния БАР на миокард считается выраженное ослабление гуморального митогенного влияния ангиотензина II [1].

Вместе с тем, не выяснены различные аспекты действия БАР у больных АГ при МС на тромбоцитарный гемостаз в плане оптимизации его функций. В этой связи предпринято настоящее исследование: в котором проведена сравнительная оценка влияния двух БАР, наиболее часто назначаемых в России, вальсартана и эпросартана на параметры тромбоцитарного гемостаза у больных АГ при МС.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 66 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела > 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер > 0,85 у женщин и > 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых лю-

дей аналогичного возраста. Обследование включало определение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию ацилгидроперексидов (АГП) [3], ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО «Агат-Мед» и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов по концентрации ацилгидроперексидов [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [13] в модификации Кубатиева А.А. и соавт. [6]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. [4] с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. [11]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. с использованием в качестве индукторов АДФ (0,5x10⁻⁴ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне лечения вальсартаном и эпросартаном

Параметры	Лечение, М±m				Контроль (M±m; n=28)
	Исходные значения (n=66)	16 нед. вальсартан (n=34)	16 нед. эпросартан (n=32)	4 нед. после отмены (n=66)	
	АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ				
АДФ, сек	25,6 ± 0,17	35,8 ± 0,12 p ₁ < 0,01	34,0 ± 0,12 p ₁ < 0,01	26,6 ± 0,2 *	42,1 ± 0,05 p < 0,01
Коллаген, сек	21,1 ± 0,19	32,4 ± 0,22 p ₁ < 0,01	29,7 ± 0,12 p ₁ < 0,01	21,5 ± 0,2 *	33,2 ± 0,04 p < 0,01
Тромбин, сек	37,6 ± 0,26	47,0 ± 0,12 p ₁ < 0,01	44,2 ± 0,16 p ₁ < 0,01	38,1 ± 0,28 *	55,0 ± 0,16 p < 0,01
Ристомицин, сек	24,9 ± 0,16	33,2 ± 0,16 p ₁ < 0,01	33,2 ± 0,04 p ₁ < 0,01	25,1 ± 0,20 *	45,2 ± 0,07 p < 0,01
H ₂ O ₂ , сек	30,3 ± 0,24	40,0 ± 0,14 p ₁ < 0,01	38,2 ± 0,16 p ₁ < 0,01	30,8 ± 0,24 *	46,3 ± 0,02 p < 0,01
Адреналин, сек	66,7 ± 0,23	98,2 ± 0,23 p ₁ < 0,01	82,0 ± 0,26 p ₁ < 0,01	68,4 ± 0,26 *	95,2 ± 0,6 p < 0,01
АДФ+адреналин, сек	22,1 ± 0,16	28,2 ± 0,14 p ₁ < 0,01	31,7 ± 0,06 p ₁ < 0,01	22,5 ± 0,16 *	34,8 ± 0,3 p < 0,01
АДФ+коллаген, сек	18,2 ± 0,17	26,0 ± 0,12 p ₁ < 0,01	26,5 ± 0,01 p ₁ < 0,01	18,7 ± 0,16 *	26,6 ± 0,17 p < 0,01
Адреналин+ коллаген, сек	13,1 ± 0,12	23,4 ± 0,06 p ₁ < 0,01	28,7 ± 0,16 p ₁ < 0,01	13,3 ± 0,12 *	29,10 ± 0,16 p < 0,01
АДФ+адреналин+ коллаген, сек	13,2 ± 0,18	21,0 ± 0,01 p ₁ < 0,01	14,3 ± 0,18 p ₁ < 0,01	13,4 ± 0,23 *	22,5 ± 0,15 p < 0,01
АДФ+адреналин+ тромбин, сек	12,4 ± 0,22	20,3 ± 0,04 p ₁ < 0,01	19,0 ± 0,14 p ₁ < 0,01	12,6 ± 0,17 *	20,6 ± 0,20 p < 0,01

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

(0,125 ед/мл) (НПО «Ренам»), адреналина (5,0x10⁻⁶ М, завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода (7,3x10⁻³ М)[11], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [10]. С целью эффективной коррекции артериального давления и определения динамики оцениваемых параметров 34 больным АГ при МС на 16 нед. лечения назначался препарат вальсартан 80 мг утром. Остальным 32 пациентам рекомендовался эпросартан 600 мг 1 раз утром. У всех больных оценивались клинические и лабораторные показатели в начале лечения, через 4, 16 нед. терапии и через 1 мес. после ее отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Результаты исследования

При лечении обоими препаратами побочных эффектов не выявлено. У больных АГ обеих групп на фоне МС достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли: систолическое – 171,2±3,0 мм

рт.ст, диастолическое – 106,1±2,9 мм рт.ст. Через 1 нед. лечения вальсартаном артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – 127,2±4,4 мм рт.ст., диастолическое – 89,2±1,6 мм рт.ст. При назначении эпросартана артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое 126,1±4,6 мм рт.ст., диастолическое – 88,2±2,4 мм рт.ст.

К исходу 16 нед. курса терапии вальсартаном отмечено увеличение АОА плазмы (31,4±0,03%) и снижение перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП – снизился до 1,46 ± 0,01 Д233/1мл (p < 0,01). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ТБК-активных соединений – также подверглось достоверной динамике (3,49±0,04 мкмоль/л).

Вальсартан достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило 2,87±0,04 Д233/10⁹ тр. (в исходе – 3,36±0,04 Д233/10⁹ тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив 1,19±0,006 нмоль/10⁹ тр. и 7,80±0,02 нмоль/10⁹ тр., соответственно. В конце курса лечения вальсартаном развилось достоверное

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ при МС на фоне лечения вальсартаном и эпросартаном

Параметры	Лечение (M±m)				Контроль M±m (n=28)
	Исходные значения (n=66)	16 нед., вальсартан (n=34)	16 нед., эпросартан (n=32)	4 нед. после отмены (n=66)	
ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ					
Дискоциты, %	51,32±0,43	81,4±0,18 p ₁ <0,01	76,48±0,34 p ₁ <0,01	53,22±0,42 *	83,5±0,06 p<0,01
Диско-эхиноциты, %	28,90±0,39	11,74±0,02 p ₁ <0,01	13,48±0,03 p ₁ <0,01	28,07±0,42 *	8,8±0,12 p<0,01
Сфероциты %	14,21±0,09	3,0±0,6 p ₁ <0,01	5,76±0,02 p ₁ <0,01	13,64±0,42 *	2,8±0,04 p<0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,97±0,05	2,74±0,05 p ₁ <0,01	3,42±0,01 p ₁ <0,01	3,72±0,42 *	1,9±0,02 p<0,01
Биопольярные формы, %	1,60±0,02	1,12±0,04 p ₁ <0,01	0,86±0,04 p ₁ <0,01	1,35±0,42 *	0,50±0,05 p<0,01
Сумма активных форм, %	48,68±0,43	18,6±0,14 p ₁ <0,01	23,52±0,18 p ₁ <0,01	46,78±0,42 *	16,5±0,08 p<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	13,46±0,12	6,54±0,03 p ₁ <0,01	8,45±0,13 p ₁ <0,01	13,1±0,42 *	6,21±0,02 p<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	17,94±0,21	3,26±0,05 p ₁ <0,01	7,65±0,02 p ₁ <0,01	17,25±0,42 *	3,10±0,04 p<0,01
Число средних и больших агрегатов по 4 и более тромб.	5,05±0,08	0,23±0,08 p ₁ <0,01	1,05±0,06 p ₁ <0,01	4,75±0,42 *	0,12±0,005 p<0,01

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

уменьшение секреции МДА тромбоцитами – 6,61±0,02 нмоль/10⁹ тр. (в исходе – 9,84±0,06 нмоль/10⁹ тр.). Позитивные изменения ПОЛ плазмы (АГП – 1,86±0,03 Д233/1мл., ТБК-продукты – 4,18±0,01 мкмоль/л) и тромбоцитов (АГП – 2,92±0,01 Д233/1мл., базальный МДА – 1,23±0,006 нмоль/ 10⁹ тр., стимулированный – 8,11±0,03 нмоль/ 10⁹ тр.) были менее выражены.

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце лечения вальсартаном достоверно повысили свою активность: каталаза – до 7800,0 ± 5,21 МЕ/10⁹тр. и СОД до 1480,0±3,26 МЕ/10⁹ тр., по сравнению с исходом (4860,0±17,18 МЕ/10⁹ тр. и 1020,0±3,18 МЕ/10⁹ тр., соответственно, p<0,01). Эпросартан слабее влиял на активность антиоксидантной защиты кровяных пластинок пациентов: каталаза – 7400,0 ± 21,24 МЕ/10⁹ тр., СОД – 1430,0 ± 3,26 МЕ/10⁹ тр.

Коррекция артериального давления у больных с помощью вальсартана характеризовалась достоверным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Ослабление тромбоксанообразования в простой пробе (36,4±0,05%) наступало в результате снижения активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до 67,2±0,01% и тромбоксансинтетазы до 57,0±0,07%). В исходе аналогичные показатели составили 89,8±0,18% и 83,6±0,04%, соответственно. Оцениваемые параметры тромбоцитов у больных на фоне приема эпросартана претерпели достоверную динами-

ку, но достигли более скромных значений 39,8±0,05%, 69,4±0,03% и 60,3±0,01%, соответственно.

Применение вальсартана у больных АГ при МС обусловило положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов осталось на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии - 81,2±0,14 с.) на фоне терапии вальсартаном претерпела более выраженную положительную динамику через 16 нед. – 116,2±0,19 с., чем на эпросартане – 120,1±0,12 с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов на вальсартане снизилась с 55,8±0,03% до 33,1±0,23%, а на эпросартане – до 42,1±0,16%. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена (21,2±0,14 с), несколько медленнее с АДФ и ристомицином, еще позднее – с Н₂О₂ (30,6±0,10 с) и тромбином (37,2±0,14 с). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина (65,0±0,28 с). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей (табл.1).

По завершении курса лечения вальсартаном у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомицин, менее активно – на Н₂О₂ и тромбин. Максимальная длительность возникнове-

ния АТ наблюдалась у адреналина ($98,2 \pm 0,23$ с). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (табл.1). В ходе лечения эпросартаном динамика АТ несколько уступала таковой на вальсартане.

У больных прием вальсартана способствовал выраженной оптимизации ВАТ (табл.2). Так, в частности отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов ($18,6 \pm 0,14\%$) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сфероэхиноцитов и биополярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до $3,26 \pm 0,05\%$, средних и больших агрегатов – до $0,23 \pm 0,08\%$, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в конце лечения составило $6,54 \pm 0,03\%$. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии вальсартана на микроциркуляцию у больных АГ при МС. Через 4 нед. после отмены препарата биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному. Эпросартан в меньшей степени влиял на ВАТ у пациентов на протяжении всего периода наблюдения.

В исходе у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло $2,92 \pm 0,004$ мин., а его активность – $9,8 \pm 0,16$ с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись $2,51 \pm 0,002$ мин. и $12,5 \pm 0,03$ с., соответственно. В конце лечения вальсартаном у больных удалось увеличить время образования тромбопластина ($2,75 \pm 0,02$ мин) и уменьшить его активность ($10,0 \pm 0,04$ с). При лечении эпросартаном активность тромбопластина составила $2,73 \pm 0,002$ мин при длительности его образования $11,8 \pm 0,08$ с.

Обсуждение

Снижение выраженности ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на вальсартане улучшают состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ и МС. При этом снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Нормализация ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и уменьшение образования в них тромбоксана способствует антитромботическому эффекту вальсартана у больных АГ при МС.

Уменьшение АААТ и АТ у больных на фоне приема вальсартана можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови, не исключая прямого по-

ложительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок со снижением активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема вальсартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения в крови стимулятора его синтеза - ангиотензина II. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Нормализация ВАТ у больных на фоне приема вальсартана говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его положительных влияний на первичный гемостаз и ПОЛ. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия вальсартан уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ, ослабление гуморального влияния ангиотензина II в кровотоке. Менее выраженное положительное влияние эпросартана на перекисное окисление липидов в плазме и тромбоцитах и их внутрисосудистую активность, видимо, обуславливается его химической структурой и меньшей степенью блокады рецепторов к ангиотензину, что делает его менее предпочтительным у больных АГ при МС.

Учитывая постепенную утрату положительных эффектов вальсартана у больных АГ при МС после его отмены, терапия им должна быть длительной. Длительное назначение вальсартана таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику у них сосудистых осложнений.

Применение эпросартана возможно лишь у больных АГ с недавно существующим МС при отсутствии или начальных проявлениях нарушений тромбоцитарных функций.

Выводы

1. Вальсартан у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме способен корректировать ПОЛ в плазме и тромбоцитах.

2. Вальсартан оказывает положительное влияние на адгезию, агрегацию тромбоцитов, их внутрисосудистую активность и процесс тромбопластинообразования у больных АГ при МС.

3. Назначение эпросартана позитивно и достоверно влияет на оцениваемые параметры тромбоцитарного гемостаза, однако уступает по эффективности вальсартану у больных АГ при МС в оцениваемые сроки наблюдения.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб:Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. -167 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.1983.-№ 3.-с. 33-36.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клинико-лабораторного исследования больных тромбоцитопатией. СПб.:1992.-25с.
5. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов// Лабораторное дело. 1989.-№1.-с.36-38.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экпер. биологии и медицины.1979.-№ 5.-с. 414-417.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией //Тер.архив.-1998.-№ 12.-с. 19-23.
8. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте//Тер. архив1998.-№ 12.-с. 19-23.
10. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика.1997.-№2.-с.23-35.
11. Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999.
12. Biggs R., Douglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood //J.Physiol.1953.-vol.119.-p. 89-104.

Abstract

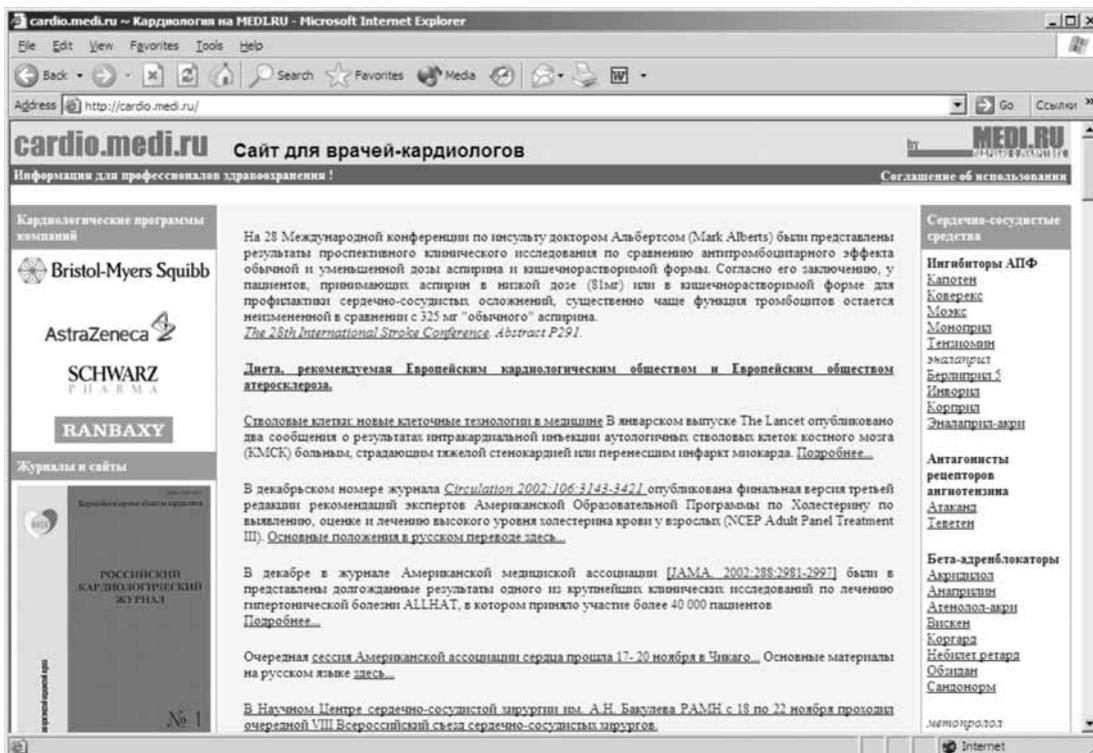
The authors compared platelet hemostasis effects for two angiotensin receptor blockers, valsartan and eprosartan, in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). For 16 weeks, 34 patients received valsartan, and 32 – eprosartan. Plasma and platelet lipid peroxidation products, blood and platelet antioxidant potential, platelet hemostasis parameters were investigated. Data were analyzed using Student t statistics.

Valsartan therapy in AH and MS patients reduced peroxidation syndrome and optimized primary hemostasis. To reduce body weight in such patients, valsartan should be combined with non-pharmaceutical methods.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, valsartan, eprosartan.

Поступила 14/12-2006

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



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И/ИЛИ ИБС И БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.

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

В последние годы наблюдается постоянный рост числа больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхолегочной патологией [1,2,3].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ИБС в сочетании составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп в экономически развитых странах. Уровень смертности от данных заболеваний – более 50 % [1,3,4].

Частота встречаемости системной артериальной гипертонии (АГ) у хронических пульмонологических больных колеблется, по данным различных исследователей, от 4 до 50 % [5].

По данным ряда авторов, у больных с ХОБЛ выявляется высокая частота (от 89 % до 92 %) [6,7] нарушений ритма сердца, особенно, если ХОБЛ сочетается с ИБС (от 80,1 до 96,7 %) [1].

Помимо ХОБЛ, большой распространенностью обладает бронхиальная астма (БА), которая в пожилом возрасте часто сочетается с АГ и ИБС. У 19 – 32 % больных БА имеется сопутствующая АГ или ИБС [8]. По данным некоторых авторов, сочетание БА и ИБС в старших возрастных группах выявляется от 48 до 61,7 % случаев [3,9].

В структуре базисной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией β-адреноблокаторы занимают одно из ведущих мест. Известно, что применение β-адреноблокаторов не только эффективно контролирует уровень артериального давления (АД), ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, но и предупреждает развитие осложнений АГ и ИБС, уменьшает смертность, что подтверждено многоцентровыми исследованиями (the beta-blockers pooling project, the Cooperative Cardiovascular Project, APSIS, IMAGE, GMT, HAPPY, MAPHY, STOP-Hypertension, MERIT-HF, ENECA, NEBIS, SENIORS, и др.) [10]. Однако если эти больные имеют сопутствующую патологию со стороны органов дыхания с бронхообструктивным синдромом – такую, как ХОБЛ и БА, то применение β-адреноблокаторов традиционно рассматривается нежелательным или даже противопоказанным, т.к. одним из побочных эффектов препаратов данной группы принято считать возможность появления (или усиления) бронхиальной

обструкции. В основном, это относится к неселективным и в больших дозах кардиоселективным β-адреноблокаторам.

Таким образом, возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения β-адреноблокаторов и риском развития, либо усугубления бронхообструкции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивной патологией.

В последние годы происходит непрерывное совершенствование свойств β-адреноблокаторов. Появление новых, более эффективных и безопасных блокаторов β-адренорецепторов, отличающихся высокой селективностью к β1-рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, может быть перспективным направлением лечения этой категории больных.

По совокупности свойств одним из наиболее предпочтительных препаратов для применения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом является небиволол.

Небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми, группа Менарины») является суперселективным β1-адреноблокатором III поколения. Индекс кардиоселективности, т.е. отношения блокады β1-адренорецепторов к блокаде β2-адренорецепторов, составляет 293. Для сравнения: индекс кардиоселективности атенолола равен 15, метопролола – 25, бисопролола – 26. Терапевтическая доза для небиволола – 5 мг в сутки. Препарат обладает длительной продолжительностью действия (более 24 часов), принимается один раз в сутки. Другой особенностью является то, что небиволол модулирует синтез NO в эндотелии сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации [11].

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния небиволола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией [12,13,14,15]. В этих исследованиях не отмечено ухудшения показателей ФВД.

С учетом вышеизложенного приводим два собственных клинических наблюдения успешного применения небиволола у пациентов с сочетанием АГ и/или ИБС и бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ и/или БА.

Больной С., 67 лет, поступил в факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) ММА им. И.М. Сеченова 25 мая 2005 г. с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке (подъем на 1-2-й этаж), кашель, преимущественно утром, с отделением мокроты желтого цвета, до 30-40 мл в сутки, повышение уровня АД максимально до 180 и 100 мм рт.ст., ощущение сердцебиений и перебоев в работе сердца.

Из анамнеза известно, что курил в течение 49 лет по 1 пачке сигарет в сутки (ИКЧ=49 пачка/лет), последние 2 месяца не курил. В прошлом имела профессиональная вредность — работал газосварщиком, в настоящее время пенсионер. В течение последних 2 лет стал отмечать одышку при умеренной физической нагрузке (подъем на 1-2-й этаж), затрудненное дыхание. На кашель особого внимания не обращал, связывал его наличие с курением. При обращении в поликлинику по месту жительства состояние было расценено как хронический бронхит. В феврале-марте 2005 г. отметил нарастание одышки и кашля, появилось ощущение «заложенности в грудной клетке», слабость, потливость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В амбулаторных условиях по данному поводу проводилось лечение (названия препаратов больной не помнит), однако без клинического улучшения, сохранялись одышка, кашель, ощущение «заложенности в грудной клетке», слабость, потливость.

Из анамнеза также известно, что длительное время больной отмечает повышение уровня АД максимально до 180 и 100 мм рт.ст., без субъективных ощущений, к врачам по данному поводу не обращался и регулярной терапии не получал. Кроме того, в течение неопределенного времени отмечает ощущения сердцебиений и перебоев в работе сердца. Пациент обратился в факультетскую терапевтическую клинику для обследования и лечения.

При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,6 С. Конституция астеническая. Кожные покровы чистые, умеренной влажности, акроцианоз. Отеков нет. Лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. При перкуссии над легкими — коробочный звук. При аускультации в легких выслушивается ослабленное дыхание, при форсированном выдохе рассеянные сухие хрипы; ЧДД 16 в мин.; тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Уровень АД — 180 и 100 мм рт.ст., ЧСС — 80 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. При перкуссии — печень опущена (+3 см из-под края реберной дуги), селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Неврологической симптоматики нет.

В общем анализе крови: гемоглобин 145,8 г/л, эритроциты 4,77 x 10¹²/л, лейкоциты 7,18 x 10⁹/л, нейтрофилы 63,97 %, лимфоциты 21,8 %, моноциты 8,61 %,

эозинофилы 5,14 %, базофилы 0,48 %, тромбоциты 296,9 x 10⁹/л, цв. показатель 0,91, СОЭ 24 мм/ч. В биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлено, кроме повышения уровня триглицеридов до верхней границы нормы — 150 мг/дл (норма: 50-150) и общего холестерина до 252 мг/дл (норма: 150-250). СРБ — отрицательный. Анализы мочи и кала без патологических изменений.

В общем анализе мокроты: характер — слизистый, цвет — серый, значительное количество плоского эпителия, умеренное количество цилиндрического эпителия, лейкоциты — 10-20-30 в поле зрения, в скоплениях — до 60, много макрофагов, спирали Куршмана — 3 в препарате; эритроцитов, эозинофилов, кристаллов Шарко-Лейдена, эластических волокон, БК и атипичных клеток не обнаружено.

При посеве мокроты (и определении чувствительности к антибиотикам) были выделены следующие микроорганизмы: *Streptococcus* sp. 107 (ампициллин, левофлоксацин, офлоксацин, хлорамфеникол, цефепим, эритромицин); *Streptococcus pneumoniae* 107 (клиндамицин, левофлоксацин, оксациллин, хлорамфеникол, цефепим, эритромицин), *Enterobacter aerogenes* 107 (клиндамицин, левофлоксацин, оксациллин, хлорамфеникол, цефепим, эритромицин).

При рентгенографии органов грудной клетки: легкие резко вздуты, без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок диффузно усилен за счет интерстициального компонента, стенки бронхов утолщены. В различных отделах легких имеются очаги фиброза. Корни легких структурны, уплотнены. Диафрагма низко расположена, уплощена. Плевральные синусы свободны. Сердце небольших размеров, аорта уплотнена.

Учитывая жалобы на кашель с отделением мокроты, прогрессирующую одышку, длительный стаж курения (ИКЧ=49 пачка/лет), наличие профессиональной вредности в прошлом, данные осмотра — коробочный звук при перкуссии легких, ослабленное дыхание и рассеянные сухие хрипы при аускультации; изменения мокроты было заподозрено сочетание хронического обструктивного бронхита с эмфиземой (наличие последней подтвердилось данными рентгенографии), что позволило говорить о наличии у больного хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Для уточнения характера эмфиземы была проведена компьютерная томография органов дыхания, при которой выявлено: во всех отделах легких визуализируются признаки внутридольковой и сливной эмфиземы. Просветы бронхов свободны, за исключением сегментарных бронхов средней доли, которые цилиндрически расширены и содержат слизь. Стенки бронхов деформированы, резко уплотнены. В средостении признаков лимфаденопатии не выявлено. При проведении функциональных проб («вдох-выдох») заметного изменения

пневматизации легочной ткани не отмечено. Структуры средостения дифференцированы.

Данные спирографии выявили выраженные обструктивные вентиляционные нарушения (ОФВ1 – 49 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 44 %, МОС25 % – 18 %, МОС50 % – 16 %, МОС75 % – 20 %. При проведении пробы с беротеком: ОФВ1 – 53 %, МОС25 % – 20 %, МОС50 % – 18 %, МОС75 % – 22 %). С учетом постбронходилатационного значения ОФВ1/ФЖЕЛ (44 %) и постбронходилатационного значения ОФВ1 (53 %) состояние было расценено как ХОБЛ среднетяжелого течения.

Для уточнения легочных объемов и сопротивления дыхательных путей была проведена бодиплетизмография: обнаружено резкое увеличение ООЛ до 230 %, умеренное увеличение общего бронхиального сопротивления (0,371 kPa.s/L).

На ЭКГ – синусовый ритм, с ЧСС 72 уд в мин. Нормальное расположение ЭОС; PQ – 0,16 с. QRS – 0,1 с. Сегмент ST на изолинии. Неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости.

При эхокардиографии: размеры левого желудочка – 4,0 см (до 5,5), левого предсердия – 4,3x3,9 см (5,5x4,5), правого желудочка – 3,0 см (до 3,5), правого предсердия – 4,2x2,9 см (4,5x3,5). Толщина стенок: межжелудочковой перегородки – 1,1 см (до 1,0), задней стенки – 0,9 см (до 1,1), правого желудочка – 0,45 см (до 0,4). Характер движения стенок: гиперкинез свободной стенки правого желудочка. Общая сократительная функция не нарушена, фракция выброса – 55 %. Клапаны не изменены. Стенки аорты уплотнены, просвет корня аорты не расширен. ДКГ-картина: снижение функции диастолического расслабления миокарда (E/A=0,5/0,9). Таким образом, по данным ЭхоКГ имеются признаки гипертрофии левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 см – до 1,0) и хронического легочного сердца (толщина стенки правого желудочка – 0,45 см – до 0,4), гиперкинез свободной стенки правого желудочка.

