



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Главный редактор **Люсов В.А.**

Зам.гл.редактора **Евсиков Е.М.**

Отв. секретарь **Шевченко Н.М.**

Аронов Д.М.

Белоусов Ю.Б.

Бритов А.Н.

Горбаченков А.А.

Гуревич М.А.

Джанашия П.Х.

Задонченко В.С.

Колпаков Е.В.

Куимов А.Д.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Поздняков Ю.М.

Шабалкин Б.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)

Александровский А.А. (Саранск)

Аникин В.В. (Тверь)

Арлеевский И.П. (Казань)

Бобров В.А. (Киев)

Волкова Э.Г. (Челябинск)

Габинский Я.Л. (Екатеринбург)

Гросу А.А. (Кишинев)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Калев О.Ф. (Челябинск)

Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Лецинский Л.А. (Ижевск)

Медведев О.С. (Москва)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревитов А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталева О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

Maria Y. Franzosi (Милан, Италия)

Roman Šerbak (Брно, Чехия)

Ruthishaur V. (Женева, Швейцария)

Lyime Mihatov (Загреб, Хорватия)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Šerelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

Научно-практический
медицинский журнал

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 6 (26)
2000

Адрес редакции:

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

Терапевтический корпус. Кафедра терапии.

Телефон/факс: (095) 375-12-30

e-mail: nauka@rinet.ru

Читайте наш журнал в сети Интернет

на медицинском сервере MED1.RU - <http://www.medi.ru/cardio>

Рецензируемый журнал зарегистрирован Комитетом РФ

по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность издания - 1 раз в 2 месяца

Установочный тираж - 7000 экз.

Подписной ИНДЕКС 79210 каталога Роспечати



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 5** Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., Алугшвили М.З., Вахрамеева Н.В., Киселев И.О., Шляхто Е.В., Шварц Е.И.
А1166С полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте.
- 10** Ягода А.В., Гладких Н.Н., Евсеева М.Е., Модников К.В.
Результаты суточного мониторирования АД у молодых пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани.
- 13** Лещинский Л.А., Гольдина Е.Г., Логачева И.В., Валеева Р.М., Максимов Н.И.
Регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка под влиянием длительной антигипертензивной терапии.
- 16** Барбараш Н.А., Лазик Н.И., Шапошникова В.И., Чичиленко М.В., Барбараш С.Л., Косягин Д.Н., Барбараш О.Л.
Изменение устойчивости сердечно-сосудистой системы у больных ИБС и здоровых лиц в течение индивидуального года.
- 21** Ковалева Л.И., Горенков Р.В., Любченко П.Н.
Особенности реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных вибрационной болезнью.

- Berkovich O.A., Bazhenova E.A., Volkova E.V., Alugishvili M.Z., Vahrameeva N.V., Kiselev I.O., Shlyahito E.V., Schwarz E.I.*
A1166C polymorphism of the gene for angiotensin II receptor 1st type and endothelial dysfunction in men with a history of myocardial infarction in young age.
- Yagoda A.V., Gladkih N.N., Evseyeva M.E., Modnikov K.V.*
Daily blood pressure monitoring of young patients with the syndrome of connective tissue dysplasia.
- Leshinsky L.A., Goldina E.G., Logacheva I.V., Valeeva R.M., Maximov N.I.*
LVH regression under long-term hypotensive treatment.
- Barbarash N.A., Lazik N.I., Shaposhnikova V.I., Chichilenko M.V., Barbarash S.L., Kosyagin D.N., Barbarash O.L.*
Changes of cardiovascular stability in coronary patients and healthy controls over an individual year.
- Kovaleva L.I., Gorenkov R.V., Lyubchenko P.N.*
Peculiarities of cardiovascular reactions on physical stress in vibrational disease.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

CLINICAL PHARMACOLOGY

- 26** Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Самсонидзе Т.Г., Татулашвили Д.Р., Гуледани Н.Е., Кучава Л.Т., Карсанов В.Н.
Субклеточные, молекулярные и субмолекулярные механизмы нарушения сократительной способности и экономичности преобразования энергии миофибриллами миокарда при хронической недостаточности сердца у человека и механизм действия сердечных гликозидов.
- 35** Барт Б.Я., Михайлузова М.П., Рунихина Н.К., Комиссаров А.Л.
Практический опыт успешного использования кордафлекса-ретард в поликлинических условиях у больных с эссенциальной гипертензией.
- 40** Орлов В.А., Транкин А.И., Афонин С.И.
Состояние перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией на фоне годичной терапии мифебрадилом, фосиноприлом и доксазозином.