С целью верификации артериальной гипертонии было проведено СМАД на «чистом фоне»: среднее АД днем – 162 и 95 мм рт.ст., ИВСАД – 72 %, ИВДАД – 16 %, среднее ЧСС – 88/мин. Среднее АД ночью – 143 и 85 мм рт.ст., ИВСАД – 81 %, ИВДАД – 20 %, среднее ЧСС – 76/мин., СИСАД – 6 %, СИДАД – 8 %.

Учитывая жалобы на ощущения сердцебиений и перебоев в работе сердца, было проведено ЭКГ-мониторирование по Холтеру: Синусовый ритм. ЧСС 60-138 уд. в мин. Средняя ЧСС – 79 уд в мин: днем – 81, ночью – 71 уд. в мин. Наджелудочковые экстрасистолы: всего 917, 2 куплета, 1 триплет, 2 эпизода бигеминии; 5 желудочковых экстрасистол: 2 морфологии. ST-T: в утренние часы отмечена горизонтальная депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях I, aVL, V4-V6 (ЧСС 130/мин).

При изучении переносимости физической нагрузки

с помощью теста с 6-минутной ходьбой получены следующие данные: до проведения теста SatO₂ – 94 %, одышка по шкале Borg – 0 баллов, ЧСС – 86 в мин, по завершении теста SatO₂ – 93 %, одышка по шкале Borg – 3 балла, ЧСС – 100 в мин, пациент прошел 501 м.

При УЗИ органов брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Консультация окулиста: Артериолосклероз сетчатки, ангиоспазм. Хронический конъюнктивит. Артериолоспазм сетчатки.

Таким образом, установлен следующий клинический диагноз: ХОБЛ с формированием бронхоэктазов, среднетяжелого течения, смешанный (эмфизематозно-бронхитический) вариант, в фазе нестойкой ремиссии. Дыхательная недостаточность II ст. Хроническое легочное сердце в фазе субкомпенсации. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, высокого риска. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма сердца (суправентрикулярная экстрасистолия). Атеросклероз коронарных и церебральных артерий, аорты.

Пациенту было назначено лечение: диета (в рамках стола №10), по поводу ХОБЛ – дозированный аэрозоль беродуала Н по 2 вдоха 4 раза в день, халиксол 90 мг/сут внутрь, трихопол 1000 мг/сут внутрь. Проводилась кислородотерапия, дыхательная гимнастика. По поводу АД – арифон-ретард 1,5 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут, верапамил 240 мг/сут, клоназепам 0,5 мг на ночь.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшилась интенсивность кашля, одышки, при аускультации уменьшилось количество сухих хрипов в легких. Однако сохранялись повышенные цифры АД на уровне 150-160 и 85-90 мм рт.ст. В связи с этим, верапамил был заменен на небиволол в суточной дозе 5 мг. Учитывая наличие бронхообструктивного синдрома у пациента, через сутки после назначения небиволола проведена контрольная спирография, по данным которой ухудшения бронхиальной проходимости на фоне приема β-адреноблокатора отмечено не было (табл. 1). Таким образом, пациенту было рекомендовано продолжить прием данного препарата. При контроле уровня АД, цифры последнего снизились до 120-130 и 70-80 мм рт.ст. При выписке: ФЖЕЛ – 106 %, ОФВ1 – 64 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 47 %, МОС25 % – 24 %, МОС50 % – 20 %, МОС75 % – 31 %. Пациент был выписан из клиники с рекомендациями продолжить прием вышеуказанных препаратов. При ежемесячных визитах в клинику контролировалось клиническое состояние пациента, аускультативная картина легких, показатели спирографии, а также уровень АД. В течение первых 2 месяцев терапии небивололом сохранялось удовлетворительное состояние пациента, меньше беспокоил кашель, одышка, в легких единичные сухие хрипы на форсированном выдохе, уровень АД в пределах 115-120 и 70-80 мм рт.ст. Перестали беспокоить ощущения

Таблица 1

Динамика показателей спирографии

	Исходно	Проба с бронхо-литиком	На фоне терапии с бронхолитиком – до небиволола	После присоединения к проводимой терапии небиволола					
				через сутки	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.
ФЖЕЛ, %			107	106	99	98	94	113	105
ОФВ1, %	49	53	63	64	60	61	49	65	64
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	44		45	47	49	44	40	47	47
СОС25-75 %			24	21	28	18	17	15	23
МОС25 %	18	20	33	30	31	29	22	29	31
МОС50 %	16	18	20	20	23	24	14	24	25
МОС75 %	20	22	28	27	29	25	21	24	29

сердцебиений и перебоев в работе сердца. Однако в течение 3-го месяца наблюдения у пациента после перенесенной респираторной инфекции возникло обострение основного заболевания (ХОБЛ), которое сопровождалось усилением кашля, одышки, появлением гнойной мокроты, повышением температуры тела, а также снижением показателей спирографии (табл. 1). Пациенту были назначены левофлоксацин 250 мг/сут, трихопол 1000 мг/сут, халиксол 90 мг/сут, спирава 18 мкг/сут, ингаляции беродуала по потребности. В процессе лечения обострения ХОБЛ небиволол не отменялся. Пациент находился под наблюдением участкового терапевта, а также его состояние контролировалось по телефону врачом клиники.

После купирования обострения ХОБЛ при контрольной спирографии отмечено улучшение показателей, они практически вернулись к исходным значениям (4 мес.) (табл. 1).

При контрольном СМАД через 4 месяца терапии небивололом: среднее АД днем – 109 и 62 мм рт.ст., ИВСАД – 2 %, ИВДАД – 2 %, среднее ЧСС – 61/мин. Среднее АД ночью – 103 и 53 мм рт.ст., ИВСАД – 0 %, ИВДАД – 0 %, среднее ЧСС – 56/мин. СИСАД – 10 %, СИДАД – 14 %.

При повторном ЭКГ-мониторировании по Холтеру в конце периода наблюдения: ЧСС днем 50-80 уд в мин (ср. 69 уд в мин), ночью 45-69 уд в мин (ср. 61 уд в мин). Суправентрикулярные экстрасистолы – всего 50, 4 парных; ST-T: без диагностически значимой динамики.

При повторном проведении теста с 6 – минутной ходьбой: до проведения теста SatO₂ – 96 %, одышка по шкале Borg – 0 баллов, ЧСС – 58 в мин, по завершении теста SatO₂ – 97 %, одышка по шкале Borg – 2 балла, ЧСС – 64 в мин, пациент прошел 520 м.

При повторной бодиплетизмографии отмечено уменьшение ООЛ с 230 до 217 %, уменьшение общего бронхиального сопротивления с 0,371 до 0,320 кПа.с/Л.

Таким образом, длительное применение небиволола у больного, страдающего ХОБЛ в сочетании с ГБ и ИБС, позволило не только решить проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы, но и не ухудшило состояние бронхиальной проходимости.

Приводим второй клинический пример успешного

применения небиволола у больного с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и гипертонической болезни (ГБ).

Больной Д., 65 лет, поступил в факультетскую терапевтическую клинику ММА им. И.М. Сеченова 16 февраля 2004 г. с жалобами на приступообразный кашель с отделением вязкой мокроты слизистого характера, одышку при умеренной физической нагрузке (подъем на 1-2-й этаж), повышение уровня АД максимально до 220 и 120 мм рт.ст., эпизоды головокружений.

Из анамнеза известно, что с детства часто страдает острыми респираторными заболеваниями, неоднократно переносил пневмонии, обострения хронического бронхита. В 1996 г. находился на обследовании в ФТК, где состояние было расценено как хронический слизисто-гнойный бронхит с астматическим компонентом. Был начат прием беродуала. С 2000 г. появились приступы удушья, повторно находился на обследовании в ФТК, была диагностирована бронхиальная астма легкого течения, к терапии был добавлен прием тайледа, от ингаляционных глюкокортикостероидов отказался. До 2003 г. на фоне проводимой терапии чувствовал себя относительно удовлетворительно, затем отметил увеличение в потребности ингаляций беродуала, амбулаторно был переведен на прием беклазона 400-600 мкг/сут.

Из анамнеза также известно, что с 1995 г. отмечает повышение уровня АД максимально до 220 и 120 мм рт.ст. Последовательно принимал коринфар, энап, престариум. В 2001 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, находился на стационарном лечении.

Пациент с вышеперечисленными жалобами обратился в факультетскую терапевтическую клинику для обследования и лечения.

При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,6 С. Конституция гиперсенническая. Кожные покровы чистые, умеренной влажности, акроцианоз. Отеков нет. Лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. При перкуссии над легкими – коробочный звук. При аускультации легких выслушивается небольшое количество сухих свистящих хрипов в базальных отделах, количество которых резко увеличивается при форсированном дыхании;

Таблица 2

Динамика показателей спирографии

	Исходно	Проба с бронхолитиком	На фоне приема небиволола				
			через сутки	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.
ФЖЕЛ, %		84	82	98	113	111	101
ОФВ1, %	52	82	83	86	102	90	93
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	70	76	78	76	77	78	76
СОС25-75 %		62	64	58	58	59	59
МОС25 %	27	69	74	54	73	79	76
МОС50 %	20	66	63	62	66	64	64
МОС75 %	14	59	60	61	61	60	62

ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Уровень АД – 170 и 105 мм рт.ст., ЧСС – 88 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. При перкуссии – печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Неврологической симптоматики нет.

В общем анализе крови: гемоглобин – 16,9 г%, эритроциты – 4,9 x 10¹²/л, лейкоциты – 7,76 x 10⁹/л, нейтрофилы – 56,6 %, лимфоциты – 29,2 %, моноциты – 11,8 %, эозинофилы – 1,5 %, цв. показатель – 1,02, СОЭ – 12 мм/ч. В биохимическом анализе крови отклонений от нормы не выявлено, кроме повышения уровня триглицеридов до 180 мг/дл (норма: 50-150) и общего холестерина до 318 мг/дл (норма: 150-250). Анализы мочи и кала без патологических изменений.

В общем анализе мокроты: характер – слизистый, цвет – прозрачная, лейкоциты – 10-20 в поле зрения, в скоплениях до негустой, эпителий плоский – незначительное количество, эпителий цилиндрический – умеренное количество, эозинофилы – до 10 в поле зрения, макрофаги – много, кристаллы Шарко-Лейдена – единичные, спиралей Куршмана, эритроцитов, эластических волокон, БК и атипичных клеток не обнаружено.

При рентгенографии органов грудной клетки: легкие резко эмфизематозны, без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Отмечается уплотнение интерстиция. Корни легких структурны. Диафрагма низко расположена, уплощена. Плевральные синусы свободны. Сердце горизонтально расположено, аорта уплотнена.

Данные спирографии выявили выраженные обструктивные вентиляционные нарушения (ОФВ1 – 52 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 70 %, МОС25 % – 27 %, МОС50 % – 20 %, МОС75 % – 14 %. При проведении пробы с бронхолитиком: ОФВ1 – 82 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 76 %, МОС25 % – 69 %, МОС50 % – 66 %, МОС75 % – 59 %). С учетом жалоб, анамнестических данных и исходного значения ОФВ1 (52 %) – состояние было расценено как бронхиальная астма средней степени тяжести.

Для уточнения сопротивления дыхательных путей была проведена бодиплетизмография: обнаружено увеличение исходного общего бронхиального сопротивления (0,543 кПа.s/L).

На ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 88 уд в мин., расположение ЭОС. PQ – 0,16 с. QRS – 0,1 с. Сегмент ST на изолинии.

При ЭхоКГ: размеры левого желудочка 4,0 см (до 5,5), левого предсердия – 4,3x3,9 см (5,5x4,5), правого желудочка – 3,0 см (до 3,5), правого предсердия – 4,2x2,9 см (4,5x3,5). Толщина стенок: межжелудочковой перегородки – 1,1 см (до 1,0), задней стенки – 1,2 см (до 1,1), правого желудочка – 0,4 см (до 0,4). Характер движения стенок не изменен. Общая сократительная функция не нарушена, фракция выброса 62 %. Клапаны не изменены. Стенки аорты уплотнены, просвет корня аорты не расширен. ДКГ-картина: снижение функции диастолического расслабления миокарда (Е/А=0,5/0,9). Таким образом: по данным ЭхоКГ имеются признаки гипертрофии левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см (до 1,0), задней стенки – 1,2 см (до 1,1)).

При ЭКГ-мониторировании по Холтеру: синусовый ритм.; ЧСС 64-110 уд. в мин. ЧСС средн ~ 79 уд в мин: днем – 83, ночью – 74 уд. в мин. Наджелудочковые экстрасистолы: всего 11. ST-T: без диагностически значимой динамики.

По данным СМАД, выполненным на «чистом фоне»: среднее АД днем- 152 и 93 мм рт.ст., ИВСАД – 45 %, ИВДАД – 36 %, среднее ЧСС – 86/мин. Среднее АД ночью – 139 и 84 мм рт.ст., ИВСАД – 80 %, ИВДАД – 60 %, среднее ЧСС – 74/мин. СИСАД – 9 %, СИДАД – 6 %.

При изучении переносимости физической нагрузки с помощью теста с 6-минутной ходьбой получены следующие данные: до проведения теста SatO₂ – 97 %, одышка по шкале Borg – 0 баллов, ЧСС – 80 в мин, по завершении теста SatO₂ – 97 %, одышка по шкале Borg – 4 балла, ЧСС – 97 в мин, пациент прошел 380 м.

При УЗИ органов брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Осмотр окулиста: Артериолосклероз сетчатки, ангиоспазм. Артериолоспазм сетчатки.

Таким образом, установлен следующий клинический диагноз: бронхиальная астма инфекционно-зависимая с атопическими реакциями средней степени тяжести. Хронический катаральный бронхит. Дыхательная недостаточность II ст. Гипертоническая болезнь III

стадии, 3 степени повышения АД высокого риска. Атеросклероз аорты и церебральных артерий.

Пациенту было назначено лечение: диета (в рамках стола №10), по поводу бронхиальной астмы – дозированный аэрозоль беродуала Н по 2 вдоха 4 раза в день, беклазон-ЭКО 1200 мкг/сут. Проводилась дыхательная гимнастика. По поводу АГ – арифон-ретард 1,5 мг/сут, небиволол 5 мг/сут.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшилась интенсивность кашля, одышки, при аускультации уменьшилось количество сухих хрипов в легких. Учитывая наличие бронхообструктивного синдрома у пациента, через сутки после назначения небиволола проведена контрольная спирография, по данным которой ухудшения бронхиальной проходимости на фоне приема β -адреноблокатора отмечено не было (табл. 2). Таким образом, пациенту было рекомендовано продолжить прием данного препарата. При контроле уровня АД цифры последнего снизились до 120-130 и 70-80 мм рт.ст. Пациент был выписан из клиники с рекомендациями продолжить прием вышеуказанных препаратов. При ежемесячных визитах в клинику контролировали клиническое состояние пациента, аускультативную картину легких, показатели спирографии, а также уровень АД.

При контрольном СМАД через 4 месяца терапии небивололом: среднее АД днем – 125 и 72 мм рт.ст., ИВСАД – 2 %, ИВДАД – 2 %, среднее ЧСС – 66/мин.

Среднее АД ночью – 117 и 66 мм рт.ст., ИВСАД – 0 %, ИВДАД – 0 %, среднее ЧСС – 61/мин, СИСАД – 10 %, СИДАД – 13 %.

При повторном проведении теста с 6-минутной ходьбой: до проведения теста SatO₂ – 97 %, одышка по шкале Borg – 0 баллов, ЧСС – 75 в мин, по завершении теста SatO₂ – 98 %, одышка по шкале Borg – 2 балла, ЧСС – 82 в мин, пациент прошел 456 м.

При повторной бодиплетизмографии отмечено уменьшение общего бронхиального сопротивления с 0,543 до 0,224 kPa.s/L.

Таким образом, данные клинические наблюдения за применением кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с АГ и/или ИБС в сочетании с бронхообструктивным синдромом как при ХОБЛ так и, что особенно важно, при БА свидетельствуют о возможности использования данного препарата у этой категории пациентов при условии наличия показаний для его назначения со стороны сердечно-сосудистой системы, а также динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, контролем со стороны врача за соблюдением пациентом адекватного лечения ХОБЛ и БА, профилактикой и своевременным лечением обострений данных заболеваний. Кроме того, следует обратить внимание на высокую эффективность небиволола при лечении артериальной гипертензии и ИБС у данных пациентов.

Литература

1. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология. - 2001. - № 2. - С. 9-12.
2. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. - 2005. - № 3. - С. 18-23.
3. Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С. 97-102.
4. Борисенко А.П., Аксенова Т.Н., Лазарева Н.М. и др. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения и обострения ишемической болезни сердца // Пульмонология. - 1992. - № 2. - С. 19-22.
5. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // РМЖ. - 2003. - № 9. - С. 535-538.
6. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В. и др. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С. 88-92.
7. Синопальников А.И., Печатников А.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. - 1987. - том 65. - № 3. - С. 58-63.
8. Козырев А.Г., Жданов В.Ф. Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью // Пульмонология. - 2003. - № 2. - С. 52-56.
9. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А. и др. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Терапевтический архив. - 1999. - № 9. - С. 52-56.
10. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2004. - V. 25. - P. 1341.
11. Небилет (небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения/ Под научной редакцией проф. Н.А. Мазура / Кафедра кардиологии РМАПО. - 54 с.
12. Якушин С.С., Окороков В.Г., Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность β 1-кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология. - 2002. - № 11. - С. 36-39.
13. Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD // Respiration. - 2004. - Issue 2. - Vol. 71. - P. 159-164.
14. Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J. Nebivolol (neбилет) a beta blocker of the third generation-also for patients with obstructive lung diseases? // Zeitschrift fur Kardiologie. - 2001. - Issue 10. - Vol. 90. - P. 760-765.
15. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: A randomized, placebo-controlled study // Clinical Drug Investigation. - 2002. - Issue 3. - Vol. 22. - P. 197-204.

Поступила 12/05-2007

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

Никитин Ю.П., Мотина О.В., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Полонская Я.В., Иванова М.В., Щербакова Л.В., Малютина С.К.

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Резюме

В популяционной новосибирской выборке мужчин впервые изучена распространенность гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в зимне-весенний и в осенний сезоны года, проведен поиск теоретически ожидаемых ассоциаций с ИБС и с основными факторами риска последней. Выполнено скрининговое валидизированное обследование репрезентативной выборки 243 мужчин 45-69 лет с использованием стандартизованных эпидемиологических и биохимических методов. Распространенность ГГЦ в зимне-весенний период года составила 43%, в осенний сезон года - 52%. Статистически значимых различий в распространенности ГГЦ между сезонами года не выявлено. Не обнаружено корреляционных связей между уровнем гомоцистеина крови и наличием ИБС. Выявлена положительная корреляция гипергомоцистеинемии с возрастом, с уровнем продуктов ПОЛ в ЛНП, а также отрицательная корреляция с уровнем α -токоферола в ЛНП и с индексом массы тела.

Ключевые слова: популяционное исследование, гипергомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца, липопротеины низкой плотности, α -токоферол.

/В настоящее время патология сердечно-сосудистой системы продолжает оставаться основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире [2]. Продолжается поиск и изучение новых факторов риска, выявление которых позволило бы повлиять на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На сегодняшний день гипергомоцистеинемия (ГГЦ) представляет собой один из новых метаболических факторов риска сосудистых поражений, которые изучаются с растущим интересом [5, 6, 7].

Ранее было отмечено, что у лиц с ГГЦ часто развивается ранний атеросклероз с рецидивирующими окклюзиями артерий и тромбоэмболиями. Было сделано предположение, что высокий уровень гомоцистеинемии является фактором риска развития как атеросклеротического, так и атеротромбогенного поражения сосудов [11]. Более чем у 50% пациентов с ГГЦ наблюдались сердечно-сосудистые события и около 25% таких пациентов умирало от этих событий в возрасте до 30 лет [10, 11]. В проведенных немногочисленных эпидемиологических исследованиях некоторыми авторами также была выявлена связь между выраженным повышением гомоцистеинемии и ССЗ, а также осложнениями беременности, неврологической патологией, когнитивными расстройствами у пожилых [1, 10].

Наряду с первичными молекулярно-генетическими причинами, развитие ГГЦ могут вызывать и некоторые факторы питания или образа жизни [9]. В обмене гомоцистеина (ГЦ) важную роль играет

фолиевая кислота, витамины В₆ и В₁₂. Дефицит этих витаминов, курение, чрезмерный прием алкоголя могут способствовать нарушению нормального метаболизма ГЦ и его превращению в метионин и/или в цистеин, что, в конечном счете, приведет к развитию ГГЦ. В атерогенезе функционирует несколько патофизиологических механизмов, обуславливающих взаимосвязь между повышенным уровнем ГЦ, эндотелиальной дисфункцией и активностью процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так, с одной стороны, ГГЦ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вероятно, за счет нарушения синтеза и/или инактивации оксида азота (NO). С другой стороны, ГГЦ усиливает «окислительный стресс». Процесс окисления ГЦ в плазме сопровождается образованием активных кислородных метаболитов (АКМ), индуцирующих ПОЛ в мембранах клеток и в липопротеинах низкой плотности (ЛНП). Вновь образовавшиеся АКМ также инактивируют NO и запускают каскад провоспалительных цитокиновых реакций [8, 12]. В настоящее время активно изучается метаболизм гомоцистеина в аспекте тесной его взаимосвязи с разными патофизиологическими факторами и процессами [6, 11].

Целью исследования явилось изучение распространенности гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в мужской популяции Новосибирска в зимне-весенний и осенний сезоны года, исследование взаимосвязей с ишемической болезнью сердца (ИБС) и основными факторами риска последней.

Материал и методы

В феврале-марте и в сентябре-октябре 2004 года проведено обследование мужской популяционной репрезентативной выборки жителей Новосибирска – 243 человека в возрасте 45–69 лет. Скрининговое обследование проводили на базе ГУ НИИ терапии СО РАМН в рамках международного проекта НАРПЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование» фонда Wellcome Trust с использованием стандартизованных эпидемиологических и биохимических методов. Исследование было одобрено этическим комитетом ГУ НИИ терапии СО РАМН (протокол № 1 от 06.02.2002 г.). От всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

Средний возраст обследованных мужчин составил $59,7 \pm 0,4$ лет (здесь и далее все значения приведены как $M \pm m$). При анализе распределения общей выборки по возрастным подгруппам оказалось, что 16 мужчин (7%) были в возрасте 45–49 лет, 41 мужчина (17%) – 50–54 лет, 56 мужчин (23%) – 55–59 лет, 60 мужчин (25%) – 60–64 лет и 70 мужчин (29%) – 65–69 лет.

Обследование производили с использованием валидизированных анкет и опросников, включая кардиологический опросник Роуз, опросники по питанию, курению, потреблению алкоголя и физической активности. Проводили антропометрию, которая включала измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса тела в кг/рост в м²) и индекс ОТ/ОБ (в условных единицах). Выполняли тонометрию путем трехкратного с трехминутным интервалом измерения АД в положении сидя. ЭКГ записывали в покое в 12 стандартных отведениях. Пробы крови для биохимических исследований брали из локтевой вены утром натощак через 12 часов после последнего приема пищи. Исследовали показатели липидного профиля крови, уровень гомоцистеина крови, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, устойчивость ЛНП к окислению *in vitro*, концентрацию α -токоферола и ретинола в ЛНП. Показатели липидного профиля крови, которые включали уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС), а также уровень ГГТП крови измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов «Bioscop» (Германия) на биохимическом автоанализаторе FP-901 «Labsystem» (Финляндия). Уровень ЛНП-ХС рассчитывали по формуле Friedewald W.T. et al. (1972), уровень «не ЛВП-ХС» определяли по разнице ОХС и

ЛВП-ХС. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных реактивов «AXIS» (Норвегия) на иммуноферментном автоанализаторе «Униплан» [7]. Определение динамики окисления ЛНП *in vitro* и определение концентрации жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП (α -токоферола и ретинола) проводили собственными методами [3]. Концентрации α -токоферола, ретинола, малонового диальдегида (МДА) в ЛНП детектировали флуориметрическими методами на спектрофлуориметре «Hitachi» F-300.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS для Windows (11.0 версия). Критерием статистической достоверности считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 243 обследованных мужчин 45–69 лет артериальная гипертензия (уровень АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст.) была выявлена у 121 мужчины (50%). Согласно эпидемиологическим критериям и анамнестическим данным, ИБС была диагностирована у 43 человек (18%), в том числе у 23 (10%) в анамнезе был инфаркт миокарда. Перенесенный мозговой инсульт был зарегистрирован в 7 случаях (3%). Гиперхолестеринемия (ОХС $> 5,0$ ммоль/л) была выявлена у 223 мужчин (92%), гипертриглицеридемия (ТГ $> 2,0$ ммоль/л) – у 42 мужчин (17%), сниженный уровень ЛВП-ХС ($< 1,0$ ммоль/л) – у 16 человек (7%). Избыточную массу тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) имели 168 (69%) мужчин, при этом абдоминальное ожирение (индекс ОТ/ОБ $> 0,9$ усл.ед.) выявлено в 49 случаях (20%). Курящими были 143 пациента (59%).

При оценке уровня гомоцистеинемии мы ориентировались на общепринятые значения: < 15 мкмМ/л – нормогомоцистеинемия, 15–30 мкмМ/л – умеренная ГГЦ, 30–100 мкмМ/л – средняя ГГЦ и > 100 мкмМ/л – выраженная ГГЦ [1, 5, 8, 9].

Результаты исследования гомоцистеинемии показали, что среди всех обследованных нормогомоцистеинемия была у 131 мужчины (54%) и ГГЦ – у 112 мужчин (46%), при этом в 100 случаях (41%) отмечена умеренная ГГЦ и только в 12 случаях (5%) – средняя ГГЦ. Выраженной ГГЦ не было обнаружено ни в одном случае. Среднее значение уровня ГЦ крови для всей выборки составило $16,3 \pm 0,5$ мкмМ/л, при этом у мужчин с нормогомоцистеинемией – $11,6 \pm 0,2$ мкмМ/л, с ГГЦ – $21,8 \pm 0,8$ мкмМ/л. Таким образом, у мужчин 45–69 лет Новосибирска выявлена достаточно высокая распространенность ГГЦ – почти у половины обследованных лиц. Столь высокий процент ГГЦ в популяции мужчин, вероятно, можно объяснить особенностями питания жителей Сибири, характеризующегося низким потреблением овощей,

Таблица 1

Частота ишемической болезни сердца и мозгового инсульта при разной степени гомотеинемии в обследованной выборке

Гомотеинемия	ИБС		Мозговой инсульт	
Нормогомотеинемия, <15 мкМ/л (n=131)	27 (21%)	p=0,001*	4 (3%)	p=0,6
Гипергомотеинемия, ≥15 мкМ/л (n =112)	16 (14%)		3 (3%)	

Примечание: * - достоверное различие по частоте случаев ИБС между подгруппами с нормогомотеинемией и ГГЦ.

Таблица 2

Среднее значение уровня гомотеина крови в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии

Сердечно-сосудистая патология	Гомотеин крови (M±m)	p^
ИБС (+)	14,6±0,8	p=0,08
ИБС (-)	16,7±0,6	
Мозговой инсульт (+)	14,7±1,8	p=0,5
Мозговой инсульт (-)	16,3±0,5	

Примечание: ^ p>0,05 для всех подгрупп сердечно-сосудистой патологии.

Таблица 3

Средние значения исследуемых показателей при разных уровнях гомотеина крови у обследованных мужчин (M±m)

Показатели	Нормогомотеинемия	Гипергомотеинемия		
	<15мкМ/л, (n=131)	15-30 мкМ/л, (n=100)	30-100 мкМ/л, (n=12)	
Возраст, годы	58,9±0,6	60,6±0,6*	59,8±1,6	
Общий ХС, ммоль/л	6,4±0,09	6,3±0,12	6,7±0,42	
мг/дл	246,9±3,7	243,9±4,8	259,8±16,4	
ТГ, ммоль/л	1,6±0,09	1,5±0,08	1,4±0,14	
мг/дл	142,5±8,2	132,5±16,7	121,5±12,3	
ЛВП-ХС, ммоль/л	1,5±0,03	1,4±0,04	1,6±0,14	
мг/дл	56,1±1,3	55,5±1,4	60,9±5,6	
ЛНП-ХС, ммоль/л	4,2±0,09	4,2±0,1	4,5±0,35	
г/дл	162,3±3,6	161,9±4,2	174,6±13,5	
«не ЛВП-ХС», ммоль/л	4,9±0,09	4,9±0,12	5,1±0,37	
мг/дл	190,8±3,9	188,4±4,76	198,9±14,52	
ГГП, Ед/л	35,2±4,5	31,6±2,6	28,0±3,2	
α-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,6±0,02	0,5±0,02***	0,3±0,06***	
Ретинол ЛНП, мкг/мг белка ЛНП	0,022±0,001	0,020±0,001	0,020±0,002	
Уровни продуктов ПОЛ в ЛНП,	0 ч	4,8±0,2	4,8±0,2	5,9±0,3*
нмоль МДА/мг белка ЛНП	1 ч	22,5±0,7	22,4±0,8	26,8±1,4*
	2 ч	24,1±0,7	24,4±0,8	29,1±1,5*
Систолическое АД, мм рт. ст.	145,6±1,9	152,0±2,6*	147,8±3,9	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,0±1,1	92,7±1,5	92,9±2,5	
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±0,4	27,0±0,5	26,1±0,8	
Индекс ОТ/ОБ, усл.ед.	0,94±0,01	0,93±0,01	0,90±0,02	
Интенсивность курения, сиг./сутки	18,7±1,1	18,7±1,3	18,2±0,95	

Примечание: отличие от нормогомотеинемии: * - p<0,05, *** - p<0,001.

зелени и фруктов [4], содержащих фолиевую кислоту и витамины группы В - необходимые компоненты нормального обмена гомотеина в организме.

Изучение распространенности гомотеинемии в разные сезоны года показало, что в зимне-весенний сезон среди обследованных 159 мужчин у 91 (57%) была выявлена нормогомотеинемия и у 68 (43%) - ГГЦ, при этом у 61 (38%) – умеренная ГГЦ, у 7 (4%) – средняя ГГЦ. В осенний сезон года среди

обследованных 84 мужчин у 40 (48%) была отмечена нормогомотеинемия, у 44 (52%) - ГГЦ, при этом у 39 (46%) – умеренная ГГЦ и у 5 (6%) – средняя ГГЦ. Значимых различий в распространенности умеренной и средней ГГЦ у мужчин между сезонами года не обнаружено. Таким образом, в нашем исследовании при изучении распространенности ГГЦ в разные сезоны года мы не получили значимо меньшую частоту ГГЦ в осенний период предполагаемого дос-

Таблица 4

Средние значения исследуемых показателей при нормо- и гипергомоцистеинемии у обследованных мужчин ($M \pm m$)

Показатели	Нормогомоцистеинемия <15мкМ/л, (n=131)	Гипергомоцистеинемия ≥15мкМ/л, (n=112)	p*
Возраст, годы	58,9±0,6	60,5±0,6	0,3
Общий ХС, ммоль/л	6,4±0,09	6,3±0,1	0,2
ЛПНП, мг/дл	246,9±3,7	245,6±4,6	
ТГ, ммоль/л	1,6±0,09	1,5±0,07	0,3
ЛПОНП, мг/дл	142,5±8,2	131,3±6,1	
ЛВП-ХС, ммоль/л	1,5±0,03	1,4±0,03	0,9
ЛПНП-ХС, ммоль/л	4,2±0,09	4,2±0,1	0,8
ЛПОНП-ХС, мг/дл	162,3±3,6	163,2±4,0	
«не ЛВП-ХС», ммоль/л	4,9±0,09	4,8±0,1	0,6
ЛПОНП-ХС, мг/дл	190,8±3,9	189,5±4,5	
ГГТП, Ед/л	35,2±4,5	31,2±2,4	0,4
α-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,6±0,02	0,5±0,02	0,08
Ретинол ЛНП, мкг/мг белка ЛНП	0,022±0,001	0,020±0,001	0,6
Уровни продуктов ПОЛ в ЛНП, нмоль	0 ч 4,8±0,2 1 ч 22,5±0,7 2 ч 24,1±0,7	4,9±0,2 22,8±0,7 24,9±0,7	0,5 0,2 0,07
Систолическое АД, мм рт. ст.	145,6±1,9	151,5±2,4	0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,0±1,1	92,7±1,3	0,5
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±0,4	26,9±0,4	0,2
Индекс ОТ/ОБ, усл.ед.	0,94±0,01	0,93±0,01	0,7
Интенсивность курения, сиг./сутки	18,7±1,1	18,6±1,1	0,5

Примечание: * - различие между гипергомоцистеинемией и нормогомоцистеинемией, $p > 0,05$

таточного потребления витаминов с овощами, зеленью и фруктами. Наоборот, в осенний период цифры распространенности ГГЦ у мужчин были несколько выше, чем в зимне-весенний предполагаемый витаминно-дефицитный сезон, хотя и недостоверно. Вероятно, требуется более детальное изучение этого вопроса на большей выборке с учетом фактического питания и уровня антиоксидантных витаминов, фолиевой кислоты и витаминов группы В в сыворотке крови.

В табл. 1 представлена частота кардиоваскулярной патологии при разных уровнях гомоцистеинемии. ИБС диагностирована у 16 из 112 мужчин (14%) с ГГЦ и у 27 из 131 мужчины (21%) с нормальным уровнем гомоцистеина крови. Перенесенный мозговой инсульт выявлен у 3 из 112 мужчин (3%) с ГГЦ и у 4 из 131 мужчины (3%) с нормогомоцистеинемией. Отмечены статистически значимые различия по частоте ИБС между группами мужчин с нормо- и гипергомоцистеинемией ($p=0,001$). Значимых различий по частоте мозгового инсульта между группами мужчин с нормо- и гипергомоцистеинемией не выявлено.

Среднее значение гомоцистеина крови у мужчин с ИБС, так же, как и с мозговым инсультом, было ниже в отличие от мужчин без ИБС и мозгового инсульта в анамнезе: $14,6 \pm 0,8$ мкМ/л и $14,7 \pm 1,8$ мкМ/л против $16,7 \pm 0,6$ мкМ/л и $16,3 \pm 0,5$ мкМ/л, соответственно (табл.2). Статистически значимых различий

по уровню гомоцистеина крови между группами мужчин с и без сердечно-сосудистой патологии не отмечено.

Проведенный корреляционный анализ не выявил какую-либо связь между наличием ИБС и уровнем ГЦ крови, так же, как и между наличием перенесенного мозгового инсульта и уровнем ГЦ крови (табл. 5). Полученные нами данные отличаются от известных литературных [1, 10, 11], свидетельствующих об ассоциации ГГЦ с риском развития ИБС и атеросклероза. Возможно, это обусловлено тем, что наши данные получены при изучении популяционной выборки (а не когорты) больных с использованием эпидемиологических критериев.

Проведен сравнительный анализ показателей липидного профиля крови, ГГТП, окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП, включающего параметры исходного и стимулированного катализаторами окисления *in vitro* уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации α-токоферола и ретинола в ЛНП, а также некоторых основных факторов риска ИБС между группами мужчин с нормогомоцистеинемией и ГГЦ в целом и в частности (табл. 3 и 4). Значимых различий в показателях липидного профиля крови, ГГТП, интенсивности курения, индекса массы тела и индекса ОТ/ОБ, уровней диастолического АД и ретинола в ЛНП между группами мужчин не выявлено. Однако выявлены различия возрастно-

Таблица 5

Корреляционный анализ связей гомоцистеинемии с исследуемыми показателями (r, p)

Показатель	Коэффициенты корреляции Пирсона (параметрические)	Коэффициенты корреляции Спирмена (непараметрические)	α^{\wedge}
Гомоцистеинемия			
Возраст	0,089, p=0,168	0,145, p=0,024*	≤0,05
ОХС	-0,012, p=0,857	0,056, p=0,388	н.д.
ЛВП-ХС	0,013, p=0,834	0,007, p=0,909	н.д.
ТГ	-0,069, p=0,284	-0,026, p=0,684	н.д.
ЛНП-ХС	0,01, p=0,879	0,068, p=0,288	н.д.
ГГТП	-0,051, p=0,424	-0,052, p=0,424	н.д.
Ретинол в ЛНП	-0,129, p=0,105	-0,139, p=0,081	н.д.
α -токоферол в ЛНП	-0,403, p=0,000**	-0,487, p=0,000**	≤0,05
Уровни продуктов ПОЛ в ЛНП	0 ч	0,120, p=0,061	≤0,05
	1 ч	0,116, p=0,071	≤0,05
	2 ч	0,147, p=0,022*	≤0,05
Систолическое АД	0,077, p=0,231	0,119, p=0,063	н.д.
Диастолическое АД	0,017, p=0,797	0,018, p=0,786	н.д.
Индекс массы тела	-0,132, p=0,040*	-0,124, p=0,054	≤0,05
Индекс ОТ/ОБ	-0,097, p=0,131	-0,091, p=0,157	н.д.
ИБС в анамнезе	0,090, p=0,160	0,100, p=0,119	н.д.
Мозговой инсульт в анамнезе	0,031, p=0,636	0,030, p=0,645	н.д.
Курение	0,010, p=0,908	0,051, p=0,542	н.д.

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; (\wedge) – вероятность ошибки коэффициента корреляции I рода (уровень значимости критерия $\alpha \leq 0,05$), н.д. – статистически недостоверно.

го показателя между группами мужчин с нормогомоцистеинемией и умеренной ГГЦ. Так, средний возраст у мужчин с умеренной ГГЦ был выше на 2,8% в отличие от мужчин с нормогомоцистеинемией (p<0,05). Полученные данные не противоречат литературным. Так, H. Refsum et al. указывают на повышение уровня ГЦ крови с возрастом, особенно у мужчин [8]. Также обнаружено, что уровень α -токоферола в ЛНП был ниже на 21% и на 45,2% (p<0,001) у лиц с умеренной и со средней ГГЦ, соответственно, в сравнении с лицами с нормогомоцистеинемией. Параметры стимулированного катализаторами окисления *in vitro* уровней продуктов ПОЛ в ЛНП были выше на 20,7% (p<0,05) у лиц со средней ГГЦ, чем при нормогомоцистеинемии. Отмечены также значимые различия в уровнях систолического АД между группами мужчин с нормальным уровнем ГЦ крови и с умеренной ГГЦ. Так, средние цифры систолического АД были выше на 4,4% (p<0,05) у лиц с умеренной ГГЦ, чем при нормогомоцистеинемии. Полученные данные относительно более высоких цифр АД у мужчин с ГГЦ также не противоречат литературным. Так, ранее показано, что ГГЦ ассоциируется с высоким риском артериальной гипертензии [10]. Повышенный уровень ГЦ, сопровождающийся его окислением в крови с образованием свободных радикалов, приводит к ингибированию образования, секреции и к инактивации NO, являющегося одной из мишеней воздействия ангиотензина II, секреция которого повышена при артериальной гипертензии.

Проведенный далее корреляционный анализ для непараметрического распределения показал положительную корреляционную связь между уровнями ГЦ крови и возрастом обследованных мужчин (табл. 5). Также выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями ГЦ крови и α -токоферола в ЛНП, между уровнями ГЦ крови и ИМТ. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ГЦ крови и исходным и стимулированным катализаторами окисления уровнями продуктов ПОЛ в ЛНП. Кроме того, нами выявлена независимая обратная ассоциация (p<0,01) уровня гомоцистеинемии и концентрации α -токоферола в ЛНП, отражающая общность патофизиологических механизмов метаболических нарушений, вызванных ГГЦ и недостатком α -токоферола в ЛНП, приводящих к активации процессов ПОЛ в крови и в ЛНП. Из эндогенных антиоксидантов в ЛНП α -токоферол является основным, количество которого в ЛНП превалирует над другими липофильными антиоксидантами. Он первым расходуется при индукции окисления ЛНП и играет ключевую роль в механизмах защиты ЛНП от окислительной модификации [12]. Исходя из этого, объяснить обратную ассоциацию между уровнем гомоцистеинемии и концентрацией α -токоферола в ЛНП можно тем, что повышенный уровень ГЦ приводит к активации процессов его окисления в крови с образованием эндогенных АКМ, которые, индуцируя процессы ПОЛ в ЛНП, истощают в них запасы эндогенного α -токоферола.

Выводы

1. Распространенность гипергомоцистеинемии в репрезентативной популяционной выборке мужчин 45-69 лет Новосибирска - 46%, в зимне-весенний сезон года - 43%, в осенний сезон - 52%. Выявленная гипергомоцистеинемия в большинстве случаев (41%) - умеренная (15-30 мкм/л) и в 5% случаев - средняя (30-100 мкм/л). Значимых различий в распространенности умеренной и средней гипергомоцистеинемии между сезонами года не отмечено.

2. В популяции мужчин Новосибирска не обнаружено корреляционных связей между уровнем гомотеина крови и ИБС, а также основными факторами риска последней (гиперлипидемия, курение, избыточная масса тела/ожирение). Выявлены положительные связи гомотеинемии с возрастом и с уровнем продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности, а также отрицательные корреляционные связи гомотеинемии с уровнем α -токоферола в липопротеинах низкой плотности и с индексом массы тела. Отмечена независимая обратная ассоциация уровня гомотеинемии и концентрации α -токоферола в липопротеинах низкой плотности.

3. У мужчин с умеренной гипергомоцистеинемией выявлены значимо более высокие по сравнению с нормогомоцистеинемией значения возраста и уровней систолического АД (выше в среднем на 4%). У мужчин с умеренной и средней гипергомоцистеинемией концентрации α -токоферола в липопротеинах низкой плотности были значимо ниже - на 21% и на 45% соответственно, чем при нормогомоцистеинемии. У мужчин со средней гипергомоцистеинемией уровни продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности оказались значимо выше - на 21% по сравнению с мужчинами, у которых имела место нормогомоцистеинемия.

Литература

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомотеинемии // Артериальная гипертензия, 2004, том 10, №1: 12-15.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России // Кардиология СНГ, 2003; 1: 12-15.
3. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности // Клиническая лабораторная диагностика, 2005, 1: 5-9.
4. Симонова Г.И., Никитин Ю.П. Эпидемиология питания и сердечно-сосудистые заболевания в Сибири // Тез. докл. Рос. нац. конгресса кардиологов. Москва, 2001. - с. 344.
5. Шевченко О.П., Олехриенко Г.А. Гипергомотеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория, 2002; 1: 3-7.
6. Booth G., Wang E. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events // CMA J., 2000; 163 (1): 21-9.
7. Mayer E., Jacobsen D., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol., 1996; 27: 517-527.
8. Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M. et al. (12 authors). Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion // Clinical Chemistry, 2004; 1: 1-32.
9. Stander O., Herrmann W., Pietrzik K. et al. DACH-LIGA Homocystein (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. // Clin. Chem. Lab. Med., 2003; 41(10): 1392-1403.
10. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiol. Rev., 2004; 84: 1381-1478.
11. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // Prog. Cardiovasc. Nurs., 2002; 17: 35-41.
12. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherothrombosis // New Engl. J. Med., 1998; 338 (15): 1042-1050.

Abstract

In population to the Siberian sample of men the prevalence of hyperhomocysteinemia (HHC) in winter-spring and in autumn seasons of year for the first time is studied, search of theoretically expected associations with CHD and with major factors of its risk is lead. It is executed a screening examination of representative sample of 243 men of 45-69 years with use of the standardized epidemiological and biochemical methods. The prevalence of HHC during the winter-spring period of year has made 43 %, during an autumn season of year has made 52%. Statistically significant distinctions in the prevalence of HHC between seasons of year it is not revealed. It is not revealed correlation communications between a level of homocysteine blood and presence CHD. Positive correlation of homocysteinemia with the years, with a level of products of lipid peroxidation in LDL, and also its negative correlation with a α -tocopherol level in LDL and with an index of weight of a body.

Keywords: population study, hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, low-density lipoproteins, α -tocopherol.

Поступила 03/04-2006

«ЖЕНСКОЕ ЛИЦО» НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Гурченко А.Г., Округин С.А., Зяблов Ю.И., Гарганеева А.А.

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, отделение амбулаторной и профилактической кардиологии

Резюме

В статье представлены сравнительные данные изучения особенностей течения, ближайшего и отдаленного прогноза нестабильной стенокардии среди мужчин и женщин города Томска трудоспособного возраста. Показано, что ближайший и отдаленный прогноз при данной патологии более благоприятен для женщин. К факторам, способствующим возникновению нестабильной стенокардии у женщин, авторы относят сахарный диабет, у мужчин — перенесенный ранее инфаркт миокарда.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, особенности течения, ближайший прогноз, отдаленный прогноз.

В последние годы определена ведущая роль ишемической болезни сердца (ИБС) среди причин смерти населения промышленно развитых стран, в частности у женщин [4, 5, 12]. В связи с этим понятен интерес, проявляемый к нестабильной стенокардии (НС) со стороны отечественных и зарубежных исследователей как к форме ИБС, наиболее угрожаемой в плане развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1, 3, 7, 8, 11]. Вместе с тем, важность этого вопроса обусловлена еще и тем, что в настоящее время ставится под большое сомнение обоснованность лечения мужчин и женщин по единым принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, которые основаны на данных, полученных в исследованиях с преимущественным включением мужчин [6]. Это, в свою очередь, объясняется существенными различиями в течении различных форм ИБС, включая НС, у мужчин и женщин, выявленными в ходе некоторых крупных исследований [9, 10]. Так, например, первым, наиболее частым проявлением ИБС у женщин является стенокардия, в то время как у мужчин — ОИМ с подъемом сегмента ST. В этой связи представлялось интересным оценить особенности анамнеза, клинического течения, ближайшие и отдаленные исходы НС у женщин г. Томска и сопоставить полученные результаты с аналогичными данными у мужчин.

Исследование проводилось на базе эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». В течение 2003-2004 гг. было проведено обследование всех больных в возрасте 20-70 лет, которым на догоспитальном этапе или после выписки из стационаров выставлялся диагноз «Нестабильная (прогрессирующая) стенокардия». У части больных данные о наличии НС собирались ретроспективно после регистрации их в соответствии с критериями ВОЗ, в программе «Регистр острого инфаркта миокарда». В случае необходимости для верификации диагноза проводились следующие дополнительные об-

следования: велоэргометрия, холтеровское мониторирование ЭКГ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m} — технетрилом или ¹⁹⁹ — таллием, коронаровентрикулография и т.д. Часть пациентов направлялась на плановую госпитализацию в клиники НИИ кардиологии. Все больные после верификации диагноза подразделялись на следующие диагностические категории:

1. НС подтвержденная
2. НС неподтвержденная
3. Недостаточно данных (в случае отказа больного от обследования или неявки по вызову).

На основании критериев ВОЗ [2] были выделены следующие клинические формы (КФ) НС:

I. Впервые возникшая стенокардия (с или без изменений на ЭКГ).

II. II. Учащение приступов стенокардии существовавшей ранее, без изменения их характера; стабильное увеличение числа стенокардитических приступов, не менее чем в два раза от исходного, при неизменном уровне физической и эмоциональной активности (с или без изменений на ЭКГ).

III. III. Учащение приступов стенокардии, существовавшей ранее, с изменением их характера в виде удлинения и усиления интенсивности болей, появления приступов стенокардии покоя, снижения купирующего эффекта от нитроглицерина (с или без изменений на ЭКГ). IV. Затяжной приступ стенокардии длительностью не менее 20 минут, не купирующийся нитроглицерином (с или без изменений на ЭКГ). При постановке диагноза учитывались показатели активности ферментов сыворотки крови. Нестабильным (острым) считался период в первые 28 дней от момента начала заболевания. Исходами заболевания (ближайшие — сроком до 28 дней, отдаленный — один год) считались: стабилизация — стабильное течение ИБС без формирования острых коронарных событий; дестабилизация- обострение ИБС без формирования острых коронарных событий; ОИМ (без ле-

тального исхода или с таковым); внезапная коронарная смерть.

За 2003-2004 гг. было зарегистрировано 2760 случаев, подозрительных на НС. Заболевание подтвердилось у 1477 (53, 52%) больных. Особенности течения НС оценивались в группе больных трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 20-60 лет, женщины -20-55 лет). Всего обследовано 472 больных, включая 112 женщин (23, 73%) и 360 мужчин (76,27%).

Установлено, что более половины больных как среди женщин, так и среди мужчин, принадлежали к III и IV КФ НС (68,76% и 69,43%, соответственно), однако у женщин преобладали больные с учащением приступов стенокардии и изменением их характера (38,40%), тогда как у мужчин – пациенты с затяжным ангинозным приступом (37,95%). Первая и вторая КФ регистрировались у мужчин и женщин с одинаковой частотой.

При оценке клиническо – анамнестического фона НС обнаружено, что у подавляющего большинства как женщин, так и мужчин, присутствовала артериальная гипертензия (91,07% и 84,72%, соответственно). Сахарный диабет достоверно чаще встречался у женщин (22,32% и 6,94%, $p < 0,05$, соответственно), тогда как перенесенный в прошлом ОИМ достоверно чаще регистрировался у мужчин, чем у женщин (35,0%, и 23,21%, $p < 0,05$, соответственно).

Изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ достоверно чаще встречались у мужчин (27,35% и 17,94%, $p < 0,05$, соответственно). Практически в половине случаев у женщин регистрировалась нормальная ЭКГ (42,30%), тогда как у мужчин –

только у каждого четвертого больного (24,78%, $p < 0,05$). Прочие изменения (нарушения сердечного ритма и проводимости, гипертрофия левого желудочка и другие) чаще отмечались у мужчин, чем у женщин (47,86% и 39,74%, $p < 0,05$, соответственно).

По истечении острого периода заболевания стабилизация состояния отмечена у 85 (75,89%) женщин и у 261 (72,50%) мужчин. Острый инфаркт миокарда в исходе острого периода регистрировался у 24,11% женщин и у 27,50% мужчин. Для мужчин оказался наиболее характерным крупноочаговый ОИМ (60,60%). У женщин частота развития крупноочагового и мелкоочагового ОИМ оказалась примерно одинаковой (40,74% и 44,44%, соответственно).

Спустя год наблюдения за больными НС стабильное течение ИБС отмечено у 71,43% женщин и у 67,50% мужчин ($p < 0,05$). Дестабилизация состояния была зарегистрирована у 25,89% женщин и у 23,05% мужчин. Достоверно чаще, на протяжении года наблюдения, ОИМ развивался у мужчин, чем у женщин (5,0% и 1,78%, $p < 0,05$, соответственно).

Таким образом, НС у женщин чаще всего проявлялась в виде учащения приступов стенокардии с изменением их характера, при этом изменения на ЭКГ ишемического характера встречались достаточно редко. К факторам способствующим развитию НС, следует отнести сахарный диабет у женщин и перенесенный ранее ОИМ – у мужчин. Оценивая течение НС в целом, можно сказать, что она протекала в прогностическом плане более неблагоприятно у мужчин, причем это в равной степени касается как ближайшего (частое развитие крупноочагового инфаркта), так и отдаленного прогноза.

Литература

1. Аверков О.В., Грацианский Н.А., Коваленко Е.В. Нестабильная стенокардия: простейшие маркеры воспаления и исходы наблюдения в течение 6 месяцев// Кардиология 1995; 9: 16-27.
2. Адамян К.Г., Казанчан А.Ф. Регистр острого инфаркта миокарда в Ереване// Кардиология 1989; 5: 88-90.
3. Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Славина Н.Н. и др. нестабильная стенокардия: влияние правастатина на липиды и агрегацию тромбоцитов// Кардиология 1999; 8: 42-52.
4. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск 2002: 196 С.
5. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы// Кардиология 1994; 4: 80-83.
6. Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics and pharmacodynamics// J. Womens Health 2005; 14: 19-29.
7. Baladier V., Metzger J.P., Le Feuvre C. et al. Treatment of refractory unstable angina by transluminal coronaryangioplasty// Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1996; 2: 181-186.
8. Figueiredo L. Nitrates in unstable angina// Rev. Port. Cardiol. 1993; 12: 125-128.
9. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes// N. Engl. J. Med. 1999; 341: 226-232.
10. Kannel W., Sorlie P., McNamara P. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study// Am. J. Cardiol. 1979; 44: 53-59.
11. Maseri A. Pathogenetic, classification of unstable angina as a guideline patient management and prognosis// Am. J. Med. 1986; 4: 48-55.
12. Thomas J., Braus P. Coronary artery disease in women: a historical perspective// Arch. Intern. Med. 1998; 158: 333-337.

Abstract

The authors compare unstable angina clinical course, short- and long-term prognosis in working-age male and female residents of Tomsk City. Short- and long-term prognosis is better in female patients with unstable angina than in their male peers. Factors associated with unstable angina incidence include diabetes mellitus in women and previous myocardial infarction in men.

Keywords: Unstable angina, clinical course features, short- and long-term prognosis.

Поступила 20/06-2007

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ЗНАЧЕНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Титов В.Н.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ, Москва

Литературные данные указывают на активное участие в патогенезе артериальной гипертонии (АГ) многих патофизиологических факторов: гиперактивность симпатoadренальной системы в ответ на физический или эмоциональный стресс, гиперсекреция гуморальных факторов, которые задерживают экскрецию натрия, обладая свойствами вазоконстрикторов; длительное повышенное потребление хлорида Na, увеличение активности системы ренин→ангиотензин II→альдостерон; дефект синтеза вазодилататоров (простациклины, NO и натрийуретические пептиды); изменение экспрессии системы калликреин-кинины, нарушение функции рестриктивных артерий мышечного типа и фильтрационной функции почек, сахарный диабет, резистентность к инсулину и ожирение, усиление инотропной функции сердца и нарушение переноса в цитозоль одновалентных катионов. Эту фразу мы процитировали из работы Oparil et al. [36] как свидетельство отсутствия четких представлений о патогенезе АГ, о том, что есть причина и что следствие, что первично и что вторично.