- Karsanov N.V., Sukoyan G.V., Samsonidze T.G., Tatulashvili D.R., Guledani N.E., Kuchava L.T., Karsanov V.N.*
Subcellular, molecular and submolecular mechanisms of altered contractility and efficiency of energy transformation by myocardial myofibrils in chronic heart failure and mode of action of cardiac glycosides.
- Bart B.Y., Mihaylusova M.P., Runihina N.K., Komissarov A.L.*
A practical experience of efficient usage of cordaflex-retard in out-patients with essential hypertension.
- Orlov V.A., Trankin A.I., Afonin S.I.*
Condition of lipid peroxidation in hypertensives with a year-long treatment with mifebradil, fosinopril and doxazosine.



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 43** *Минаков Э.В., Хохлов Р.А.*
Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии: возможности терапии бета-блокаторами с позиции оценки вариабельности сердечного ритма.
Minakov E. V., Hohlov R. A.
Paroxysmal supraventricular tachycardias: implications for β -blockers from the point of heart rate variability.
- 48** *Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Мартынов А.И.*
Бетаксолол в лечении артериальной гипертензии при истинной полицитемии.
Gorohovskaya G. N., Soboleva V. V., Martynov A. I.
Betaxolol in the treatment of arterial hypertension in polycythemia vera.
- 53** *Лойфман В.М., Островский А.Б., Жирнова З.П., Хорук Л.Г.*
Новые возможности монотерапии больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с помощью небилета
Loyfman V. M., Ostrovsky A. B., Zhirnova Z. P., Horuk L. G.
New opportunities of monotherapy with Nebilet for patients with coronary heart disease and arterial hypertension.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

- 57** *Парфенова Н.С., Кузнецов А.С.*
Физико-химические свойства липопротеидов плазмы крови крысы: влияние симпатической и парасимпатической денервации печени, частичной гепатэктомии и интрапортального введения атропина.
Parfenova N. S., Kuznetsov A. A.
Physico-chemical properties of rat plasma lipoproteins: influences of sympathetic and parasympathetic liver denervation, partial hepatectomy and intraportal introduction of atropin.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 60** *Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Кузьмичев И.А., Мартынов А.И.*
Спектральный анализ колебаний частоты сердечных сокращений у больных эссенциальной артериальной гипертензией.
Ostroumova O. D., Mamayev V. I., Nesterova M. V., Kuzmichev I. A., Martynov A. I.
Spectral analysis of heart rate fluctuations in patients with essential hypertension.
- 65** *Сторожак Г.И., Омельченко А.В., Гендлин Г.Е.*
Метаболическая терапия острого инфаркта миокарда. Глюкозо-инсулин-калиевая смесь - механизм действия, опыт применения.
Storozhakov G. I., Omelchenko A. V., Gendlin G. E.
Metabolic treatment of acute myocardial infarction. Glucose-insulin-potassium combination – mode of action, experience of usage.

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

NEW IN THE DIAGNOSTIC

- 76** *Киселев С.В., Гаврилушкин А.П., Медведев А.П., Шелепнев А.В.*
Геометрический анализ нелинейных хаотических колебаний кардиоритма как новый метод функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы.
Kiselev S. V., Gavrilushkin A. P., Medvedev A. P., Shelepnev A. V.
Geometrical analysis of non-linear chaotic heart rate fluctuations as a novel method of functional diagnostics of the cardiovascular system.