Устоялось мнение, что многие функциональные сенсорные системы в организме предназначены для регуляции артериального давления (АД). Это относится к барорецепторам в артериальном русле, системе ренин→ангиотензин→альдостерон, калликреину и кининам, нейросекретам ядер гипоталамической области мозга [21]. Безусловно, поддержание артериального давления (АД) в рамках физиологичных значений важно, однако является ли этот физический параметр «самостоятельным» или регуляция АД есть только универсальное средство для нормализации процессов обмена веществ? Мы полагаем, что *давление, артериальное давление, является физическим фактором регуляции метаболических процессов на уровне организма (in vivo)* [45]. И если путем повышения АД можно нормализовать локально (паракринно) нарушенные процессы обмена на уровне организма, организм всегда это сделает. Заметим также, что системы, которые вовлечены в регуляцию АД, начали функционировать на миллионы лет раньше — на тех ступенях филогенеза, когда первичные многоклеточные организмы еще не сформировали не только сердце, но и замкнутую систему кровообращения; не было еще и крови как ткани [11]. Для более четкого понимания процессов регуляции АД и патогенеза АГ предлагаем рассмотреть их с позиций фундаментальной медицины.

По нашему мнению, *фундаментальная медицина призвана решать вопросы этиологии и патогенеза заболеваний человека путем использования методических подходов, которыми располагает общая биология* [12]. Хотя мы сами и назвали себя homo sapiens, ничто общебиологическое нам не чуждо. Мы предлагаем воспользоваться методическими приемами общей биологии: единения структуры и функции, основных этапов фило- и онтогенеза, единой технология становления в филогенезе функциональных систем и главенствующей роли в биологии физической химии. Мы предлагаем рассматривать филогенез как общий анамнез человечества; он позволяет проследить этап за этапом хронологическую последовательность многоэтапного становления функции клеток, тканей, органов и биологических функциональных систем на

- аутокринном (саморегуляция клетки);
- паракринном (регуляция на уровне сообщества функционально разных клеток — «муниципальная» регуляция);
- региональном уровне (в пределах одного функционального пула межклеточной среды, одного органа — «региональная» регуляция) и
- уровне целостного организма, in vivo — «федеральная» регуляция на уровне единого внутрисосудистого пула межклеточной среды.

Мы предлагаем также уделить внимание рассмотрению роли давления — физического фактора, который задействован в регуляции метаболизма на паракринном, региональном и уровне целостного организма.

Формирование функционально разных пулов межклеточной среды

С начала формирования первичных многоклеточных организмов возникло несколько задач:

- как сохранить постоянство объема и физико-химических параметров межклеточной жидкости, как это веками происходит в мировом океане;
- каким образом сформировать первичные насосы и потоки межклеточной среды, которые стали бы основой дифференцировки клеток и последующего формирования органов;
- какие физические факторы задействовать в регуляции активности формируемых насосов и направленном перемещении межклеточной среды.

Как первично была устроена система, которая регулировала постоянство параметров межклеточной среды многоклеточного организма сказать трудно, но она с самого начала исполняла те же функции, что и система ренин→ангиотензин→альдостерон у приматов и человека; она поддерживала в межклеточной среде высокое содержание ионов Na и низкую концентрацию K⁺. На основании биологического единения основных этапов филогенеза, мы имеем основания говорить, что *основная биологическая роль системы ренин→ангиотензин→альдостерон у приматов и человека состоит, в первую очередь, в сохранении постоянства состава ионов в межклеточной среде организма.*

Миллионы лет назад многоклеточные сформированные первичные трубчатые перистальтические насосы. Они в рамках единого пула межклеточной среды начали перекачивать жидкость вместе с нутриентами и катаболитами из одного места дифференцировки клеток в иную область, где происходило формирование первичных органов [11]. Функциональные «обязанности» между элементами первичного трубчатого насоса распределились, более вероятно, таким образом, что:

- монослой эндотелия сформировал на своей плазматической мембране, обращенной внутрь насоса, специфичные сенсорные системы и стал *инициатором функции* (включения и выключения насоса) путем *синтеза гуморального медиатора, на роль которого физическая химия «выбрала» оксид азота* [25]:

- оксид азота (NO) – циклический, гуморальный газообразный медиатор функциональных сигналов клеток эндотелия; NO, быстро окисляясь и восстанавливаясь (цикл оксида азота) *инициирует волнообразное расслабление и последующее сокращение гладкомышечных клеток* и, наконец

- первичные сократительные гладкомышечные мышечные клетки – *исполнители функции движения жидкости по перистальтическому насосу.*

Можно полагать, что первичные трубчатые насосы в едином пуле межклеточной среды обеспечивали направленные потоки жидкости. Поскольку трубчатые насосы открыты с обоих концов, и перистальтическое сокращение гладкомышечных клеток может происходить в обе стороны, на мембране клеток эндотелия у концов насоса сформировались барорецепторы (рецепторы давления), которые и направляли перистальтическую волну сокращения гладкомышечных клеток [43]. Для предотвращения ретроградного тока межклеточной жидкости, в то время, когда клетки эндотелия не секретировали NO, гладкомышечные клетки находились в состоянии умеренного сокращения. Под влиянием газообразного гуморального медиатора – NO – происходит активное расслабление гладкомышечных клеток; трубчатый насос «засасывает» объем межклеточной жидкости, который далее перистальтическая

волна мышечного сокращения перемещает в направлении, определенном барорецепторами – сенсорами на плазматической мембране клеток эндотелия.

Трудно смоделировать процессы, которые происходили миллионы лет назад, однако рассмотрение циркуляции гемолимфы у животных, которые остановились в развитии на ранних ступенях филогенеза, но живут и в настоящее время, позволяет частично получить объективную информацию [11, 43]. Как показывают данные сравнительной анатомии и физиологии, давление – гидростатическое давление, создаваемое перистальтическими насосами уже на ранних ступенях филогенеза, являлось определяющим фактором в

- регуляции метаболизма на уровне локальных клеточных сообществ,

- становлении органов со специфичными функциями и

- формировании функциональных систем в целостном организме, когда

функции разных тканей и органов природа вовлекает в реализацию единых общебиологических процессов. На всех этапах развития многоклеточных давление – гидростатическое давление – оставалось важным, неспецифичным регулятором метаболизма, начиная с паракринного уровня сообщества клеток; эта же регуляторная функция давления в форме АД сохранилась у приматов и человека.

После параметров межклеточной среды неотложной потребностью организма стал отвоз от клеток конечных продуктов метаболизма – катаболитов, которые клетки организма выбрасывали в межклеточную среду. Уже на ранних ступенях филогенеза многоклеточные организмы сформировали первичные структуры, которые стали основой формирования почек. Структурными элементами первичного экскреторного аппарата были

- монослой клеток эндотелия со стороны пула межклеточной среды организма,

- монослой эпителиальных клеток со стороны внешней среды; эпителий формировал мембрану для фильтрации катаболитов, задерживая более крупные белки, и

- перистальтические насосы, которые создавали гидродинамическое давление над первичным фильтром. На последующих ступенях филогенеза эти структуры превратились в базальную мембрану клубочков. Однако через мембрану эпителия происходит фильтрация воды и одновалентных катионов, которые далее клетки первичного экскреторного аппарата реабсорбировали вместе с основным объемом профильтрованной воды.

В силу этого за базальной мембраной у многоклеточных произошло формирование изолированного пула межклеточной жидкости – *пула первичной мочи*, который с одной стороны ограничен базальной мемб-

раной, а с другой сообщается с внешней средой. В этот пул клетки эпителия профильтровывали большой объем межклеточной жидкости; из этого же пула иные клетки эпителия, в последующем проксимальные канальцы нефрона, реабсорбировали воду, одновалентные катионы и анионы, глюкозу, аминокислоты и т.д. И в этом функционально изолированном пуле межклеточной среды задействованы первичные трубчатые насосы; они создают гидродинамическое давление над фильтром. И в пуле первичной мочи природа использовала давление как физический фактор регуляции, в данном случае — экскреции катаболитов. При этом величину давления на региональном уровне (локальном пуле межклеточной среды) регулируют клетки эндотелия, которые, используя барорецепторы на плазматической мембране, синтез и секрецию гуморального медиатора — NO, инициируют сокращение гладкомышечных клеток трубчатых насосов.

Когда в пул первичной мочи одни клетки эпителия фильтровали воду и одновалентные катионы, иные клетки реабсорбировали воду, ионы K и Na, возвращая их в пул межклеточной жидкости, третьи клетки секретировали в первичную мочу избыток ионов K. Вероятно поэтому эти клетки эпителия, сохранив функциональные различия, сформировали единые структуры для экскреции катаболитов и поддержания состава ионов межклеточной среды; эти клетки на более поздних ступенях филогенеза и явились основой формирования такого многофункционального органа как почки.

По мере развития многоклеточных организмов дифференцировка клеток достигла такой степени, что единый пул межклеточной жидкости перестал для всех быть оптимальным. Такими клетками, в частности, стали нейроны — клетки нервной ткани, которые в филогенезе постепенно сформировали головной и спинной мозг. Какие императивные стимулы вызвали дифференцировку нейронов, сказать трудно, однако по физико-химическим свойствам, гидрофобности, количеству липидов, по составу жирных кислот клетки нервной системы существенно отличаются от иных клеток *in vivo*. Это привело к выделению из единого пула межклеточной среды пула спинно-мозговой (церебро-спинальной) жидкости (СМЖ).

Постепенно на границе двух пулов межклеточной среды сформировался функциональный барьер клеток. Со стороны межклеточной жидкости его сформировал *монослой эндотелия*; со стороны СМЖ — *монослой астроцитов* (звездчатых клеток), клеток ретикуло-эндотелиальной системы нервной ткани. Функциональное и структурное совершенствование этого барьера привело со временем к образованию гемато-энцефалического барьера, который фактически разобщил два пула — общий пул межклеточной среды и локальный пул СМЖ [3]. Специфические функциональные

свойства нейронов привел к тому, что параметры церебро-спинальной жидкости стали отличаться от пула межклеточной среды. В силу структурного разобщения пулов, вероятно сформировались системы, которые отдельно регулировали одни и те же параметры в едином пуле межклеточной среды и СМЖ. Параллельные структуры двух пулов, поддерживая одни и те же параметры, отдельно контактировали с внешней средой. В пуле клеток, омываемых СМЖ, такая система располагается в ядрах гипоталамуса.

Клетки гипоталамуса реализуют паракринную и региональную (в одном пуле межклеточной среды) регуляцию, используя гуморальные медиаторы — пептиды: вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин [46]. Вероятно, что изначально гипоталамические ядра синтезировали нейросекреты и медиаторы (серотонин) для регуляции только регионального пула СМЖ, реализовывали нейро-гуморальные стимулы в пуле спинно-мозговой жидкости:

- функционально дифференцированные нейроны,
- клетки ретикуло-эндотелиальной системы — астроциты (нейроглия), а также
- перистальтические насосы, которые формировали направленные потоки межклеточной среды, обеспечивая условия для нормального метаболизма клеток мозга. При этом уже на ранних ступенях филогенеза, на уровне паракринной и региональной регуляции (в изолированном пуле среды), давление — гидродинамическое давление, которое создавали разрозненные перистальтические насосы, обеспечивало направленные потоки СМЖ и формирование гидратированных структур мозга.

Постоянство параметров общего пула межклеточной среды, от которого отделился пул СМЖ, осуществляли предшественники системы ренин→ангиотензин→альдостерон в форме первичных структур экскреции катаболитов и поддержания состава межклеточной среды. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, пул СМЖ «унаследовал» структуру системы ренин→ангиотензин→альдостерон, но сформировал специфические механизмы ее регуляции нейросекретами. Сколько долго регуляция параметров в пулах межклеточной среды проходила отдельно, сказать трудно. Структурой же, которая объединяет все пулы межклеточной среды является монослой эндотелия. Несмотря на существенные различия пулов межклеточной среды, ограниченные обменные процессы между ними все-таки происходят [24].

У самок млекопитающих при беременности формируется еще один пул межклеточной среды. Это — пул крови, межклеточной среды плода, и пул аминокислотной жидкости, который от общего пула отделяет функциональный барьер клеток — плацентарный барьер: со стороны межклеточной жидкости матери его формирует монослой клеток эндотелия, со стороны плода

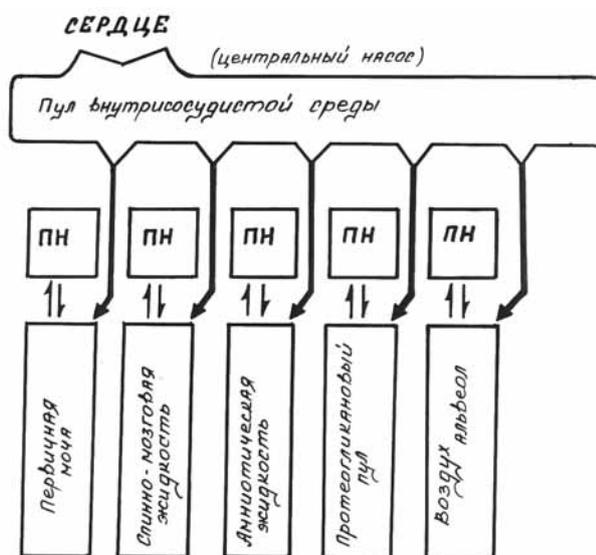


Рис. 1. Взаимоотношение каждого из пульов межклеточной среды с локальными периферическими насосами и действии центрального насоса (сердца) при повышении давления внутрисосудистой жидкости одновременно на все пулы.

— слой трофобластов, клеток плаценты. Все процессы формирования и поддержания параметров этого пула регулирует плацента [7]. Несмотря на временный характер пула и специфичные механизмы его регуляции, с общим пулом межклеточной среды его объединяет монослой эндотелия, а где клетки эндотелия, там и трубчатые насосы. Можно полагать, что именно клетки эндотелия с их функциональной сенсорной асимметрией, когда одна сторона «собирает информацию» о состоянии одного пула, а вторая — о нарушениях в ином пуле межклеточной среды, первыми включаются в компенсацию нарушения обменных процессов, используя для этого перистальтические насосы и давление как физический фактор регуляции. Первоначально это происходит на уровне сообщества клеток.

Формируется ли при беременности еще один параллельный механизм регуляции — пула амниотической жидкости — сказать трудно, хотя плацента располагает для этого всеми регуляторными механизмами [42]. Можно сказать, что монослой эндотелия структурно отделяет несколько пульов межклеточной среды: пул первичной мочи, СМЖ и амниотической жидкости; он же их и функционально объединяет. Трудно представить, сколь долго несколько параллельных систем, используя функцию трубчатых насосов, поддерживали стабильность параметров в разных пулах межклеточной среды. Это касается содержания ионов К, Na и H⁺, парциального давления O₂, уровня катаболитов (CO₂, мочевины, креатинина, мочевиной кислоты, гомоцистеина, холестерина), содержания флогенов — эндогенных продуктов (биологического «мусора»), которые клетки выделяют в межклеточную среду при физиологической и патологической гибели.

Более 30 лет назад высказано предположение о возможной самостоятельной роли интимы. Мы же предлагаем рассматривать протеогликановый гидрофильный гель интимы как отдельный пул межклеточной среды, который формируют клетки эндотелия из внутрисосудистого пула жидкости, из плазмы крови и который выполняет биологическую функцию специализированного «мусоросборника». Формируют протеогликановый пул межклеточной среды клетки ретикуло-эндотелиальной системы во многих местах in vivo — в частности, и в интима артерий [32]. Этот пул межклеточной жидкости задействован в реализации биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной среды многоклеточного организма, функции эндозекологии. Такая функция интимы как «депонирование» биологического «мусора» является, мы полагаем, частью реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа [12].

Напомним, что клетки эндотелия во всех межклеточных пулах, используя Toll-рецепторы, выявляют присутствие эндогенных флогенов (биологического мусора) и путем транцитоза переносят эндогенный мусор во внутрисосудистый пул [28]. В крови нейтрофилы физиологично денатурируют флогены путем перекисного окисления, после чего опять-таки клетки эндотелия выносят денатурированный «мусор» из плазмы крови в интиму [29], в специализированный протеогликановый пул межклеточной среды — функциональный «мусоросборник». В этом процессе активация нейтрофилами в крови перекисного окисления флогенов и экзогенных патогенов есть физиологичный процесс удаления биологического «мусора». Чем больше в межклеточной среде скопится флогенов, тем более интенсивным становится перекисное окисление белков; процесс физиологичной денатурации эндогенных макромолекул белка путем перекисного окисления является субстрат-зависимым [18].

Местами сбора эндогенного биологического, экзогенного «мусора» и ксенобиотиков являются структуры ретикуло-эндотелиальной системы во многих органах: клетки Купфера в печени, оседлые макрофаги в селезенке и иных органах — в том числе, и в интима артерий [32]. Сходную функцию реализуют и лимфатические узлы в системе лимфоток. Гидрофильный гель своими заряженными группами прочно удерживает в пуле межклеточной среды флогены и патогены. Протеогликановый пул межклеточной среды более вероятно предназначен для сбора биологического мусора для того, чтобы его «утилизировали» оседлые макрофаги интимы путем фагоцитоза через сквенджер-рецепторы (рецепторы-мусорщики) и последующего протеолиза в лизосомах. Объем протеогликанового пула межклеточной жидкости становится большим, если необходимо депонировать большое количество «мусора», который в

интиму артерий транцитозом доставляют клетки эндотелия [38].

Если количество биологического «мусора» в пуле внутрисосудистой жидкости увеличивается, и места в интимае недостаточно, клетки эндотелия на уровне паракринной регуляции инициируют выход в интиму из меди дополнительного количества гладкомышечных клеток. Последние, изменяя свой фенотип, и из сократительных становясь секреторными, усиливают синтез компонентов матрикса интимы и увеличивают емкость протеогликанового пула межклеточной среды. Когда же массу накопленного в интимае «мусора» уже не в состоянии переработать оседлые макрофаги, эндотелиальные клетки опять-таки путем паракринной регуляции усиливают поступление в интиму *per diapredesis* функциональных фагоцитов гематогенного происхождения (нейтрофилов и моноцитов) из плазмы крови, формируя инфильтрацию интимы лейкоцитами. Вероятно, выраженное локальное увеличение количества биологического «мусора» в условиях баллонной ангиопластики и является причиной локальной гиперплазии интимы [40].

Пул внутрисосудистой жидкости и регуляция обменных процессов на уровне регионов и организма

Иерархия параллельных структур единого назначения в пулах межклеточной среды, которые поддерживали постоянство физико-химических параметров, со временем кончилась. Она уступила место единым централизованным органам, в формировании которых приняли участие все ранее существующие структуры. Это явилось основой того, что почки сохранили возможность дифференцированно корректировать обменные процессы в отдельных пулах межклеточной среды и в органах. *До формирования пула внутрисосудистой среды, организмы использовали два уровня регуляции — паракринный и региональный; формирование внутрисосудистого пула стало основой третьего уровня регуляции — во всем организме.* На каждом из уровней в поддержании обменных процессов задействован физический фактор регуляции — давление, гидростатическое давление, и инициированное им изменение интенсивности направленного перемещения потоков межклеточной среды, перфузии органов и тканей.

Объединение разрозненных трубчатых насосов и формирование единого внутрисосудистого пула межклеточной среды создало замкнутую систему кровообращения, однако многие тысячи лет эта система функционировала за счет скоординированной функции периферических «децентрализованных» насосов [43]. Ими являются артерии мышечного типа (резистивные артерии), которые в замкнутой системе кровообращения стали функциональными фрагментами. В условиях «децентрализованного» кровообращения в филогенезе произошло формирование всех органов, включая

и соматическую поперечно-полосатую мускулатуру. Обоснованно полагать, что *децентрализованную систему кровообращения сформировали филогенетически древние, перистальтические, множественные гуморально регулируемые насосы, которые позже стали артериями мышечного типа.*

Сердце — полостной, клапанный, электрически управляемый насос, который начал функционировать в рамках замкнутой системы кровообращения. Сердце — центральный насос, регулятор кровообращения во внутрисосудистом пуле межклеточной среды *in vivo*. Образование его произошло путем длительных превращений артерий мышечного типа. Сердце — насос с широкими параметрами регуляции и компенсаторными возможностями — явилось ключевым этапом развития функции локомоции, для которой оно, по большому счету, природой и предназначено. Формирование сердца произошло на тех ступенях филогенеза, перед которыми уже тысячи лет функционировала система «децентрализованного» кровообращения, которую осуществляла скоординированная функция артерий мышечного типа. В силу этого сердце как «центральный» насос стал функционировать совместно с «децентрализованными» насосами, обеспечивая разные уровни регуляции обменных процессов (рис. 1).

Сердце регулирует процессы обмена на уровне целостного организма путем изменения гидродинамических параметров в пуле внутрисосудистой жидкости — крови; этот параметр, измеренный непрямым методом в артериальном звене системы кровообращения, и есть АД. Процессы же метаболизма вне внутрисосудистого пула, в клеточных сообществах, в рамках отдельных регионов (пулов межклеточной среды) и органов регулируют периферические «децентрализованные» насосы — артерии мышечного типа. Они также повышают гидродинамическое давление в сосудах, усиливают потоки межклеточной среды (крови), увеличивая перфузию органов и тканей. Когда же регуляторного действия периферических насосов оказывается недостаточно, когда патологический процесс выходит за рамки пула межклеточной среды, *сердце включается в регуляцию обмена на уровне организма.* Если периферические насосы путем увеличения гидродинамического давления и усиления перфузии регулируют обменные процессы в рамках отдельных пулов межклеточной среды и органов, то сердце как централизованный насос, увеличивая АД в пределах пула внутрисосудистой среды, одновременно оказывает действие на все пулы межклеточной среды, органы и сообщества клеток.

Необходимость подключения сердца и регуляции обменных процессов на уровне организма обусловлено тем, что ранее в филогенезе каждый из пулов межклеточной среды имел свои выходы во внешнюю среду и в один этап осуществлял регуляцию обменных

процессов в регионе. При формировании же внутрисосудистого пула крови он стал единственным, который имеет сообщение с внешней средой и способен осуществлять, в частности, экскрецию. Если раньше катаболиты из пула СМЖ, используя экскреторные структуры, можно было «вывести» непосредственно во внешнюю среду, то теперь из пула СМЖ их надо перенести в иной — внутрисосудистый пул крови и только затем (вторым этапом) профильтровать в пул первичной мочи в почках. При

— физиологичной или умеренно повышенной концентрации катаболитов в СМЖ,

— ненарушенной структуре и функции гемато-энцефалического барьера,

— нормальной функции клеток эндотелия и процесса транцитоза,

— нормальной функции нефрона почек

оба этапа экскреции катаболитов регулируют те же гуморальные факторы — нейросекреты гипоталамуса, которые многие тысячи лет регулировали эти процессы локально в пределах пула спинно-мозговой жидкости.

Если афизиологичный процесс не выходит за границы «региона», нормализацию его путем увеличения перфузии осуществляет система периферических насосов — резистивных артерий мышечного типа. Когда же патология выходит за рамки пула СМЖ и нарушает функцию гематоэнцефалического барьера, то для нормализации, к примеру, диффузии O_2 из крови через бислойный барьер необходимо подключить центральный насос — сердце. Оно обеспечит повышение гидродинамического давления (АД) в пуле внутрисосудистой среды и осуществит регуляцию обменных процессов одновременно во всех пулах межклеточной среды, органах и сообществах клеток. Какие гуморальные, гормональные, нервные или физические факторы обеспечивают функциональное взаимодействие периферических трубчатых насосов — резистивных артерий мышечного типа и центрального полостного, клапанного насоса, предстоит еще выяснить.

В результате формирования промежуточного, внутрисосудистого пула произошла реорганизация структуры каждого из пулов межклеточной среды и объединение в органы всех систем, которые в отдельных пулах межклеточной жидкости обеспечивали

— регуляцию параметров межклеточной среды,

— функцию внешнего питания,

— экскрецию катаболитов и

— насыщение среды кислородом.

При этом гуморальные стимулы, которые ранее реализовали свое действие в пределах пула межклеточной среды, стали оказывать столь же дифференцированное влияние и на единый орган. Вместо одноэтапной регуляции обменных процессов в регионе, сформировалась двухэтапная регуляция, в которой еще бо-

лее возросла функциональная роль клеток эндотелия, а, следовательно, и относительная частота нарушения их функции [8]. Так, почки регулируют физико-химические параметры внутренней среды сначала в пуле внутрисосудистой жидкости и через него — в иных пулах межклеточной среды. В этой регуляции продолжают участвовать секреты гипоталамических ядер — вазопрессин и окситоцин, система ренин→ангиотензин→альдостерон, кинины и калликреины [23]. К тому же, теперь почки, в дополнение к регуляции параметров всех пулов межклеточной среды, регулируют и параметры внутрисосудистого пула, пула плазмы крови. Вероятно, что нефрон состоит из многих сегментов по длине и для каждого гуморального медиатора из разных пулов межклеточной среды, имеется свой функциональный сегмент, даже в том случае, если эти медиаторы регулируют одни и те же параметры.

В нормализации обменных процессов на паракринном уровне сообщества клеток — муниципальном — основная роль принадлежит клеткам эндотелия. Они нормализуют местные нарушения обменных процессов и проявление синдрома системного воспалительного ответа путем активации

— синтеза NO, усиления функции перистальтических насосов путем повышения давления, гидродинамического давления и ускорения локальных потоков межклеточной жидкости;

— транцитоза эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) из всех пулов межклеточной среды во внутрисосудистый пул крови с целью их физиологичной денатурации нейтрофилами и далее

— транцитоза денатурированных флогогенов (патогенов) из крови в протеогликановый пул межклеточной среды, в том числе и в интиму артерий;

— синтеза молекул клеточной адгезии, эндотелинов, селектинов и миграция в интиму из крови функциональных фагоцитов гематогенного происхождения — моноцитов и нейтрофилов *per diapedesis* с развитием инфильтрации интимы [35];

— синтеза из эссенциальных полиеновых жирных кислот про- или противовоспалительных эйкозаноидов (простаглицлины, простагландины, тромбоксаны) и лейкотриенов;

— образование липоксинов и резольвинов с про- или противовоспалительными свойствами в зависимости от наличия в эндотелии предшественников их синтеза — ω -3, ω -6 или ω -9 жирных кислот [27].

Основной же функцией клеток эндотелия, которые, несмотря на структурные разграничения, объединяют все функционально разные пулы межклеточной среды организма, является функция транцитоза — перенос биологически значимых веществ (нутриентов, газов крови, гормонов, медиаторов и катаболитов) в форме эндосом через цитозоль. Клетки эндотелия одновременно осуществляют эндоцитоз и ретро-эндоци-

тоз (транцитоз) в двух направлениях: из каждого из пулов межклеточной среды в пул внутрисосудистой жидкости и в обратном направлении [38]. Осуществляют ли эти противоположные процессы транцитоза одни и те же или разные клетки эндотелия, предстоит еще выяснить.

В регуляции обменных процессов на региональном уровне (пулах межклеточной среды) и органов важную роль исполняют также клетки эндотелия, которые, используя первичные баро- и хеморецепторы, выявляют нарушения метаболизма и регионального кровообращения. Сопоставляя эту «сенсорную» информацию, клетки эндотелия усиливают синтез, секрецию NO, инициируют активность периферических насосов — артерий мышечного типа и, усиливая процессы перфузии в регионе, нормализуют нарушенные процессы обмена. Можно говорить, что не только хеморецепторы «осуществляют метаболическую регуляцию периферического кровообращения», но и усиление локального кровотока способно нормализовать обменные процессы. Симптомами нарушения метаболизма на региональном уровне являются и тесты клинической биохимии, которые выявляют увеличение содержания аналитов и катаболитов. Однако их концентрацию можно определить только в пуле внутрисосудистой среды (сыворотке или плазме крови), в моче и реже — в пуле спинно-мозговой жидкости. Нарушение же функции периферических, гуморально регулируемых насосов (артерий мышечного типа) можно оценить на основании снижения количества синтезируемого клетками эндотелия оксида азота. Поскольку время жизни NO короткое, косвенно на нарушение синтеза его клетками эндотелия указывает снижение в плазме крови и моче содержания нитритов и нитратов (NO₂ и NO₃) и изменение параметров функционального теста — нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [22].

Если клетки эндотелия в ответ на инъекцию ацетилхолина или локальную гипоксию тканей не активируют синтез NO, и этот медиатор не вызывает расслабление гладкомышечных клеток и не усиливает перфузию тканей, следовательно афизиологичные процессы нарушили функцию «децентрализованных» насосов и кровообращение на уровне регионов. При вовлечении в патологический процесс клеток эндотелия артерии мышечного типа постоянно пребывают в состоянии умеренного сокращения; это и является причиной нарушения перфузии на уровне регионов и сообщества клеток. Необходимо разобраться, какой же патологический процесс нарушил одну из важнейших функций клеток эндотелия — синтез NO? Наиболее часто это происходит при вовлечении эндотелия в реализацию синдрома системного воспалительного ответа — воспаления [44]. При умеренном нарушении обмена в пределах региона или сообщества клеток, когда функции эндотелия и периферических насосов

способны их устранить (компенсировать), вовлечения сердца и увеличения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости и увеличения АД может и не происходить.

Сколь длительно локальные нарушения обменных процессов могут быть компенсированы функцией периферических насосов, с учетом того, что на уровне организма их поддерживают гуморальные и гормональные медиаторы, которые являются компонентами синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты, в частности глюкокортикоиды, сказать трудно. Напомним, что *синдром компенсаторной противовоспалительной защиты in vivo* развивается параллельно *синдрому системного воспалительного ответа (воспаления)* с той целью, чтобы неспецифичная реакция организма на действие эндогенных инициаторов воспаления — флогогенов или экзогенных инфекционных патогенов не выходила за рамки оптимальной. Однако если в регионе ресурсов периферических насосов и противовоспалительной стимуляции гормонами оказалось недостаточно для купирования (компенсации) патологии, следующим шагом в нормализации обмена станет гипертензивная реакция в пуле внутрисосудистой жидкости (крови) и повышение АД. Мы полагаем, что на всех уровнях — паракринном, региональном и всего организма, *повышение гидродинамического давления, которое развивают последовательно вначале периферические «децентрализованные» насосы — артерии мышечного типа, а затем и центральный насос — сердце — формирование АГ является составной частью синдрома системного воспалительного ответа* [45].

Регуляцию обменных процессов на уровне организма (системном уровне) осуществляет центральный насос. Сердце, изменяя параметры гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости и повышая АД, одновременно оказывает влияние на перфузию во всех сообществах клеток, пулах межклеточной среды и во всем организме. В филогенезе «модернизация» организма многоклеточных свела на нет всю функциональную самостоятельность отдельных пулов межклеточной среды и привела к формированию еще одного, промежуточного, пула внутрисосудистой жидкости. После этого пул крови стал единственным, который, сообщаясь с внешней средой выполняет роль посредника при (1) поглощении экзогенных субстратов пищи и (2) поглощении O₂, (3) поддержании постоянств физико-химических параметров всех пулов внутренней среды, (4) экскреции катаболитов и (5) сохранении чистоты межклеточной среды организма — *эндэкологии*. Все централизованные гуморальные медиаторы и субстраты, которые разные органы и клетки секретируют во внутрисосудистый пул межклеточной среды

(гормоны, первичные и вторичные медиаторы воспаления, белки острой фазы, альбумин, холинэстераза и т. д.) предназначены для клеток в разных пулах межклеточной среды, с которыми пул внутрисосудистой жидкости непосредственных контактов не имеет.

При поглощении организмом питательных веществ, O_2 , гормонов и медиаторов все они вначале поступают в пул внутрисосудистой среды (плазму крови); от всех пулов межклеточной жидкости пул крови отделяют бислойные малопроницаемые структуры, наружным монослоем которых является эндотелий. Клетки эндотелия постоянно осуществляют трансцитоз – перенос через цитозоль всего необходимого для жизни клеток – и удаляют катаболиты. Путем диффузии через монослой эндотелия может проходить только вода. Если функция трансцитоза нарушена, бислойные структуры становятся малопроницаемыми; это и есть одна из причин нарушения обмена (обмена катаболитов и субстратов) в регионе. При нарушении трансцитоза в пулах межклеточной жидкости развивается гипоксия и дефицит субстратов питания. В этих условиях сердце, руководствуясь сенсорными баро- и хеморецепторами, повышает гидродинамическое давление в пуле внутрисосудистой жидкости и компенсаторно усиливает трансцитоз, формируя высокий градиент гидростатического давления по обе стороны бислойной структуры. В условиях патологии эндотелия сердце, используя давление как физический фактор регуляции обменных процессов, по-сути «продавливает» бислойную структуру между пулами межклеточной среды, поддерживая условия для жизни клеток [38].

Если в пуле межклеточной жидкости накапливается мочевиная кислота (эндогенный флоген с малой молекулярной массой), то вывести ее можно только во внутрисосудистый пул путем трансцитоза клетками эндотелия по градиенту концентрации. Удалить мочевую кислоту из плазмы крови можно путем фильтрации через мембрану клубочков. Для этого надо увеличить гидродинамическое давление над гломерулярным фильтром хотя бы в пределах нормальных значений АД. Если же в пуле внутрисосудистой среды возрастет содержание больших по молекулярной массе флогенов (ЛДГ или афизиологичные ЛП низкой плотности), то удаление их из крови происходит путем трансцитоза клетками эндотелия в протеогликановый пул межклеточной среды, в частности, в интиму артерий – «функциональный мусоросборник». Из интимы оседлые макрофаги – клетки-мусорщики – «удалят» большие флогены путем фагоцитоза и последующего протеолиза в лизосомах, обеспечивая чистоту межклеточной среды. Однако, при высокой концентрации в крови больших флогенов их также приходится «продавливать» через монослой функционально нарушенного эндотелия, создавая для этого градиент гидроста-

тического давления между внутрисосудистой жидкостью и протеогликановым пулом межклеточной среды [14]. Поэтому при каждом нарушении функции эндотелия и активности периферических насосов – артерий мышечного типа – за низким гидродинамическим давлением и перфузией тканей следует нарушение обменных процессов, купировать которые приходится центральному насосу – сердцу – путем увеличения гидродинамического давления во внутрисосудистой жидкости и повышения АД.

Анатомические и функциональные основы биологической классификации форм артериальной гипертензии

Мы полагаем, что стабильное повышение гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой среды и клинические проявления АГ развиваются тогда, когда патологический процесс нарушает функцию тех анатомических структур, которые отделяют региональные пулы межклеточной среды от пула внутрисосудистой жидкости. Напомним, что на границе внутрисосудистого пула крови с каждым из пулов межклеточной жидкости природа сформировала специфичные бислойные структуры:

- эндотелий + астроциты; *гемато-энцефалический барьер* и пул спинно-мозговой жидкости);
- эндотелий + трофобласты; *плацентарный барьер* и межклеточный пул среды плода и амниотической жидкости;
- эндотелий + клетки гломерул; *водный барьер* и пул первичной мочи;
- эндотелий + секреторный фенотип гладкомышечных клеток; *интимальный барьер* и протеогликановый пул межклеточной среды и
- эндотелий + пневмоциты легких; *газовый барьер* и пул альвеолярного воздуха.

Филогенетически ранним в этих структурах является монослой многофункционального эндотелия, который анатомически разделяет, но функционально объединяет все пулы межклеточной среды. Одновременно второй монослой уже специфичных клеток (астроциты, трофобласты, эпителий клубочков почек, секреторный фенотип гладкомышечных клеток, эпителий легких) обуславливает функциональную гетерогенность, специфичность и все параметры разных пулов межклеточной среды. Напомним, что компенсацию нарушений обмена в пулах межклеточной среды осуществляют филогенетически ранние «децентрализованные» насосы (артерии мышечного типа), и эта функция оказывается нарушенной, если в патологический процесс вовлекается эндотелий. В этих условиях восстановление проницаемости бислойных структур и само существование клеток в каждом из пулов становится зависимым от функции центрального насоса, функции сердца. Исходя из этого, мы полагаем, что

сколько специфичных, бислойных структур отделяют единый пул внутрисосудистой среды от функционально разных межклеточных пулов, столько же можно дифференцировать и форм АГ. Такая анатомическая и функциональная дифференцировка соответствует и клинической классификации форм артериальной гипертонии.

Базальная мембрана клубочков нефрона и почечная форма артериальной гипертонии. Затруднение фильтрации жидкой части крови через базальную мембрану клубочков нарушает экскрецию всех катаболитов и уменьшает межклеточный пул первичной мочи. Если удаление конечных продуктов метаболизма не происходит из внутрисосудистого пула крови, катаболиты накапливаются во всех пулах межклеточной среды, нарушая функцию всех клеток. Усиление протеолиза в крови полипептидов при действии эндопептидаз приводит к формированию «уремических токсинов». Уменьшение объема пула первичной мочи нарушает все функции, которые обеспечивают постоянство физико-химических параметров межклеточной среды. В условиях функционального или даже анатомического нарушения барьера эндотелий + эпителий клубочков почек, патология эндотелия блокирует функцию периферических насосов (артерий мышечного типа). В этих условиях повышенное гидродинамическое давление в крови с целью «продавить» первичную мочу через гломерулярную мембрану вынуждено развивать сердце как центральный насос во внутриклеточной среде. Мы полагаем, что выделенный нами межклеточный пул первичной мочи определяет основные физико-химические параметры последовательно: вначале в пуле внутрисосудистой жидкости, далее — вторично во всех пулах межклеточной среды вплоть до внутриклеточных пулов цитозоля. По данным клинической биохимии, почечную форму АГ можно характеризовать как АД с гиперкреатининемией.

Плацентарный барьер и артериальная гипертония беременных.

Какие бы причины не привели к нарушению физиологии функционального бислоя клеток эндотелий + трофобласты, трансцитоз через эндотелий, нарушение проницаемости бислоя для O_2 , субстратов питания и гормонов, развитие гипоксии плаценты и плода, организм матери будет компенсировать это путем повышения гидростатического давления во внутрисосудистом пуле среды и «продавливать» все субстраты через плацентарный барьер. На основании данных иммунохимии, АГ у беременных сопровождается высоким уровнем хорионического гонадотропина.

Гемато-энцефалический барьер и артериальная гипертония в форме энцефалопатии. Хотя термином гипертоническая энцефалопатия чаще именуют функциональные и структурные изменения, которые вторично развиваются в нейронах мозга и пуле СМЖ как осложнение АГ [4], первичное нарушение функции гемато-эн-

цефалического барьера также может быть причиной АГ. Монослой эндотелия в структуре гематоэнцефалического барьера, обладая баро- и хемирецепторами на двух сторонах клетки, имеет одновременно информацию о физико-химическом состоянии двух пулов — внутрисосудистой среды и СМЖ. Синтезируя NO [47] и гуморально стимулируя расслабление гладко-мышечных клеток артерий мышечного типа, эндотелий регулирует функцию периферических насосов — артерий мышечного типа, усиливая перфузию мозга и компенсируя нарушения обменных процессов в пуле СМЖ.

Когда же в патологический процесс вовлечены клетки гемато-энцефалического барьера и монослой эндотелия, компенсаторная функция артерий мышечного типа оказывается нарушенной. Функционально измененные клетки эндотелия синтезируют факторы клеточной адгезии, блокируют синтез NO и уменьшают активность трансцитоза, который требует затрат энергии [26]. Уменьшение трансцитоза через гематоэнцефалический барьер, развитие гипоксии и АД [9]. Ультраструктура бислоя клеток на границе СМЖ, особенно монослоя эндотелия, нарушена при и нарушение поступления субстратов питания могут быть факторами, которые инициируют трансцитоз путем создания более высокого градиента гидродинамического давления во внутрисосудистой среде по отношению к пулу СМЖ. Это происходит, можно полагать, когда сердце увеличивает гидродинамическое давление в пуле крови и повышающих патологических процессах, включая «прорыв» гематоэнцефалического барьера [3]. Это происходит при травмах и сотрясении мозга, воспалительных заболеваниях оболочек мозга, профессиональных воздействиях ртути и свинца, инфекционных процессах [30], токсичном действии спиртов, желчных кислот, липополисахаридов кишечной палочки, пенициллина, змеиного яда, чрезмерной физической активности и частых стрессах, принимая во внимание стрессорные белки — шапероны [34]. Не говоря о «прорыве» гематоэнцефалического барьера, нарушение функции бислоя эндотелий + астроциты и подвластных им периферических насосов — артерий мышечного типа, возможно смогут заменить нейрогенную теорию, которую много лет назад предложил Г.Ф. Ланг [6].

Интимальный барьер и артериальная гипертония при атеросклерозе.

Мы рассматриваем *протеогликановый гидрофильный гель интимы как часть пула межклеточной среды, который природа сформировала для реализации биологической функции поддержания «чистоты» межклеточной среды, функции эндэкологии.* Местами сбора биологического «мусора» являются гидрофильные структуры, которые клетки ретикуло-эндотелиальной системы сформировали в разных органах: клетки Купфера печени, оседлые макрофаги селезенки и иные органы, в том числе и интима артерий [38]. Этот пул межклеточной среды

депонирует биологический «мусор», прежде чем его «утилизируют» оседлые макрофаги интимы, клетками – «мусорщиками» путем фагоцитоза. Напомним, что со времен И.И. Мечникова фагоцитоз функциональными фагоцитами чего-либо *in vivo* мы рассматриваем как биологическую реакцию воспаления.

В протеогликановом пуле межклеточной среды интимы происходит временное депонирование физиологично денатурированных больших эндогенных флогогенов (макромолекулы белка – ферменты, органоспецифичные маркеры – АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, липопротеины низкой плотности, иммунные комплексы антиген-антитело, белки острой фазы воспаления (гаптоглобин+гемоглобин плазмы крови), а также экзогенные инфекционные патогены (бактерии, риккетсии и вирусы). Напомним, что весь этот «мусор» из внутрисосудистого пула крови в протеогликановый пул интимы переносят клетки эндотелия путем энергозависимого трансцитоза. Если количество флогогенов в крови увеличивается, клетки эндотелия, секретировав NO и иницилируя функцию децентрализованных насосов (артерий мышечного типа), повышают гидродинамическое давление локально в отдельных регионах пула внутрисосудистой среды и усиливают трансцитоз патогенов в интиму.

Если же функция монослоя эндотелия нарушена, а с ней и функция периферических насосов, восстановить трансцитоз биологического «мусора» в интиму может только сердце, как центральный насос, путем повышения гидродинамического давления во внутрисосудистом пуле, однако при этом развивается АГ. Когда мы, используя ультразвуковую локацию, измеряем такой неспецифичный параметр как толщина интима + медиа артерий, по нашему мнению, мы оцениваем:

- размеры протеогликанового (интимального) пула межклеточной среды,
- степень замусоривания организма – чаще эндогенными флогогенами и
- активность воспалительного процесса *in vivo*, который призван удалять биологический «мусор» и поддерживать чистоту межклеточной среды. Эти процессы и составляют основу позитивной коррелятивной зависимости между толщиной интима+медиа и тестами нарушения функциональной активности клеток эндотелия, содержанием в плазме крови жирных кислот, липидов и липопротеинов (ЛП), первичных и вторичных медиаторов воспаления, в частности, С-реактивного белка.

Эндогенными флогогенами, которые в большей степени увеличивают объем протеогликанового пула межклеточной среды, являются ЛП низкой плотности [48] с измененным составом жирных кислот. Если согласиться с мнением, что протеогликановый матрикс

интимы является частью межклеточного пула, который предназначен депонировать биологический «мусор», можно обоснованно говорить, что развитие атероматоза артерий определяют:

- поступление в кровь афизиологичных по составу жирных кислот ЛП, которые нейтрофилы путем перекисного окисления превращают в эндогенные флогогены – факторы воспаления;
- функция интимы как пула межклеточной среды для биологического «мусора» и последующей утилизации его оседлыми макрофагами и
- особенности лизосомального аппарата оседлых макрофагов, которые не могут «утилизировать» такой компонент ЛП как полиеновые эфиры холестерина [12]. С позиций клинической биохимии, интимальную АГ при атеросклерозе характеризует ее сочетание с гиперхолестеринемией.

Газовый барьер и легочная форма артериальной гипертонии.

Изменение проницаемости бислоя эндотелий + пневмоциты и нарушение диффузии O₂ составляет основу легочной гипертонии [2]. Эндотелий артерий и капилляров легких, как и везде *in vivo*, имеет системы синтеза NO – гуморального медиатора, который регулирует расслабление гладкомышечных клеток артерий мышечного типа. Используя децентрализованные насосы, эндотелий регулирует обменные процессы на уровне региона. Через бислой клеток идет диффузия газов: CO₂ из крови активно выходит в альвеолы по градиенту концентрации; поступление же O₂ из воздуха в кровь происходит медленно при низком коэффициенте диффузии газов на границе с жидкостью; гипоксия является причиной вазоконстрикции сосудов легких [33]. Чем более широки легочные вены и медленнее движется кровь, тем более эффективно проходит диффузия кислорода. Периферические насосы (артерии мышечного типа) включаются в региональную перфузию легких как при первичной патологии монослоя эндотелия, так и при неспецифичных поражениях легочной ткани с формированием первичной и вторичной легочной гипертонии [19]. Это однако происходит в несколько меньшей степени, чем в органах большого круга внутрисосудистой жидкости.

При отдельных формах легочной гипертонии, этиология которой может быть разной, в плазме крови в клинике и эксперименте повышается содержание молекул клеточной адгезии, эндотелина и селектинов [17], что отражает дисфункцию эндотелия. Клетки эндотелия останавливают синтез NO, не иницилируют расслабление артерий мышечного типа, не активируют функцию периферических насосов – артерий мышечного типа. Результатом этого является снижение перфузии легких венозной кровью из легочных артерий, увеличивая периферическое сопротивление току крови в регионе легких [39]. Это нарушает диффузию в

кровь O_2 , уменьшает насыщение гемоглобина кислородом, понижает уровень оксигемоглобина и парциальное давление O_2 в легочных венах. При существенном возрастании периферического сопротивления кровотоку в артериях легких, сердце, как центральный насос, за счет функции правого желудочка увеличивает гидродинамическое давление крови в малом круге пула внутрисосудистой жидкости — крови. Однако более частой причиной легочной АГ являются не функциональные нарушения эндотелия, а процесс доброкачественной пролиферации и формирование, вместо монослоя, многослойного «эндотелия» [31]; это выражено нарушает диффузию в кровь O_2 . При хорионэпителиоме, при попадании в кровоток во время родов клеток хориона плаценты, последние начинают доброкачественно пролиферировать и формировать второй слой мезотелия на поверхности бислоя эндотелий + пневмоциты; такой процесс в короткие сроки приводит к формированию легочной формы АГ.

Функция эндотелия и патогенез АГ при метаболическом синдроме

Поскольку многие функции эндотелия требуют затрат энергии, клетки активно поглощают ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) через апоЕ/В-100 рецепторы. С каждым поглощенным ЛП клетка получает около 9 тысяч молекул жирных кислот в форме триглицеридов, окисляя которые эндотелиоциты и синтезируют АТФ. Если апоЕ/В-100 эндоцитоз (активное поглощение) оказывается заблокированным, катехоламины активируют липолиз в адипоцитах и в несколько раз увеличивают в плазме крови содержание неэтерифицированных жирных кислот; их-то теперь вместо триглицеридов ЛП и вынуждены поглощать клетки эндотелия. Когда столь большое количество жирных кислот клетки поглощают путем пассивной диффузии, через мембрану, часть кислот остается в мембране.

Если нарушение поглощения клетками ЛП является длительным, жирные кислоты собираются в мембране вместе и спонтанно формируют поры, через которые из эндотелия истекают ионы K и в клетку поступают ионы Na . По мере увеличения в клетках содержания ионов Na , а следовательно и воды, увеличивается объем эндотелия, его толщина, происходит сужение просвета артериол и увеличивается периферическое сопротивление току крови [13]. В этих условиях клетки эндотелия усиливают активность Na^+ , K^+ - АТФазы с целью вывести ионы Na и нормализовать объем клеток. С целью сделать мембрану более плотной клетки эндотелия усиливают и синтез ХС. Увеличение сопротивления кровотоку вначале компенсирует периферические насосы под управлением эндотелия. Когда же действие их оказывается недостаточным, преодолевать возросшее периферическое сопротивление продолжа-

ет сердце, как центральный насос, путем повышения гидродинамического давления в пуле внутрисосудистой жидкости, умеренно повышая при этом и АД. Артериальная гипертония, ассоциированная с ожирением [37], имеет сходный патогенез. С позиций клинической биохимии, АГ при метаболическом синдроме сопровождается гипертриглицеридемией и постоянно высокий уровень в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот.

По мнению Ю.В. Постнова и С.Н. Орлова [10], врожденное нарушение переноса ионов через полупроницаемую мембрану и повышение активности клеточной помпы — Na^+ , K^+ -АТФазы — способствует избыточному накоплению Ca^{++} в цитозоле мышечных волокон и их сокращению. Это является еще одной причиной повышения периферического сопротивления кровотоку и повышению гидростатического давления во внутрисосудистом пуле, отражением чего и является увеличение АД.

Иные этиологические и патогенетические факторы, а также особенности тех вторичных форм АГ, которые вызваны гиперсекрецией гормонов (феохромцитомы, синдром Кона [15] и гиперкортицизм, а также рено-васкулярная гипертония [1]) уже неоднократно изложены в литературе [16] и обсуждать их мы не будем.

По мнению Е.Е. Гогиной [5], в большинстве случаев АГ первым этапом патогенеза является нарушение функции эндотелия. К этому, мы полагаем, можно добавить и невозможность для периферических насосов (артерий мышечного типа) нормализовать процессы обмена на региональном уровне [22]. Определяя нарушение эндотелий — зависимой вазодилатации при введении ацетилхолина или на модели локальной гипоксии мы получаем информацию о функциональном состоянии системы децентрализованных, периферических насосов, которое гуморальным путем регулируют клетки эндотелия и реализуют фрагменты замкнутой системы сосудов — артерии мышечного типа. Напомним, что в филогенезе система периферического (децентрализованного) кровообращения сформировалась за сотни тысяч лет и при ней произошло образование всех органов [11]; сердце, как центральный насос в региональном пуле внутрисосудистой среды, природа образовала позже и, мы полагаем, по образу и подобию артерий мышечного типа.

Развитие патологического процесса, в который вовлекается монослой эндотелия на паракринном, региональном уровне и невозможность компенсировать нарушения на уровне периферических насосов, является причиной вовлечения в нормализацию обмена веществ центрального насоса — сердца [8]. Сердце компенсирует нарушения обменных процессов на уровне организма путем увеличения гидродинами-

ческого давления в пуле внутрисосудистой жидкости; последнее и оказывает действие на все иные пулы межклеточной среды. *Нормальное АД можно рассматривать как диагностический тест отсутствия in vivo патологии, при которой нарушения обменных процессов требуют компенсации на уровне организма с привлечением центрального насоса — сердца.* Однако и при нормальном АД использование функционального теста эндотелий — зависимой вазодилатации может выявить локальные и региональные нарушения метаболизма, для компенсации которых пока что достаточно регуляторной активности эндотелия и функции

децентрализованных, периферических насосов — артерий мышечного типа [14].

Вероятно, артериальную гипертонию можно рассматривать и как синдром и трактовать шире, чем только как патологию сердечно-сосудистой системы. Однако это требует детального обсуждения [6] — такого же, как это происходит в отношении диагноза «эссенциальная гипертония» и «гипертоническая болезнь» [20, 41]. Какими будут следующие шаги в понимании патогенеза артериальной гипертонии и позитивные последствия [48], возможно станет более ясно после обсуждения всего изложенного.

Литература

1. Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертонии. В кн.: *Болезни сердца и сосудов*/Под ред. Е.И. Чазова. М. Медицина, 1992. - Т. 3. - С. 196 — 226.
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М. Изд. «Нолидж», 1999, 141 с.
3. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. Медицина, 1983, С. 194 — 334.
4. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М. Медицина, 1987.
5. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва. 1997. С. 55 — 93.
6. Гогин Е.Е., Мартынов И.В. // Тер. архив. — 2000. — № 4. — С. 5 — 8.
7. Елисеев О.М. Артериальная гипертония и беременность. В кн.: *Руководство по артериальной гипертонии* / Под ред. Е.И.Чазова. М. 2005. С. 535 — 558.
8. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков. 2000, 432 с.
9. Ощепкова Е.В. «Мягкая» артериальная гипертония и патология магистральных артерий головы. Автореф. дисс. докт. мед. наук Москва, 1995.
10. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина. 1987, 177 с.
11. Проссер Л. Сравнительная физиология животных. Москва. Изд-во «Мир». 1978. 640 с.
12. Титов В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипотеинемий (биологические основы) 2006. М. Медпрактика М.
13. Титов В.Н. // Росс. кардиол. журнал. — 1998. — № 6. — С. 35 — 42.
14. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. // Клини. лаб. диагност. — 2005. — № 5. — С. 3 — 10.
15. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония. М.: Медицина, 1981, 136 с.
16. Чихладзе Н.М. Артериальные гипертонии эндокринного генеза. В кн.: *Руководство по артериальной гипертонии.* М./ Под ред. Е.И.Чазова. 2005. С. 135 — 158.
17. Ambalavanan N., Bilger A., Murphy-Ullrich J. et al. // *Pediatr. Res.* — 2005. — Vol. 57. — P. 631 — 636.
18. Bhatt D.L., Topol E.J. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 136 — 140.
19. Carbone R., Bossone E., Bottino G., et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2005. — Vol. 9. — P. 331 — 342.
20. Carretero O.A., Oparil S. // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 329 — 335.
21. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. // *JAMA.* — 2003. — Vol. 289. — P. 2560 — 2571.
22. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 257 — 265.
23. Crowley S.D., Gurley S.B., Oliverio M.I. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003 — Vol. 115. — P. 1092 — 1099.
24. Evora P.R.B. // *Intern. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 73. — P. 289 — 292.
25. Gensert J.M., Ratan R.R. // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2006. — Vol. 8. — P. 915 — 928.
26. Haegeli L., Quitzau K., Luscher T.F. // *Eur. Heart. J. Suppl.* — 2001. — Vol. 3. — P. 12 — 19.
27. Kantard A., van Dyke T.E. // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* — 2003 — Vol. 14. — P. 4 — 12.
28. de Kleijn D., Pasterkamp G. // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 60. — P. 58 — 67.
29. Liao J.K. // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44. — P. 1799 — 1808.
30. Machado F.S., Desruisseaux M.S., Nagajothi R.P. et al. // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 1176 — 1181.
31. Maradny E., Kanayama N., Halim A. et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1995. — Vol. 40. — P. 14 — 18.
32. Markiewski M.M., de Angelis R.A., Lambris J.D. // *Mol. Immunol.* — 2006. — Vol. 43. — P. 45 — 56.
33. Moudgil R., Michelakis E.D., Archer S.L. // *J. Appl. Physiol.* — 2005. — Vol. 98. — P. 390 — 403.
34. Nyklicek I., Bosch J.A., Amerongen A.V. // *Biol. Psychology.* — 2005. — Vol. 70. — P. 44 — 51.
35. van Oostrom A., Sijmonsma T.P., Verseyden C. et al. // *J. Lipid. Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 576 — 583.
36. Oparil S., Zaman A., Calhoun D.A. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139. — P. 761 — 776.
37. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 9 — 14.
38. Rippe B., Rosengren B.I., Carlson D. et al. // *J. Vasc. Res.* — 2002. — Vol. 39. — P. 375 — 390.
39. Rubin L.J. // *N. Eng. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 111 — 117.
40. Schiffrin E.L. // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 15. — P. 1155 — 1225.
41. Staessen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1629 — 1641.
42. Stennett A.K., Khalil R.A. // *Curr. Neurovasc. Res.* — 2006. — Vol. 3. — P. 131 — 148.
43. Sys S.U., Pellegrino D., Mazza R. et al. // *J. Exp. Biol.* 197. — Vol. 200. — P. 3109 — 3118.
44. Szmít P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2041 — 2048.
45. Titov V.N. // *Intern. Congress «Hypertension- from Korotkov to present days»* Septem-ber 15-17. 2005. Saint-Peterburg. Russia. P. — 136. Abstract.
46. Ventura R.R., Gomes D.A., Reis W.L. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2002 — Vol. 35. — P. 1101 — 1109.
47. Verma S., Anderson T.J. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 546 — 549.
48. Working Group on Future Directions in Hypertension // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1 — 6.

Поступила 30/06-2007

ВЫБОР МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ Q-ОБРАЗУЮЩИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Цеденова Е.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю.

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

Инфаркт миокарда — одна из клинических форм ИБС, характеризующаяся развитием локального некроза миокарда вследствие остро возникшего несоответствия коронарного кровотока потребностям миокарда [13]. По данным ВОЗ, в 2005 г. на долю инфаркта миокарда (ИМ) в структуре общей смертности во всех странах мира приходилось 13% — больше, чем на любое другое заболевание [7]. Непосредственной его причиной чаще всего служит разрыв или расщепление атеросклеротической бляшки и повышенная агрегация тромбоцитов, приводящие к образованию тромба и сегментарному спазму вблизи атеросклеротической бляшки [4,10]. По современным представлениям, тромбоз склерозированной артерии является причиной не менее 80% крупноочаговых инфарктов миокарда [6,18]. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что своевременное восстановление кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии является самым эффективным способом ограничения размера инфаркта [15]. Таких результатов можно достичь либо фармакологическим путем — с помощью препарата тромболитика, либо механическим — проведением, так называемой, первичной баллонной ангиопластики, либо установкой стента. Каждый метод имеет свои достоинства и ограничения [14].

Поздние осложнения инфаркта миокарда

Сохраняя жизнеспособным больший объем миокарда и насосную функцию сердца, тромболитическая терапия оставляет вероятность ретромбоза и повторных коронарных катастроф. При эффективном проведении тромболитической терапии удаётся устранить окклюзию коронарной артерии, а резидуальный стеноз инфаркт-связанной артерии, существовавший и до инфаркта миокарда, при этом сохраняется [19]. В период от 48 ч до 3 месяцев после начала развития инфаркта миокарда вновь закрывается около 30 % (В. Takens et al., 1990; А. Meijer et al., 1993), а в период от 4 недель до 1 года — 25 % открытых с помощью тромболитической коронарных артерий (Н. White et al., 1995), причем частота реокклюзии обратно пропорциональна степени остаточного стеноза. Зачастую (55%) реокклюзия проходит бессимптомно [8]. К числу осложнений ИМ, чаще всего развивающихся у больных, перенесших ТЛТ в острейшем периоде ИМ, относятся: ранняя постинфарктная стенокардия, ре-

цидив ИМ и застойная сердечная недостаточность, увеличивающие летальность и сроки стационарного лечения [19]. По данным ряда авторов [32,44], у больных ИМ, получавших ТЛТ, отмечается почти двухкратное увеличение частоты рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения в сравнении с пациентами, не получавшими лечение фибринолитическими препаратами [19,23,37]. Постинфарктная стенокардия (ПСК) — возникновение или учащение приступов стенокардии через 24 часа и до 8 недель после развития ИМ [24,36,46]. Часто ее разделяют на раннюю и позднюю постинфарктную стенокардию. В первом случае сроки ее возникновения условно ограничены 2 неделями от момента развития ИМ, во втором — более поздним периодом заболевания [2,20]. Ранняя постинфарктная стенокардия наиболее часто обусловлена многососудистым поражением коронарного русла и сохранением остаточного стеноза инфаркт-связанной артерии [13]. Частота постинфарктной стенокардии колеблется от 20 до 60% у пациентов различных групп [24,46]. Как правило, расширение зоны некроза происходит в бассейне инфаркт-обуславливающей коронарной артерии. Увеличение ИМ ведет к дальнейшему нарушению функции левого желудочка и ухудшению ближайшего и отдаленного прогноза. При наличии ранней ПСК летальность больных, перенесших ИМ, в течение 1 года повышается с 2 до 17-50% [27,46]. Основным осложнением, прямо связанным с ПСК, является расширение зоны некроза, наблюдающееся у 20-40% таких больных [16,18].

Годичная смертность больных с ХСН, несмотря на внедрение новых методов лечения, остается высокой. При I ФК (NYHA) она составляет 10%, при II ФК — около 20%, при III ФК — около 40% и при IV ФК достигает 66% [12]. Известно, что дисфункция левого желудочка (ЛЖ) у больных, перенесших инфаркт миокарда, является следствием не только необратимых фиброзных изменений в сердечной мышце, но и гибернации миокарда.

Существуют две формы обратимой миокардиальной дисфункции, различающиеся по времени возникновения, анатомическому и физиологическому субстрату и обусловленные различными клиническими ситуациями, — гибернация и оглушение миокарда. Синдром «спящего» миокарда (гибернация) — это нарушение локальной сократимости и

функции ЛЖ, обусловленное длительным и выраженным снижением коронарного кровотока и частично или полностью исчезающее после восстановления коронарного кровообращения или снижения потребности миокарда в кислороде. В целом гибернация миокарда выявляется у 25-80% больных ИБС [13].

Таким образом, можно считать, что «спящий миокард» - это гипометаболическое состояние миокарда для сохранения энергии (Noshchka, 1986).

Другой разновидностью обратимой дисфункции миокарда является «оглушенный» миокард - это нарушение сократительной функции миокарда, сохраняющееся после восстановления кровотока, несмотря на отсутствие необратимых повреждений миокарда и полное или почти полное восстановление кровотока (Bollí, 1999). «Оглушение» миокарда развивается при успешном применении тромболитиков в остром периоде ИМ, после баллонной ангиопластики, КШ [13].

Механизм «оглушения» миокарда включает накопление в нем токсических кислородных радикалов, а также нарушение гомеостаза кальция и, возможно, альтерацию структуры сократительных белков, в результате чего нарушается сократительная способность миокарда [13,21].

Риск-стратификация больных, перенесших Q-образующий инфаркт миокарда

Чтобы оказывать качественную медицинскую помощь, не повышая затрат на здравоохранение, необходимо по результатам инструментального обследования и оценке клинического течения у больного после перенесенного ИМ определить риск развития осложнений, в соответствии с которым вырабатывается стратегия его ведения [7]. Прогноз заболевания - вопрос не новый для кардиологии. Оценка прогноза больных острым инфарктом миокарда первоначально опиралась на клинические показатели и была ориентирована на относительно короткий отрезок времени. В 60 - 70-е годы появились индексы долгосрочного прогноза, ориентированные на постгоспитальный долгосрочный прогноз на срок до 1 - 5 лет. Они явились прообразом современной риск-стратификации больных ИБС. До 70-х годов в работах в основном использовали показатели, полученные в блоке интенсивной терапии, позже стали использовать данные, полученные при клинико-инструментальном обследовании спустя 1 - 4 недели от начала заболевания. Вопрос о стратификации риска больного после перенесенного инфаркта миокарда следует ставить прежде всего при неосложненном течении стационарного периода течения заболевания [17]. На рис.1 представлена оценка рисков у больных ИМ перед выпиской из стационара.

ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка [39].

После каждого из приведенных положений в скобках указан уровень его доказанности.

A. Положение подтверждается данными крупных рандомизированных испытаний.

B. Положение подтверждается данными хорошо спланированных клинических исследований.

C. Положение подтверждается данными, полученными путем обобщения результатов небольших обсервационных исследований.

D. Положение подтверждается согласованным мнением специалистов и нормами врачебной практики; результаты исследований отсутствуют.

- Функцию левого желудочка необходимо оценивать у всех больных с ИМ (A). Почти в 40% случаев это можно достаточно точно сделать на основании клинических данных (B).

- Специальные методы - такие, как холтеровский мониторинг, ЭКГ с усреднением сигнала, оценка вариабельности частоты сердечных сокращений и программируемая электростимуляция сердца, могут выявлять больных с повышенным риском внезапной смерти (B). Однако до сих пор нет сведений о том, что результаты этих методов влияют на тактику лечения, поэтому в настоящее время нельзя рекомендовать их широкое применение при ИМ (B).

- Выявление признаков остаточной ишемии во время неинвазивных нагрузочных проб свидетельствует о повышенном риске повторного ИМ или смерти (B).

- Если нагрузочную ЭКГ дополнить методами визуализации (изотопной вентрикулографией, сцинтиграфией миокарда или ЭхоКГ), это повысит ее чувствительность в прогнозировании осложнений ИБС, но снизит общую специфичность данного метода. Не доказано, что дополнительная информация, получаемая с помощью методов визуализации сердца, оправдывает увеличение стоимости обследования (C).

- При неосложненном ИМ значительное нарушение функции левого желудочка обычно свидетельствует о поражении нескольких коронарных артерий. Реваскуляризация миокарда у таких больных повышает отдаленную выживаемость (A), поэтому в качестве стандартной процедуры им показана катетеризация сердца.

- При неосложненном ИМ и сохраненной функции левого желудочка риск неблагоприятных исходов низок (смертность в течение первого года после ИМ <3%); для оценки степени риска у этих больных можно с успехом применять неинвазивные нагрузочные пробы (B).

- Мероприятия по вторичной профилактике - выявление факторов риска и воздействие на них, в

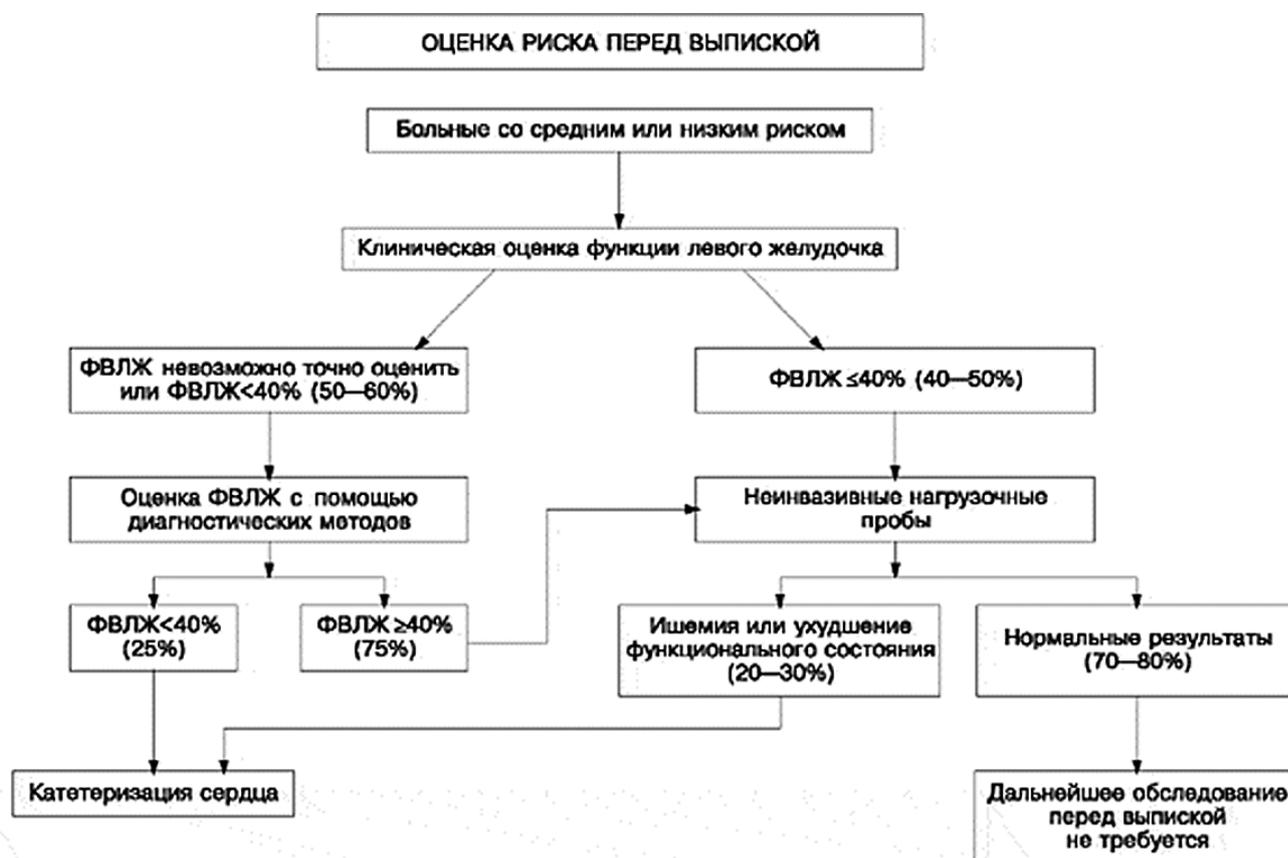


Рис. 1. Алгоритм оценки степени риска перед выпиской из стационара.

том числе пропаганда отказа от курения, коррекция гиперлипидемии, лечение артериальной гипертензии, диабета и кардиологическая реабилитация могут существенно улучшить отдаленный прогноз и должны стать частью стандартной программы ведения больных после ИМ (А). При отсутствии клинических противопоказаний им также следует назначать лекарственные препараты, способствующие продлению жизни: аспирин, β -блокаторы, а при выраженном нарушении функции желудочков – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (А) [39].

У больных, переживших острые события, степень риска зависит от клинических данных, возраста, наличия исходных факторов риска, предшествующего ИМ, сахарного диабета, гемодинамического статуса и аритмий в остром периоде ИМ и, частично, от результатов функциональных проб. Клинический риск подразделяют на высокий, промежуточный или низкий. Это важно, так как количество необходимых исследований зависит от оценки возможности положительного результата перед проведением теста.

Группа высокого риска. К больным наивысшего риска относятся пациенты с персистирующей сер-

дечной недостаточностью, выраженным нарушением функции ЛЖ, рано появившейся стенокардией покоя или стенокардией при минимальных физических нагрузках, рецидивирующей аритмией, а также пациенты, неспособные выполнить тест с нагрузкой перед выпиской. Эти больные, чаще всего, относятся к старшей возрастной группе, у них много факторов риска, в анамнезе обычно имеется ИМ.

Группа среднего риска. Больные группы среднего риска часто старше 55 лет, имеют преходящую сердечную недостаточность, перенесли раньше ИМ или имеют такие факторы риска, как АГ или диабет. У этих больных следует оценивать дисфункцию ЛЖ и резидуальную ишемию.

Группа низкого риска. Эти больные моложе 55 лет, у них нет ИМ в анамнезе, клиническое течение ИМ без осложнений. Наиболее полезным исследованием у этих больных является стресс – ЭКГ. Она может быть проведена в виде пробы с субмаксимальной физической нагрузкой перед выпиской. Изменения в виде резидуальной ишемии миокарда, вызываемой нагрузкой, не влияют на смертность.

Очевидно, что тяжесть поражения коронарных артерий и масса миокарда, подверженная риску повторной ишемии, имеют важнейшее значение для

отдаленного прогноза. Для оценки этих факторов применяются два основных диагностических метода — неинвазивные нагрузочные пробы и катетеризация сердца [39].

Методы диагностики

Пробы с физической нагрузкой

Прогностическое значение нагрузочных проб изучалось различными авторами. Выявлено, что из показателей проб с физической нагрузкой наиболее важны для предсказания долгосрочного прогноза: мощность и объем работы, величина ЧСС и ДП на высоте нагрузки, появление ишемических изменений на ЭКГ и желудочковых нарушений ритма сердца. Оказалось, что при высокой пороговой мощности нагрузки к концу 5-летнего наблюдения умерло всего 2% больных, а при низкой толерантности — 20%. Проба считается положительной при горизонтальной, косонисходящей депрессии сегмента ST, косовосходящей депрессии сегмента ST на 1 мм при условии, что через 0,08 с она остается ниже изолинии; элевация сегмента ST на 1мм также расценивается как положительный критерий. При снижении сегмента ST на 0,5-1,4 мм и появлении частой или монотопной экстрасистолии проба расценивалась как сомнительная. Самая низкая выживаемость наблюдалась у лиц с косонисходящим снижением сегмента ST на 2 мм и более и гипертрофией миокарда ЛЖ, самая высокая — у лиц без смещения сегмента ST при нагрузочной пробе. По данным R.Bruse, при отсутствии у больных ИБС при пробе с нагрузкой приступа стенокардии и ишемических изменений сегмента ST смертность равнялась 21,6 на 1000 человеко-лет наблюдения, при наличии же одного или обоих признаков она увеличивалась, соответственно, до 46,1 и 57,3 на 1000 человеко-лет.

Villella M. et al. (1999) доказано на группе больных после острого инфаркта миокарда, леченных тромболитическими препаратами, прогностическое значение показателя «двойного произведения» при пороговой симптом-ограниченной нагрузке на велоэргометре или тредмиле. Через 6 месяцев смертность у пациентов с высоким ДП (более 217) составляла 0,8% и 2%-при низких (менее 217) значениях ДП. В оценке прогноза используют и интегральные показатели нагрузочного теста — такие, как индекс $\Delta ST / \Delta ЧСС$ (Okin P. et al., 1986), а также индекс Университета Дюка для тредмил-теста. Следовательно, результаты нагрузочного теста могут служить основанием для проведения дополнительных инвазивных исследований и хирургического лечения больных ИБС [3]. С учетом представленных данных появилась возможность выделить критерии неблагоприятного прогноза по результатам нагрузочной пробы.

1. Продолжительность нагрузочного теста: невозможность выполнить 2-ю ступень нагрузки на тредмиле по протоколу Bruce (< 6,5 МЕ) или менее 100 Вт при ВЭМ-пробе.

2. Низкая пороговая частота пульса: невозможность достичь при максимальной нагрузке частоты пульса 120 в мин (для больных до 45 лет) или 110 в мин (для лиц старше 45 лет) при отмене β -блокаторов.

3. Время появления, амплитуда и продолжительность патологической депрессии сегмента ST: начало при частоте пульса менее 120 в мин (или нагрузке менее 6,5 МЕ); амплитуда смещения сегмента ST > 2мм; продолжительность восстановления на отдыхе превышает 6 мин; депрессия ST во множественных отведениях ЭКГ.

4. Реакция систолического артериального давления во время или по окончании теста: уменьшение АД более 10 мм рт.ст. или отсутствие прироста в ответ на нагрузку

5. Прочие потенциально неблагоприятные показатели: подъем сегмента ST; приступ стенокардии; индуцируемая нагрузкой желудочковая тахикардия.

Эксперты ААК рекомендуют в отсутствие осложненного течения болезни проводить нагрузочный тест ограниченной мощности через 4-7 дней после коронарного события и при констатации отклонений направлять больного на инвазивное исследование (КАГ); если тест отрицательный, следует повторить нагрузочный тест через 3-6 недель. В случае обнаружения в остром периоде гипотонии, любых признаков сердечной недостаточности, синусовой тахикардии, постинфарктной стенокардии, невозможности выполнить тест рекомендуют проводить катетеризацию сердца [48]. Лишь отсутствие признаков ишемии позволяет считать катетеризацию непоказанной [3]. Пробы с физической нагрузкой позволяют получить данные о функциональном состоянии миокарда, но не все больные способны выполнить их. Если это связано с состоянием сердечно-сосудистой системы, то такие больные явно принадлежат к группе высокого риска. Если им показана реваскуляризация миокарда, необходимо решать вопрос о катетеризации сердца. Другие больные не могут выполнять пробу с физической нагрузкой из-за сопутствующих заболеваний или иных причин (паралегии, перемежающейся хромоты, старческого возраста). В таких случаях можно применять различные препараты для фармакологической нагрузки и различные специальные протоколы визуализации (сцинтиграфия миокарда с таллием или технецием и метоксиизобутилизонитрилом, ЭхоКГ и др.). Данные немногочисленных исследований по изучению чувствительности и специфичности проб с фармакологической нагрузкой бы-

ли сопоставимы с результатами тестов с физической нагрузкой [39].

Суточное мониторирование ЭКГ

Еще одним методом оценки степени риска у больных, перенесших ИМ, является суточное мониторирование ЭКГ. Метод мониторирования ЭКГ по Холтеру позволяет зарегистрировать продолжительность эпизодов ишемии миокарда, связь ее с активностью человека в течение суток, с физической нагрузкой и, что очень важно, зависимость этих эпизодов депрессий сегмента ST от частоты сердечного ритма. Данный метод также позволяет зарегистрировать циркадность ишемических эпизодов на протяжении суток [11]. Преимущество холтеровского мониторирования заключается в том, что благодаря ему можно выявлять эпизоды безболевой ишемии миокарда, которые составляют подавляющее большинство эпизодов ишемии – 75–80 %. Частота безболевой ишемии миокарда отражает частоту смерти и инфаркта миокарда и необходимость в коронарных вмешательствах [11]. ЧСС, оцениваемая при суточном мониторировании ЭКГ, имеет прогностическое значение даже более высокое, чем фракция изгнания левого желудочка (ЛЖ), которая обычно используется как прогностический индекс [9,49]. У больных с повышенной ЧСС во время госпитализации и перед выпиской (более 100 уд/мин) летальность возрастала в 4–6 раз по сравнению с теми, у кого ЧСС была менее 70 уд/мин или менее 90 уд/мин. Однако существует разница в диагностической оценке результатов тестов с физической нагрузкой и холтеровского мониторирования больных ИБС, поскольку механизм коронарной недостаточности во время нагрузочной пробы лишь отчасти идентичен таковому во время холтеровского исследования. При сравнении двух видов исследования установлено, что депрессия сегмента ST, обнаруженная при нагрузке, имеет большее значение в предопределении летального исхода, чем депрессия ST при суточном мониторировании [11]. У больных ИБС с трехсосудистым поражением амбулаторное мониторирование ЭКГ и велоэргометрия обладают примерно равными диагностическими возможностями, что было подтверждено при сопоставлении обоих методов между собой и со скинтиграфией миокарда с таллием-201 (A. Quyum et al., 1987). Ишемия, выявленная при мониторировании, обычно подтверждается при велоэргометрии, особенно если депрессия сегмента ST возникает при низкой частоте сердечных сокращений. Также было показано, что нарушения ритма сердца выявляются при суточном мониторировании чаще, и роль его в прогнозе большая по сравнению с нагрузочными тестами. Следовательно,

эти два метода существенно дополняют друг друга и позволяют объективизировать функциональное состояние больных [17].

Другие неинвазивные методы диагностики

Больных, которые не смогли достичь адекватной нагрузки при стресс-тесте, у которых развилась стенокардия или появились ЭКГ-признаки ишемии при средней нагрузке, следует расширенно обследовать с целью оценки локализации места и объема миокарда в зоне риска, а также размеров потенциально жизнеспособного миокарда. Выбор между стресс-ЭхоКГ и радиоизотопной вентрикулографией зависит от опыта и возможностей конкретного центра. Оба этих метода более чувствительны и специфичны, чем стресс-ЭКГ. Стресс-ЭхоКГ используется при исходно измененной ЭКГ (гипертрофия миокарда ЛЖ, нарушение внутрижелудочковой проводимости, электролитные нарушения, действие лекарственных средств). Традиционно любой стресс-ЭхоКГ тест оценивается по трем критериям: клиническому, электрокардиографическому и эхокардиографическому. Данный метод позволяет выявлять локальные изменения сократимости, возникающие при развитии ишемии миокарда, он также широко используется для оценки жизнеспособности миокарда, резерва инотропной сократимости у больных со сниженной ФВ ЛЖ. Критерии резко положительной пробы следующие:

- максимальная фракция выброса левого желудочка – 35%;
- увеличение фракции выброса левого желудочка при нагрузке менее, чем на 5%;
- появление нарушений сократимости в нескольких сегментах левого желудочка;
- появление нарушений локальной сократимости левого желудочка при низкой нагрузке (менее 6,5 MET или ЧСС < 120 в мин).

Чувствительность этого теста, по данным многоцентрового исследования, колеблется от 74% до 97%, специфичность – от 64% до 100%.

Перфузионная скинтиграфия миокарда обычно выполняется в сочетании с пробой с физической нагрузкой. Исследование выполняется с целью выявления, определения локализации, распространности и тяжести ишемии миокарда или рубцового поражения; определения функциональной значимости анатомического поражения, выявленного при ангиографии и оценки жизнеспособности миокарда. Критериями неблагоприятного прогноза являются:

- 1) появление дефектов накопления на фоне низкой нагрузки ($J=6,5$ метаболического эквивалента или ЧСС 120 в мин);
- 2) множественные дефекты накопления;

- 3) повышенное накопление таллия миокардом;
- 4) повышенное поглощение таллия легкими;
- 5) дефекты накопления вне зоны инфаркта;
- 6) дефект накопления в зоне инфаркта без патологических зубцов Q.

Чувствительность и специфичность данного метода такие же, как у стресс-ЭхоКГ. Сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl является точным методом оценки жизнеспособности миокарда у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ (чувствительность метода – 90%, специфичность – 80%), при стресс-ЭхоКГ эти показатели составляют в среднем 80% и 90%, а при позитронно-эмиссионной томографии – соответственно 95% и 95%.

Показано, что смертность и риск ишемических осложнений обратно пропорциональны величине фракции выброса [28,30,41,42]. Более того, прогностическая ценность этого показателя одинакова при лечении ИМ с использованием тромболитика или без него [41,43]. Наконец, в ходе рандомизированных клинических испытаний [31,33,38,40] было отмечено, что правильно подобранное лечение (например, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) позволяет улучшить отдаленный прогноз у больных с дисфункцией левого желудочка после ИМ. Таким образом, клиническая оценка функции левого желудочка при ИМ показана как для оценки прогноза, так и для выбора лечения. Нарушение функции левого желудочка легко выявить при физикальном исследовании [22,29].

Для количественной оценки фракции выброса можно проводить ЭхоКГ или левую вентрикулографию при катетеризации сердца. По данным двух исследований [26,45], эти методы позволяют также рассчитать объем желудочка. Указанные методы позволяют также получить информацию о регионарных нарушениях сократимости миокарда, что может служить дополнительным независимым прогностическим критерием. Ни в одном из исследований при проведении прямого сравнения не было выявлено явных преимуществ какого-либо метода визуализации желудочков. Таким образом, выбор метода оценки функции левого желудочка должен основываться на возможностях и опыте данного учреждения, экономических соображениях и конкретной клинической ситуации.

Инвазивные методы исследования коронарного русла

Несмотря на поиск новых альтернативных методов, коронароангиография (КАГ) остается единственным объективным методом оценки состояния венечных артерий. Основными задачами КАГ являются оценка особенностей коронарной анатомии, выявление и определение степени сужения коронарных артерий, а также определение возможности

проведения различных методов реваскуляризации миокарда.

В раннем постинфарктном периоде КАГ следует проводить при наличии:

- стенокардии, не поддающейся медикаментозному лечению;
- стенокардии или ишемии миокарда в покое;
- стенокардии или ишемии миокарда при выполнении низкой нагрузки во время стресс-теста или при холтеровском мониторинге ЭКГ на фоне нормальной ЧСС или ее небольшого увеличения.

Целесообразность КАГ следует оценить при наличии:

- стенокардии или провоцируемой ишемии миокарда;
- постинфарктной стенокардии, поддающейся медикаментозному лечению;
- тяжелой дисфункции ЛЖ;
- сложной желудочковой аритмии, возникшей позже, чем через 48 ч после начала ИМ.

В отдельных случаях, особенно у молодых пациентов, о КАГ следует подумать при неосложненном течении ИМ для оценки успеха реперфузии, выявления больных с тяжелым поражением коронарных артерий и ускорения выписки из больницы и возвращения к работе. При сравнении больных, которым проводился тромболитик и последующая КАГ, было показано, что более активное лечение может существенно улучшить качество жизни [34]. Аргументом для выполнения КАГ является наличие дисфункции левого желудочка, т. к. при фракции выброса ниже 40% вероятность поражения сразу нескольких коронарных артерий значительно выше, чем при более высоких значениях фракции выброса, и имеются убедительные доказательства того, что аортокоронарное шунтирование может существенно повысить отдаленную выживаемость этих больных [25,35,47]. Хотя некоторые авторы утверждали, что реваскуляризация приносит пользу только больным с клиническими признаками и симптомами ишемии, анализ данных семи крупных рандомизированных клинических испытаний, в ходе которых сравнивалась эффективность аортокоронарного шунтирования и консервативной терапии после ИМ, не подтвердил этого [47]. Показано, что при наличии дисфункции левого желудочка и незначительной стенокардии отдаленная смертность после аортокоронарного шунтирования была ниже. В качестве стандартной процедуры катетеризация может с успехом применяться у больных с дисфункцией левого желудочка, которым показана реваскуляризация [39].

Таким образом, раннее и длительное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии при-

водит к уменьшению объема некротизированного миокарда, дисфункции ЛЖ, электрической нестабильности сердца, что сопровождается снижением развития осложнений и летальности в остром периоде инфаркта миокарда и улучшением качества жизни.

Малосимптомное течение ИБС

Особый интерес для врачей-клиницистов имеют пациенты с малосимптомным течением ИБС. Выбор тактики лечения у данной группы пациентов вызывает большие споры. В наиболее крупном исследовании CASS основное внимание было уделено больным с умеренно выраженной клинической картиной ИБС и пациентам с асимптомным течением после инфаркта миокарда. Через 5 лет после начала исследования процент выживших в контрольных группах не только статистически не отличался, но и соответствовал среднему уровню смертности в популяции [50]. Основываясь на опубликованных в 1983 году данных, авторы CASS сделали вывод о возможности длительного медикаментозного лечения указанного контингента больных, несмотря на стенокардию, если качество жизни удовлетворяет пациентов. Нельзя не учитывать, что этот вывод сделан на основании суперселективной выборки: из более 15000 пациентов с ИБС были исключены все больные с тяжелой стенокардией, поражениями ствола левой коронарной артерии (ЛКА), сердечной недостаточностью и старше 65 лет. Несмотря на относительную однородность выбранной популяции, у отказавшихся от рандомизации 1300 больных ангиографические данные отличались от рандомизированной группы: чаще встречались поражения ствола ЛКА, проксимальные поражения ПНА и всех трех сосудов, что могло повлиять на результаты [51]. Кроме того, при углубленном анализе полученных результатов выяснилось, что 51% пациентов с трехсосудистыми поражениями, получавших консервативное лечение, умерли или перенесли инфаркты миокарда, или операцию по поводу ИБС в течение 5 лет после включения в исследование, по сравнению с 22% в хирургической группе. А в целом около четверти пациентов медикаментозной группы были направлены на оперативное лечение в течение 5 лет. Однако по статистическим соображениям все эти пациенты анализировались в группе медикаментозного лечения. В небольшой группе больных с трехсосудистыми поражениями и умеренным снижением функции миокарда значительные различия отмечены через 7 лет после операции, что свидетельствует

о пользе оперативного лечения [51]. Если учесть возможность развития инфаркта миокарда и внезапной смерти без предшествующего прогрессирования клиники, понятно, почему многие хирурги настаивают на решении вопроса об операции у пациентов с умеренно выраженной клиникой ИБС. В отношении продолжительности жизни у пациентов с тяжелой клинической картиной заболевания и значительным поражением коронарных артерий, CASS убедительно продемонстрировало преимущества хирургического подхода [52].

В настоящее время при асимптомном течении постинфарктного периода болезни целесообразно проведение нагрузочных проб с радиоизотопным исследованием. При явных признаках персистирующей ишемии миокарда в большинстве случаев считается показанным ангиографическое обследование [1]. Учитывая современные рекомендации, больным с бессимптомным или малосимптомным течением ИБС КАГ выполняется только в тех случаях, когда тяжелый прогноз заболевания обусловлен наличием таких дополнительных факторов, как перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), сахарный диабет, курение, ожирение, артериальная гипертония, гиперлипидемия и пожилой возраст. К факторам высокого риска неблагоприятного прогноза также относится снижение сократимости миокарда левого желудочка [5].

Таким образом, на сегодняшний день остается недостаточно изученным влияние выбора тактики лечения у больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию, с многососудистым поражением коронарного русла и малосимптомным течением постинфарктного периода на результаты клинико-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы в отдаленном периоде. Учитывая малосимптомное течение ИБС у этих больных, данные, полученные с помощью СМ ЭКГ и нагрузочных тестов в раннем постинфарктном периоде, теряют свою диагностическую ценность. Интерпретация таких результатов может привести к неправильной оценке тяжести состояния больных и, как следствие, к неадекватному выбору терапии, что может повлиять на дальнейшее течение заболевания. Вероятно, выходом из сложившейся ситуации является рутинное выполнение диагностической КАГ перед выпиской из стационара всем пациентам с Q-образующим ИМ, подвергшихся ТЛТ, несмотря на низкий риск сердечно-сосудистых событий, т. к. только данный метод позволяет адекватно оценить состояние коронарного русла и выбрать правильную тактику лечения.

Литература

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Актуальные проблемы коронарной хирургии. М.: «ГЭОТАР-МЕД» 2004; 88 с.
2. Алмазов В.А., Ермилов Л.П., Кулешова Э.В. Нестабильная стенокардия: вопросы диагностики, патогенеза и лечебной тактики // Кардиология.-1984. №10.-с.5-11.
3. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. М.: «МЕДпресс-информ» 2003.-2-е изд.; 296 с.
4. Городецкий В.В. Инфаркт миокарда // Consilium medicum.-2000,-Т.2, №9, с.234-240
5. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Горгадзе Т.Т. Показания к проведению коронарной ангиографии // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2006, №1, с.15-19
6. Довгалева П.Я. Острый коронарный синдром – патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем, и что надо делать? // Сердце 2002; Т.1, №1(1), с.13-15.
7. Карпов Ю.А. Принципы ведения больных после инфаркта миокарда: профилактика осложнений с первых часов заболевания // Consilium medicum.-2006,-Т.8, №5, с.765-774.
8. Крыжановский В.А. Тромбоз при инфаркте миокарда // Кардиология.-2001. №6.-с.67-79.
9. Кулешова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ИБС // Вестник аритмологии.-1999, №13, с.24-28.
10. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Руководство по кардиологии под редакцией Сторожакова Г.И. Глава 8. Инфаркт миокарда. М.: 2002; Т.2, с.193-261.
11. Пшеницын А.И., Глозов М.Н., Мазур Н.А. Немая ишемия миокарда у больных артериальной гипертензией и влияние на нее антигипертензивных препаратов // РМЖ.-1997. №9, с.17-23.
12. Мареев В.Ю. Новые возможности в лечении сердечной недостаточности // Кардиология-1999. №12, с.17-23.
13. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Мед.лит. 2004; Т.6. 464с.
14. Ричард Ланге, Дейвид Хиллис. Реперфузионная терапия при ОИМ // Международный медицинский журнал.-2002. №6, с.31-37.
15. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда? // Сердце.-2002; Т.1, №1, с.9-12.
16. Рыбак О.К., Раковский М.Е., Иванникова Н.П. Рецидив ИМ и время суток // Российский кардиологический журнал.-2003, №1, с.12-16.
17. Сумароков А.Б. Риск-стратификация больных ишемической болезнью сердца // РМЖ.-1998; Т.6, №14, с.37-46.
18. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.:1991; 178с.
19. Чернецов В.А. Господаренко А.Л. Предикторы возникновения рецидивирующих расстройств коронарного кровообращения у больных крупноочаговым инфарктом миокарда после тромболитической терапии // Российский кардиологический журнал.-1999; №6, с.11-14.
20. Чернов С.А., Чернов А.П. Нестабильная стенокардия // Российский кардиологический журнал.-1998; №4, с.54-62.
21. Шабалкин А.В., Никитин Ю.П. Защита миокарда. Современное состояние и перспективы // Кардиология.-1999; №3, с.14-19.
22. Anderson W.D., Wagner N.B., Lee K.L. et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. VI: Identification of screening criteria for non-acute myocardial infarcts // Am. J. Cardiol.-1988;61:729-33.
23. Barbagelata A., Granger C.B., Topol E.J. Frequency, significance and cost of recurrent ischemia after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TAMI Study // Am. J. Cardiol.-1995;76:1007-1013
24. Braunwald E. Unstable Angina: A Classification // Circulation 1989; 80:410-415.
25. Califf R.M., Harrell F.E. Jr., Lee K.L. et al. The evolution of medical and surgical therapy for coronary artery disease. A 15-year perspective // JAMA 1989; 261: 2077-86.
26. Corbett J.R., Dehmer G.J., Lewis S.E. et al. The prognostic value of submaximal exercise testing with radionuclide ventriculography before hospital discharge in patients with recent myocardial infarction // Circulation-1981;64:535-44.
27. Gibson R.S. Non-Q-Wave Infarction: Diagnosis, Prognosis, and Management // Curr. Probl. Cardiol.-1988;13:9-72.
28. Greenberg H., McMaster P., Dwyer E.M. Jr. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter study // J Am Coll Cardiol.-1984;4:867-74.
29. Hamby R.I., Murphy D., Hoffman I. Clinical predictability of left ventricular function post myocardial infarction from the electrocardiogram // Am. Heart J. 1985;109:338-42.
30. Harris P. The problem of defining heart failure // Cardiovasc. Drugs Ther.-1994;8:447-52.
31. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet 1995;345:669-85.
32. Kaji Y., Yanagi N., Maruyama T. Factors predictive of early mortality after acute myocardial infarction // Rinsho-Byori. -1996; 44 (11):1031-1036.
33. Konstam M.A., Kronenberg M.W., Rousseau M.F. et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators // Circulation.-1993;88(5 Pt 1):2277-83.
34. Mark D.B., Naylor C.D., Hlatky M.A. et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States // N. Engl. J. Med.-1994;331: 1130-5.
35. Mark D.B., Nelson C.L., Califf R.M., Harrell F.E. Jr., Lee K.L., Jones R.H., et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty // Circulation.-1994;89:2015-25.
36. Moss A., Bigger J., Odoroff C. Postinfarct Risk Stratification. // Progr. Cardiovasc. Dis.- 1987;29:389-412.
37. Newby L.K., Califf R.M., Guerci A. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t PA. for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial // J. Am. Coll. Cardiol. -1996; 27(3), N1:625-632.
38. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1) // Lancet 1995;345:686-7.
39. Peterson E.D., Shaw L.J., Califf R.M. Risk stratification after myocardial infarction. // Ann Intern Med -1997;126:561-82.
40. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. // N. Engl. J. Med.-1992;327:669-77.
41. Risk stratification and survival after myocardial infarction. Multicenter Post-Infarction Research Group. // N. Engl. J. Med.-1983;309:321-6.
42. Sanz G., Castaner A., Betriu A. et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. // N. Engl. J Med.-1982;306:1065-70.
43. Volpi A., De Vita C., Franzosi M.G. et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardio (GISSI)-2 Data Base // Circulation.-1993;88:416-29.
44. Wely F.K., Mittleman M.A., Lewis S.M. et al. A patent infarct-related artery is associated with reduced long-term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia and an ejection fraction <50 // Circulation.-1996;93(8):1496-1501.

45. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et. al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction // Circulation.-1987;76:44–51.
46. Ying-Sui Lo., Lesch M., Kaplan K. Postinfarction angina // Progr. Cardiovasc. Dis.-1987; 30:111-139.
47. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. // Lancet.-1994;344:563–70.
48. Hurst's the heart: arteries and veins. 8th ed/ Ed. by Schlant R.S., Alexander R.W. – NY: McGRAW-HILL. – 1994. – P.397.
49. Copie X, Hnatkova K, Staunton A et al. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction// J Am Coll Cardiol 1996;27: 270-6.
50. Loop F.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M. et.al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events// N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1-6.
51. Gunnar RM, Loeb HS. An alternative interpretation of the results of the Coronary Artery Surgery Study (editorial) // Circulation 1985;71:193– 4.
52. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Emond, M., Mock, M. B., Davis, K. B. et.al. // Circulation 1994, 90(6): 2645-2457.

Поступила 15/06-2007

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

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

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

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

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

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

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

Запрос может содержать список лиц.

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИАГРЕГАНТОВ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Сычев Д.А.¹, Зятенков А.В.¹, Кулес В.Г.²

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии¹.

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора²

Резюме

В обзоре рассмотрены проблемы индивидуальной чувствительности к антиагрегантам. Ацетилсалициловая кислота, по данным многочисленных исследований, неэффективна у 5% пациентов. Это может быть связано с полиморфизмом гена, кодирующего молекулу-мишень ацетилсалициловой кислоты – циклооксигеназы 1. При этом данный феномен имеет большое клиническое значение, т.к. у пациентов, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, существенно выше риск тромботических осложнений. Другой широко применяемый антиагрегант – клопидогрель – не вызывает необходимого снижения агрегации более чем у 15% больных. Эффективность клопидогреля зависит от активности печеночных изферментов CYP3A, а также от варианта гена, кодирующего рецептор к АДФ. По результатам многочисленных исследований, резистентность к клопидогрелю значительно ухудшает прогноз у пациентов с ИБС. Не избежали проблемы резистентности и препараты из новой группы антиагрегантов: блокаторы P₂Y₁₂/P₂U рецепторов тромбоцитов. Они недостаточно эффективны у 20% пациентов, что связано с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы к гликопротеинам. Таким образом, для подбора оптимального режима антиагрегантной терапии представляется целесообразным и перспективным индивидуальный подход к пациентам с использованием генетических тестов, основанных на данных фармакогенетических исследований.

Ключевые слова: фармакогенетика, антиагреганты, ИБС, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, блокаторы P₂Y₁₂/P₂U рецепторов.

Давно известно, что разные пациенты по-разному реагируют на лечение одними и теми же лекарственными средствами (ЛС), которые назначаются в среднетерапевтических дозах. Поэтому, несмотря на все достижения современной медицины, проблема эффективности фармакотерапии остается актуальной [44]. В настоящее время стало очевидным, что около 50% неблагоприятных фармакологических ответов (недостаточная эффективность и развитие нежелательных лекарственных реакций) определяются генетическими особенностями пациентов [2].

Впервые клинические наблюдения влияния наследственности на фармакологические эффекты лекарственных средств (ЛС) описаны в 50-х годах прошлого века. Исследователей заинтересовали причины обнаружения очень низких или очень высоких концентраций препаратов в крови или моче пациентов, принимающих ЛС в одинаковых дозах [18, 29, 7, 26, 15]. Позднее были выявлены ферменты, отвечающие за биотрансформацию ЛС, а также гены, кодирующие эти ферменты. В настоящий момент в геноме человека выделено более 60 тысяч полиморфных генов, многие из которых ассоциированы с измененным фармакологическим ответом на ЛС. Выявление некоторых полиморфизмов этих генов уже используются для прогнозирования эффективности и безопасности ряда ЛС [16,17,38]. Но в большинстве случаев фармакологический эффект определяется не одним единственным геном, а взаимодействием большого числа генов, чьи ферменты влияют на фармакодинамику и

фармакокинетику ЛС. Кроме того, индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества других факторов: пол, возраст, характер питания, вредные привычки, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС.

Таким образом, очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонифицированной медицины. В их основе лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и режима его дозирования с учетом всех перечисленных факторов. Такой подход позволит повысить эффективность ЛС, которая остается недостаточной, в том числе и при сердечно-сосудистых заболеваниях, несмотря на внедрение в кардиологическую практику методологии «доказательной» медицины [44].

Проблема эффективности особенно важна, когда затруднена оценка выраженности лекарственного эффекта, как при проведении антиагрегантной терапии. Очевидно, что подавление тромбоцитарного звена гемостаза является важнейшим направлением в профилактике тромботических осложнений при ИБС, цереброваскулярной болезни и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Однако, хорошо известно, что антиагреганты оказываются неэффективными по разным оценкам у 10-20 % пациентов [40]. В то же время, нежелательные лекарственные реакции (НЛР) – такие, как желудочно-кишечные кровотечения, возникают в 1-3% случаев в зависи-

мости от дозы [42]. А некоторые авторы указывают на то, что каждое десятое язвенное кровотечение у пожилых пациентов связано с профилактическим приемом ацетилсалициловой кислоты [51].

Учитывая большое число больных, получающих антиагреганты, даже несколько процентов пациентов с недостаточным эффектом или НЛР имеют большое значение. Таким образом, изучение фармакогенетики антиагрегантов является перспективным подходом к оптимизации применения данной группы ЛС.

Ацетилсалициловая кислота

Применение ацетилсалициловой кислоты является краеугольным камнем антиагрегантной терапии уже много лет. В 1953 году Craven обратил внимание на то, что у пациентов, принимавших этот препарат, чаще возникают кровотечения [22]. Через несколько лет Smith и Willis открыли механизм этого явления, что ознаменовало начало его широкого применения в кардиологической практике. В настоящее время ацетилсалициловая кислота, безусловно, самое популярное ЛС в мире. Так, только в США в день употребляется 35 тонн этого препарата [9]. Эффективность ацетилсалициловой кислоты в качестве средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений была доказана в многочисленных мультицентровых исследованиях и не подвергается сомнению [49, 34, 41]. Но, к сожалению, ацетилсалициловая кислота не у всех пациентов вызывает желаемого снижения агрегации тромбоцитов. Это объясняется так называемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте или аспиринорезистентностью. В разных источниках этому термину придают разные значения, включающие неспособность ацетилсалициловой кислоты оказать профилактическое действие в отношении тромботических осложнений, вызывать увеличение времени кровотечения, снижать концентрацию в крови тромбоксана A_2 , подавлять агрегацию тромбоцитов в тестах *in vitro*. В зависимости от используемого определения, в различных исследованиях приводятся разные данные о распространенности резистентности. При вторичной профилактике инсульта ацетилсалициловая кислота неэффективна у 15-25% больных [25, 24], а в исследовании уровня агрегации тромбоцитов с использованием различных тестов аспиринорезистентными оказываются уже 50% пациентов.

Как показывают многочисленные исследования [11, 45, 5], эффективность антиагрегантной терапии зависит от множества факторов. O'Donnell et al. при исследовании агрегации тромбоцитов у двух с половиной тысяч пациентов в рамках Фремингемского исследования установили, что основное влияние на функцию тромбоцитов оказывают генетические особенности [27]. Так, у близких родственников наблю-

дались сходные показатели агрегации, а недостаточный антиагрегантный эффект и НЛР антиагрегантов, в большинстве случаев, носили семейный характер. Ранее феномен аспиринорезистентности пытались объяснить недостаточной дозой ацетилсалициловой кислоты. Однако, огромный материал по клиническому применению ацетилсалициловой кислоты позволяет считать установленным, что его профилактический эффект не зависит от дозы, так как даже небольшое количество ацетилсалициловой кислоты (50-75 мг) блокирует активность ЦОГ-1 тромбоцитов на 95% [47], и дальнейшее увеличение дозы повысит только частоту НЛР, и, прежде всего, кровотечений [4].

Таким образом, в настоящее время считается, что основные причины аспиринорезистентности кроются в генетических особенностях пациентов. Исходя из этого, самое простое объяснение аспиринорезистентности – полиморфизм гена, кодирующего «молекулу-мишень» ацетилсалициловой кислоты – ЦОГ-1, что может приводить к отсутствию комплементарности между активным центром фермента и молекулой ацетилсалициловой кислоты. Повышение частоты развития НЛР, наоборот, можно объяснить большей чувствительностью ЦОГ-1 к ацетилсалициловой кислоте. Halushka et al. [23] изучали аллельные варианты гена, кодирующего ЦОГ-1. В это исследование вошли 38 человек, у которых определялась нуклеотидная последовательность гена ЦОГ-1, а также способность их тромбоцитов синтезировать простагландин H_2 , являющийся предшественником тромбоксана A_2 , до и на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. В результате было установлено, что ген ЦОГ-1 имеет 9 аллельных вариантов. При этом носительство разных генотипов по данным аллельным вариантам приводит к разной степени подавления активности фермента под влиянием ацетилсалициловой кислоты. Следует отметить, что были выявлены не только структурные полиморфизмы, приводящие к изменению аминокислотной последовательности в ферменте, но и полиморфизмы, изменяющие экспрессию гена, а, следовательно, и его количества. Таким образом, недостаточный или избыточный антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты может быть обусловлен не только изменением строения синтезируемой ЦОГ-1, но и изменением ее количества.

Однако существует и другое объяснение феномена аспиринорезистентности. Повышенное внимание уделяется ЦОГ-2, функционирование которой может «поддерживать» альтернативный путь синтеза тромбоксана A_2 . Возможно, ацетилсалициловая кислота недостаточно блокирует ЦОГ-2 макрофагов и моноцитов, находящихся в атеросклеротической бляшке [8, 43], и они могут синтезировать некоторое количе-

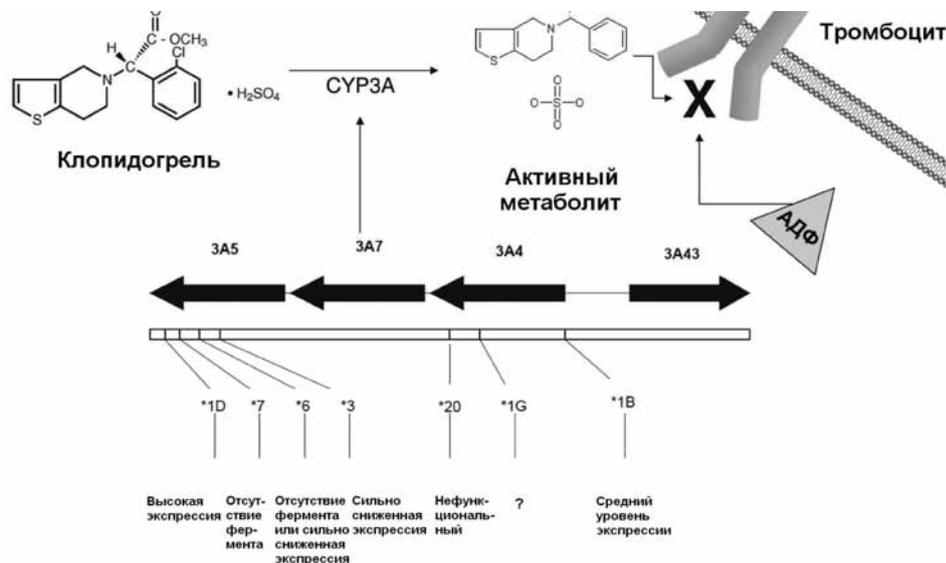


Рис. 1. Механизм действия и метаболизм клопидогреля.

Примечание. Клопидогрель метаболизируется до активного метаболита изоферментами подсемейства CYP3A. Связывание активного метаболита клопидогреля с рецептором P2Y₁₂ приводит к необратимой блокаде рецепторов и отсутствию агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ. Аллельные варианты генов, кодирующих эти изоферменты, а также эффекты у их носителей показаны на рисунке. Расположение в хромосоме генов, кодирующих данные изоферменты, показано вертикальными линиями.

ство тромбоксана A₂ или простангландина H₂, который в тромбоцитах превращается в тромбоксан A₂. Действительно, Liuzzo и соавт. установили, что моноциты пациентов со стенокардией синтезируют большее количество биологически активных веществ и «сильнее» отвечают на стимуляцию различными цитокинами [35]. Таким образом, ЦОГ-2 может играть существенную роль в развитии аспиринорезистентности. Это открывает новое поле для исследований, посвященных изучению полиморфизма ЦОГ-2 и роли этого явления в патогенезе атеросклероза. Пока таких исследований не проводилось.

Еще одним кандидатом на роль «виновника» аспиринорезистентности может стать ген, кодирующий А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1). Undas et al. [48] показали, что терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг/сут в течение 7 дней у здоровых добровольцев, носителей аллеля Leu34 полиморфного маркера Val34Leu гена F13A1 приводит к более выраженному подавлению активации XIII фактора свертывания по сравнению с гомозиготными носителями аллеля Val34.

Есть основания полагать, что аспиринорезистентность может быть связана также с полиморфизмом генов, кодирующих другие, кроме ЦОГ, ферменты, участвующие в метаболизме арахидоновой кислоты. Кроме того, может иметь значение полиморфизм генов, кодирующих многочисленные гликопротеины тромбоцитов [1].

Накоплены данные о клиническом значении аспиринорезистентности. Так, в исследовании CAPRIE [6] были обследованы 326 пациентов с ИБС,

у 5% из которых была обнаружена аспиринорезистентность по результатам тестов in vitro. Группа резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов имела более высокий риск острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти по результатам двухлетнего наблюдения. Eikelboom et al. [10] изучили более 5 тысяч пациентов для определения прогностического значения уровня 11-дегидротромбоксана V₂ (метаболита тромбоксана A₂) в моче. Выяснилось, что концентрация этого вещества была существенно выше у пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью. При этом частота сердечно-сосудистых осложнений была тем выше, чем больше концентрация 11-дегидротромбоксана V₂ в моче. Пациенты с максимальным уровнем 11-дегидротромбоксана V₂ (30 нг/моль) имели риск осложнений в среднем в 1,8 раза больше по сравнению с теми, у кого его концентрация была минимальной. При этом риск развития инфаркта миокарда при высокой концентрации 11-дегидротромбоксана V₂ в течение первого года наблюдения был выше в 2,9 раза. Следует отметить, что прогностическое значение данного критерия было выражено сильнее, чем влияние на прогноз различных факторов риска и тактики лечения. Кроме того, было установлено, что такие показатели, как возраст, пол, индекс массы тела, курение, применение различных препаратов никак не влияет на уровень 11-дегидротромбоксана V₂ в моче. Этот факт лишний раз подтверждает, что основное значение в проблеме аспиринорезистентности играют именно генетические факторы.

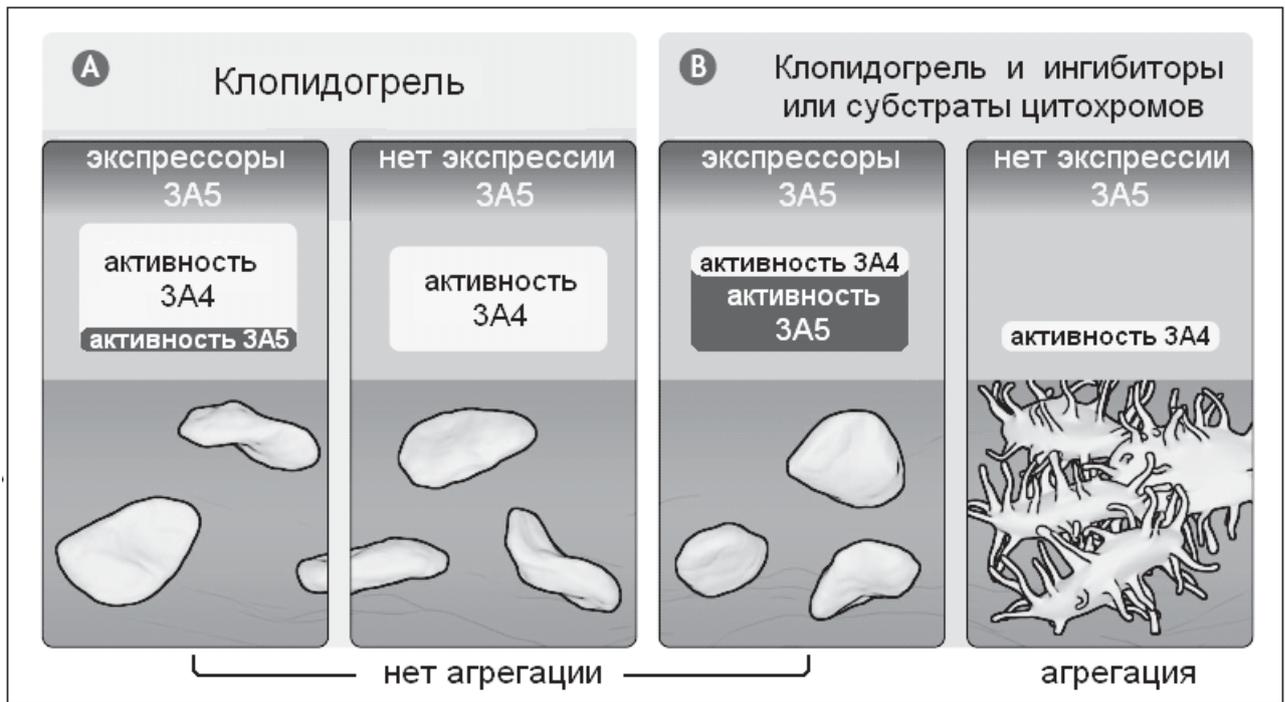


Рис. 2. Механизм различия антиагрегантного эффекта клопидогреля в зависимости от применения ингибиторов и субстратов цитохромов и, в частности, CYP3A4 и экспрессии CYP3A5.

Примечание:

А – В обычном состоянии «работают» CYP3A4 и CYP3A5, хотя CYP3A4 является ведущим. Поэтому эффективность клопидогреля может быть одинаковой как у пациентов, экспрессирующих изофермент CYP3A5, так и у тех, кто не экспрессирует CYP3A5.

В – В случае совместного применения субстратов или ингибиторов CYP3A4, CYP3A5 становится ведущим ферментом метаболизма клопидогреля в активный метаболит. В такой ситуации эффективность клопидогреля зависит от наличия или отсутствия экспрессии гена CYP3A5.

Клопидогрель

Производные тиенопиридинов вошли в клиническую практику сравнительно недавно. В исследовании CAPRIE [32] была доказана эффективность клопидогреля для профилактики тромботических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях: клопидогрель снижал частоту тромботических осложнений в среднем на 8,7%. Клопидогрель уже нашел широкое применение, особенно при подготовке пациентов к ангиопластике и стентированию коронарных артерий для профилактики рестенозов. Однако и клопидогрель не избежал проблемы резистентности. Выявлены существенные различия в антиагрегантном эффекте препарата в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. В исследовании Gurbel et al. [21] изучались показатели агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогреля в течение месяца у 96 больных, перенесших коронарную ангиопластику. Было установлено, что резистентность к клопидогрелю (в данном исследовании резистентностью считалось снижение агрегации тромбоцитов меньше, чем на 10% от исходной) имеет место у 64% пациентов через 2 часа, у 31% – через сутки и у 15% – через месяц после начала терапии. При этом клопидогрель сначала применялся в «нагрузочной» дозе 300

мг/сутки, затем в дозе 75 мг/сутки. В аналогичном исследовании Muller et al. [39] получены сходные данные: 11% пациентов были полностью резистентны к клопидогрелю, т.е. снижали агрегацию тромбоцитов менее, чем на 10%, 26% пациентов были частично резистентны к клопидогрелю, т.е. снижали агрегацию тромбоцитов менее, чем на 30%.

Для объяснения проблемы недостаточного антиагрегантного эффекта клопидогреля предложено несколько гипотез [46]. Одна из них – полиморфизм гена, кодирующего рецепторы к АДФ, которые являются «молекулами-мишенями» клопидогреля. На поверхности тромбоцитов существует 2 вида рецепторов к АДФ: P2Y1 и P2Y12. Активация рецептора P2Y1, сопряженного с G-белками, приводит к повышению внутриклеточного содержания кальция и «готовит» тромбоцит к агрегации, а активация рецептора P2Y12 вызывает угнетение синтеза аденилатциклазы, что непосредственно вызывает агрегацию. Клопидогрель избирательно блокирует P2Y12 – рецепторы. При генетическом исследовании сотни добровольцев [19] было установлено, что существуют 2 аллельных варианта гена, кодирующего рецепторы P2Y12: H1 и H2. У людей с генотипом H2/H2 или H2/H1 уровень агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ был в 2

Таблица 1

Аллельные варианты генов, влияющих на эффективность антиагрегантов

Ген	Аллельный вариант	Методы определения	Изменение активности	Эффект носительства	
Ацетил-салициловая кислота	ЦОГ-1	A-842G	генотипирование	Повышенная активность ЦОГ-1	Чрезмерный антиагрегантный эффект
			Определение уровня 11-де-гидротромбоксана В ₂ в моче		
Клопидогрель	Рецептор к АДФ P2Y ₁₂	H1	генотипирование	Высокий порог активации	Чрезмерный антиагрегантный эффект
		H2	генотипирование	Низкий порог активации	Сниженный эффект клопидогреля, плохой прогноз для больных ИБС
	Изоферменты цитохрома P450 3A4	1VS10+12GA	генотипирование Дыхательный тест с эритромицином	Повышенная активность фермента, усиленный метаболизм	Высокая эффективность клопидогреля
		генотипирование			
Пь-Ша	Рецептор к гликопротеинам	PLA1	генотипирование	Низкая афинность к агонистам	Ожидаемый антиагрегантный эффект
		PL A2	генотипирование	Высокая афинность к агонистам	Недостаточный эффект Пь-Ша блокаторов, повышенный риск рестеноза после ангиопластики

раза выше, чем у носителей генотипа H1/H1. Кроме того, предполагается определенная роль аллельного варианта H2 в развитии атеросклероза. При исследовании 200 пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей [20] 30% оказались носителями аллеля H2. В группе контроля, аналогичной по факторам риска, этот аллельный вариант был обнаружен только у 20%. Конечно, для решения вопроса, принадлежат ли носители аллельного варианта H2 к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования. Но, возможно, определение у пациента аллельного варианта H2 может быть полезным для выработки тактики лечения и выбора оптимального антиагреганта.

Проблема резистентности к клопидогрелю имеет не только теоретическое значение. Matetzky et al. исследовали корреляцию между антиагрегантной эффективностью клопидогреля и прогнозом у 60 пациентов, перенесших ангиопластику и стентирование коронарных артерий при остром инфаркте миокарда [37]. Все больные были разбиты на 4 группы по уровню снижения агрегации тромбоцитов по сравнению с исходной. При этом 25% всех пациентов с острым инфарктом миокарда были резистентны к клопидогрелю. Через 6 месяцев осложнения (сердечная смерть, острый инфаркт миокарда, рестеноз) в группе пациентов, резистентных к клопидогрелю, наблюдались у 40%, в других группах – только у 6,7%. Таким образом, недостаточный антиагрегантный эффект клопидогреля

может рассматриваться как предиктор сердечно-сосудистых осложнений. В этом же исследовании была выявлена интересная закономерность: среди пациентов с резистентностью к клопидогрелю было очень мало курящих. Их количество увеличивалось от группы к группе по мере повышения эффективности препарата. Авторы выдвинули гипотезу, объясняющую это явление. Как известно, клопидогрель является пролекарством, он метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 3A (CYP3A) (рис. 1), и, частично, изоферментом 1A2 (CYP1A2) в активный метаболит. CYP1A2 индуцируется, т.е. повышается его активность под влиянием полициклических ароматических углеводов табачного дыма. Таким образом, курение ведет к ускорению превращения клопидогреля в активный метаболит.

Зависимость эффекта клопидогреля от активности изоферментов CYP3A (CYP3A4, CYP3A5 и др.) изучалась во многих исследованиях. Lau et al. [33] показали, что ингибирование изофермента CYP3A4 под действием других ЛС влияет на способность клопидогреля подавлять агрегацию тромбоцитов. Так, эритромицин, являющийся ингибитором CYP3A4, снижал антиагрегантную эффективность клопидогреля, а рифампицин, индуцируя CYP3A4, наоборот повышал.

В исследовании Angiolillo et al. [3] изучалось влияние полиморфизма гена CYP3A4, на антиагрегантную эффективность клопидогреля. Было установлено, что у носителей аллельного варианта

1VS10+12GA уровень агрегации тромбоцитов и активации гликопротеиновых рецепторов IIb-IIIa был в 2,5 раза ниже, чем у остальных пациентов на фоне терапии клопидогрелем. При этом повышение дозы препарата позволяло устранить различия в антиагрегантном действии препарата.

Как указывалось выше, клопидогрель метаболизируется изоферментами CYP3A до активного метаболита, при этом у взрослых присутствует только 2 изофермента этого подсемейства: CYP3A4 и CYP3A5. Считается, что основным изоферментом является CYP3A4. Однако, изофермент CYP3A5, согласно Wrighton [54], обеспечивает до 50% активности всех цитохромов примерно у трети белого населения США и у половины афроамериканцев. Ген CYP3A5 полиморфен: выявлены 2 аллельных варианта этого гена – CYP3A5*1 и CYP3A5*3. Лица с генотипами CYP3A5*1/*1 и CYP3A5*1/*3 экспрессируют изофермент CYP3A5, а лица с генотипом CYP3A5*3/*3 не экспрессируют, т.е. у них отсутствует изофермент CYP3A5.

В исследовании Suh et al. принимали участие здоровые добровольцы, половина из которых экспрессировала изофермент CYP3A5 (носители генотипов CYP3A5*1/*1 и CYP3A5*1/*3), а другая половина не экспрессировала (носители генотипа CYP3A5*3/*3). Все исследуемые получали сначала только клопидогрель, а затем клопидогрель и итраконазол, который ингибирует CYP3A4 [28]. При исследовании агрегации тромбоцитов было установлено, что на фоне клопидогреля уровень агрегации в обеих группах был одинаков. Однако при приеме сочетания клопидогреля и итраконазола снижение агрегации было существенно выше в группе экспрессирующих CYP3A5 (27,7% vs 2,5% у неэкспрессирующих CYP3A5 в первые сутки приема и 33,5% vs 17,8% через неделю). Кроме того, изучались исходы стентирования коронарных артерий у 348 пациентов с ИБС в зависимости от экспрессии ими CYP3A5. Выяснилось, что осложнения (смерть, острый инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация) за 6 месяцев наблюдения развиваются чаще в группе пациентов, не экспрессирующих изофермент CYP3A5 (14 на 193 больных против 3 на 155 больных, экспрессирующих CYP3A5). Авторы объяснили этот факт тем, что лица, экспрессирующие CYP3A5, «защищены» от взаимодействия между клопидогрелем и ингибиторами CYP3A4, т.к. у них CYP3A5 «берет на себя» превращение клопидогреля в активный метаболит в условиях ингибирования CYP3A4 (рис. 2). Именно этот феномен, возможно, может объяснить тот факт, что при изучении взаимодействия клопидогреля с аторвастатином были получены такие противоречивые результаты [33].

Таким образом, определение генотипа по CYP3A5

может помочь в подборе оптимального режима дозирования клопидогреля. Помимо генотипирования имеется возможность непосредственного измерения активности изоферментов цитохрома P-450 – дыхательный тест с эритромицином. Для этого внутривенно вводится эритромицин, молекулы которого помечены изотопом углерода ^{14}C . Эритромицин метаболизируется CYP3A4, в процессе образуется CO_2 , содержащий меченые атомы углерода, измеряется количество этого CO_2 в выдыхаемом воздухе. Таким образом, концентрация меченого CO_2 прямо пропорциональна активности CYP3A4. Lau исследовал активность изофермента CYP3A4 и уровень агрегации тромбоцитов у 70 пациентов, получавших клопидогрель [32]. Выявлена обратная зависимость – чем выше активность CYP3A4, тем меньше уровень агрегации, что обусловлено различием в образовании активного метаболита клопидогреля под влиянием CYP3A4.

Эти факты подтверждают важность индивидуализированного подхода к выбору антиагрегантного ЛС и его режима дозирования. В зависимости от активности метаболизирующих ферментов стандартная доза клопидогреля может быть недостаточной или избыточной, и проведение дыхательного теста с эритромицином позволит подобрать адекватную дозу препарата.

Блокаторы IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов.

Рецепторы клеточной мембраны тромбоцитов способны связываться со многими биологически активными веществами: различными гликопротеинами, фибриногеном, многочисленными медиаторами воспаления. Активация этих рецепторов является ключевым моментом в процессе тромбообразования. Сейчас разработаны различные препараты, блокирующие рецепторы тромбоцитов – абциксимаб (моноклональное антитело), эптифибатид (пептид), тирофибан (низкомолекулярное непептидное соединение) и многие другие. При этом, распространение получили только препараты для парентерального введения, в то время как лекарства этой группы для приема per os не улучшали прогноз, а даже увеличивали смертность пациентов. В настоящее время блокаторы IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов применяются при остром коронарном синдроме и ангиопластике коронарных артерий со стентированием у пациентов высокого риска. Было проведено множество исследований, соответствующих всем требованиям «доказательной» медицины и включавших, в общей сложности, более 10 тысяч больных, которые подтвердили существенное снижение частоты развития тромботических осложнений при использовании этих препаратов [12, 13, 14]. Но в то же время в этих же исследованиях было установлено, что блокаторы IIb-IIIa гликопротеиновых

рецепторов эффективны не у всех пациентов [53]. Это объясняется, прежде всего, полиморфизмом гена, кодирующего Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов. Существует два аллельных варианта данного гена, кодирующего эти рецепторы – PL^{A1} и PL^{A2}. Отличаются они одной аминокислотой в пептидной цепи субъединицы IIIa. Как показывают исследования, в европейской популяции распространенность варианта PL^{A2} составляет около 25% [50].

Kickler et al [31] изучали реакцию у носителей 2 аллельных вариантов гена рецептора Пб-IIIa на стимуляцию различными веществами. Выяснилось, что у носителей аллельного варианта PL^{A2} отмечается более низкий порог активации коллагеном, фибрином и другими агонистами. Именно эти различия и определяют вариабельность эффективности блокаторов Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов у разных пациентов. Наиболее изучен в этом отношении абциксимаб [31]. Wheeler et al [53] изучали афинность этого препарата у носителей различных аллельных вариантов гена гликопротеиновых рецепторов. Существенных различий в афинности к препарату выявлено не было, однако после применения абциксимаба уровень агрегации тромбоцитов у носителей аллельного варианта PL^{A2} снижался в меньшей степени, чем у тромбоцитов лиц, несущих аллельный вариант PL^{A1}. Помимо более низкого порога активации это явление можно объяснить тем, что часть рецепторов у носителей аллельного варианта PL^{A2} уже занята фибриногеном вследствие их высокой афинности. Кроме того, некоторые исследователи [36] считают, что у носителей PL^{A2} плотность рецепторов на поверхности тромбоцитов значительно повышается при их активации [31], так как часть рецепторов располагается внутриклеточно. Этот пул рецепторов недоступен для абциксимаба, но не для тромбина и фибриногена. Эти гипотезы косвенно подтверждаются тем, что абциксимаб гораздо более эффективен при его применении в режиме длительной инфузии, что позволяет препарату вытеснить другие агонисты Пб-IIIa рецепторов, а также связаться с рецепторами из внутреннего пула, транспортированными на мембрану после активации тромбоцита.

Клиническое значение полиморфизма гликопротеиновых рецепторов изучалось во многих исследованиях [52,30]. Weiss et al [52] определяли зависимость между носительством аллельного варианта PL^{A2} и развитием острого коронарного синдрома. Выяснилось, что у пациентов с острым коронарным синдромом, несущих аллельный вариант PL^{A2} встречается в 2 раза чаще (39%), чем в контрольной группе, составленной из здоровых добровольцев (19%). Именно по этому показателю различия были наиболее достоверными (даже по сравнению с такими факторами риска как курение, артериальная ги-

пертензия, гиперхолестеринемия). Кроме того, по данным Kastrati, носительство аллельного варианта PL^{A2} является важным предиктором рестеноза после коронарной ангиопластики [30]. В это исследование вошли более 1000 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших абциксимаб. Частота рестенозов в группе носителей аллельного варианта PL^{A2} (около 20% пациентов) была в полтора раза выше, чем у носителей аллельного варианта PL^{A1} (47% vs 31%). Эти исследования показывают, что носительство аллельного варианта PL^{A2} может считаться фактором риска развития осложнений у больных ИБС.

Таким образом, блокаторы Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов могут оказаться неэффективными примерно у каждого пятого пациента. Это лишний раз подтверждает важность изучения фармакогенетики и индивидуального подхода к назначению антиагрегантов.

Результаты исследований последних лет показывают, что проблема резистентности к антиагрегантам имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Так, антиагрегантная терапия неэффективна по разным подсчетам у 5–20% пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту и у 10–15% больных, получающих клопидогрель. Новейшие антиагрегантные препараты из группы блокаторов Пб-IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов также не избежали проблемы резистентности. Кроме того, фармакогенетические исследования антиагрегантов выявили дополнительные генетические факторы риска осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение фармакогенетических тестов, определяющих эффективность антиагрегантов, в клиническую практику, возможно, сделает реальностью индивидуальный выбор как самого антиагреганта, так и его режима дозирования у конкретного пациента. Для этих целей может быть использовано как генотипирование, так и фенотипирование (табл. 1). Методы генотипирования пациентов соответствуют всем критериям фармакогенетических тестов: демонстрируют высокую чувствительность и специфичность, по результатам исследований доказана выраженная ассоциация между носительством исследуемых генов и фармакологическим ответом [2]. К сожалению, генотипирование не получило пока широкого распространения из-за высокой стоимости. Альтернативой могут являться тесты, в основе которых лежит фенотипирование, т.е. определение активности ферментов, кодируемых изучаемыми генами, хотя такие тесты менее информативны, т.к. на активность фермента могут влиять не только генетические факторы, но и многие другие, о которых было упомянуто выше.

Литература

1. Кудряшова О.Ю., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам// Кардиология 2005, 9, 85–89.
2. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? // Клиническая фармакология и терапия. –2005. –т.14 -№5. –с.77–83.
3. Кукуев В.Г., Сычев Д.А., Игнатьев И.В. Клиническая фармакогенетика и практическое здравоохранение.
4. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Contribution of Gene Sequence Variations of the Hepatic Cytochrome P450 3A4 Enzyme to Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel// *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1895–1900.
5. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients// *BMJ* 2002; 324:71–86
6. Cadroy Y., Bossavy J.-P., Thalamas C., et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans// *Circulation* 2000;101:2823–2828.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)// *Lancet* 1996;348:1329–1339.
8. Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes// *Science* 1956;124:484–485.
9. Cipollone F., Patrignani P., Greco A. et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina// *Circulation* 1997;96:1109–1116.
10. Craven L.L. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis// *Mississippi Valley Med. J.* 1953;75:38–44.
11. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events// *Circulation* 2002;105:1650–1655.
12. Elwood P.C., Beswick A.D., Sharp D.S., et al. Whole blood impedance platelet aggregometry and ischemic heart disease: the Caerphilly collaborative heart disease study// *Arteriosclerosis* 1990;10(6):1032–1036.
13. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty// *N Engl J Med* 1994;330:956–961.
14. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor binding and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization// *N Engl J Med* 1997;336:1689–1696.
15. EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa binding// *Lancet* 1998;352:87–92.
16. Evans D.A.P., Manley K.A., McKusick V.A., Genetic control of isoniazid metabolism in man// *Br. Med J* 1960;2:485–491.
17. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics// *Science* 1999;286:487–491.
18. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response// *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:9–39.
19. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects// *N Engl J Med* 2003; 348:538–549.
20. Fontana P., Dupont A., Remy J.-L. et al. Adenosine Diphosphate-Induced Platelet Aggregation Is Associated With P2Y12 Gene Sequence Variations in Healthy Subjects// *Circulation* 2003;108:989–995.
21. Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al. P2Y12 H2 Haplotype Is Associated With Peripheral Arterial Disease// *Circulation* 2003;108:2971–2973.
22. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity// *Circulation.* 2003;107:2908–2913.
23. Halushka M.K., Halushka P.V. Why Are Some Individuals Resistant to the Cardioprotective Effects of Aspirin? Could It Be Thromboxane A2// *Circulation* 2002;101:2823–2828.
24. Halushka M.K., Walker L.P., Halushka P.V. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin// *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003;73.
25. Helgason C.M., Bolin K.M., Hoff J.A., et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke// *Stroke* 1994; 25:2331–2336.
26. Helgason C.M., Tortorice K.L., Winkler S.R., et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction// *Stroke* 1993;24:345–350.
27. Hughes H.B., Biehl J.P., Jones A.P. et al. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis// *Am Rev Tuberc* 1954;70:266–273.
28. Jack D.B. One hundred years of aspirin// *Lancet* 1997;350:437–439.
29. Jung-Won Suh, Bon-Kwon Koo, Shu-Ying Zhang et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel Early release, published at www.cmaj.ca on May 12, 2006. Subject to revision// *CMAJ* 2006;174(12).
30. Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level// *Lancet* 1956;2:576.
31. Kastrati A., Schomig M. Seyfarth et al. PIA Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIIa and Risk a Restenosis After Coronary Stent Placement// *Circulation* 1999;99:1005–1010.
32. Kickler T., Douglas J.C., Sourav K. et al. Platelet GP IIIa PIA Polymorphisms Display Different Sensitivities to Agonists// *Circulation* 2000;101:1013–1018.
33. Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance// *Circulation*, 2004, 109:166–171.
34. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B., et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction// *Circulation* 2003;107:32–37.
35. Lauer M.S. Aspirin for primary prevention of coronary events// *N Engl J Med* 2002; 346:1468–1474.
36. Liuzzo G., Angiolillo D.J., Buffon A., et al. Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina// *Circulation* 2001;103:2236–2241.
37. Mascelli M.A., Lance E.T., Damaraju L., et al. Pharmacodynamic profile of short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor binding// *Circulation* 1998;97: 1680–1688.
38. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel Resistance Is Associated With Increased Risk of Recurrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Myocardial Infarction// *Circulation*, 2004, 109:3171–3175.
39. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy// *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:101–121.
40. Muller I., Besta F., Schulz C., et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement// *Thromb Haemost.* 2003;89:783–787.
41. Patrono C., Collier B., Dallen J.E., et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects// *Chest* 2001;119:39S–63S.
42. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R., et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update; consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases// *Circulation* 2002; 106:388–391.
43. Peters R.J.G., Mehta S.R., Fox K.A.A., et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study// *Circulation* 2003; 108:1682–1687.
44. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease// *N Engl J Med* 1999; 340:5861–5865.

45. Silber B.M. in «Pharmacogenomics»/ Ed. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
46. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction for Events During Observation// JAMA 2002;288:2411-2420.
47. Stephen D.W., Elliott M.A. Clopidogrel Resistance: A New Chapter in a Fast-Moving Story// Circulation 2004;109:3064-3067.
48. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial: ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators// Lancet 1999;353:2179-2184.
49. Undas A., Sydor W.J., Brummel K. et al. Aspirin alters cardioprotective effects of the factor Val34Leu polymorphism// Circulation 2003; 107:17-20.
50. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale// Ann Intern Med 2002; 136:157-160.
51. Von dem Borne A., Decary F. Nomenclature of platelet specific antigens// Transfusion 1990;30:477.
52. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding// BMJ 1995; 310:827-830.
53. Weiss E.J., Bray P.F., Tayback M. et al. A Polymorphism of a Platelet Glycoprotein Receptor as an Inherited Risk Factor for Coronary Thrombosis// N Engl J Med 1996; 334:1090-1094.
54. Wheeler G.L., Braden G.A., Bray P.F. et al. Reduced Inhibition by Abciximab in Platelets with the PIA2 Polymorphism// Am Heart J 2002;143:76-82.
55. Wrighton S.A., Schuetz E.G., Thummel K.E. et al. The human CYP3A subfamily: practical considerations// Drug Metab Rev 2000; 32:339-361.

Abstract

The review is devoted to individual antiaggregant sensitivity issue. According to numerous studies' data, acetylsalicylic acid is ineffective in 5% of the patients. It might be explained by target molecule (COG-1) gene polymorphism. This phenomenon has important clinical implications, as aspirin-resistant patients have significantly higher risk of thrombotic complications. Another widely used antiaggregant, clopidogrel, is ineffective in more than 15% of the patients. Clopidogrel effectiveness depends on hepatic iso-enzyme CYP3A activity and ADP receptor gene variant. Many studies demonstrated that clopidogrel resistance worsens prognosis in coronary heart disease patients. Even new antiaggregants, IIb-IIIa receptor inhibitors, are ineffective in 20% of the cases, due to glycoprotein receptor gene polymorphism. Therefore, to identify optimal antiaggregant therapy regimen, individual approach is needed, including genetic and pharmacogenetic tests.

Keywords: Pharmacogenetics, antiaggregants, coronary heart disease, acetylsalicylic acid, clopidogrel, IIb-IIIa receptor inhibitors.

Поступила 25/10-2006