ЛЕКЦИЯ

LECTURE

- 80** *Гуревич М.А., Санина Н.П.*
Использование принципов кардиопротекции в лечении хронической сердечной недостаточности.
Gurevich M. A., Sanina N. P.
Usage of cardioprotection principles in treating chronic heart failure.

ЮБИЛЕИ

JUBILEES

- 83** К 70-летию со дня рождения. Борис Ильич Шулуток.
To the 70th anniversary of Boris I. Shulutko
- 85** К 80-летию со дня рождения. Петр Демьянович Синицин.
To the 80th anniversary of Peter D. Sinitsin



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELPING A PRACTICING DOCTOR

- | | | |
|-----------|---|---|
| 86 | <i>Марцевич С.Ю.</i>
Роль нифедипина в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний | <i>Martsevich S.Y.</i>
Role of nifedipin in contemporary treatment of cardiovascular diseases. |
| 90 | К выходу в свет атласа «ЭКГ при инфаркте миокарда» | Regarding the publication of the atlas "ECG in myocardial infarction". |
| 90 | Новая электрокардиографическая линейка. | A new ECG ruler. |

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

- | | | |
|-----------|---|--|
| 91 | Информационное сообщение о Российском национальном конгрессе кардиологов. Москва 9-11 октября 2001 г. | The newsletter concerning the Russian National Congress of Cardiologists, Moscow, October 9-11 2001. |
| 92 | План мероприятий Всероссийского Научного Общества Кардиологов на 2001 г. | Russian Scientific Society of Cardiology working schedule for the year 2001. |
| 93 | Перечень материалов, опубликованных в 2000 году в «Российском кардиологическом журнале» | List of materials published in the Russian Journal of cardiology for the year 2000. |

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А1166С ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., Алушивили М.З., Вахрамеева Н.В., Киселев И.О., Шляхто Е.В., Шварц Е.И.

Кафедра факультетской терапии им. акад. Г.Ф.Ланга и лаборатория молекулярной кардиологии института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Резюме

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) вовлечена в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Основным компонентом РААС является ангиотензин II, эффекты которого осуществляются посредством рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT₁R).

Цель исследования: определить частоту встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена, выявить возможные взаимосвязи между полиморфизмом AT₁R гена и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет.

Материалы и методы: было обследовано 122 мужчины, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Всем больным определялись: относительный прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов. Идентификация А1166С полиморфизма AT₁R гена осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты: у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, выявлены признаки дисфункции эндотелия - увеличение числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации. Среди больных, имеющих вазоконстрикторную реакцию, чаще наблюдалось носительство С аллеля AT₁R гена по сравнению с больными, имеющими вазодилататорный ответ при проведении пробы с реактивной гиперемией ($p < 0,007$). Частота встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена в подгруппе больных ИБС, имеющих артериальную гипертензию (АГ), была достоверно ниже, чем у больных без АГ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II, дисфункция эндотелия.

До недавнего времени считалось, что инфаркт миокарда (ИМ) у людей моложе 45 лет является редкостью [9]. Одной из первых работ, посвященных проблеме ИМ у людей молодого возраста, явилась публикация W.M. Yater et al. в 1948 году [28]. Затем, в 1989 году, вышла обзорная статья, посвященная анализу факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) у людей молодого возраста [16]. В работах 70-80-х годов было показано, что ИМ у молодых людей встречается в 2-6% от всех ИМ [16]. Серии статей, опубликованные в 90-е годы, показывают, что ИМ у людей моложе 45 лет в США встречается в 4-10% случаев ИМ [9].

Хорошо известны факторы риска развития ИБС: нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет, стрессовые ситуации. У больных же молодого возраста, особенно при отсутствии у них общепризнанных факторов риска ИБС, большую роль в развитии заболевания может иметь генетическая предрасположенность. Считается, что у кровных родственников пациента, у которого ИМ развился в молодом возрасте, риск развития ИБС возрастает в 10 раз [10].

В настоящее время совершенно очевидно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) вовлечена в патогенез ИБС и ИМ [12, 20]. Известно, что ангиотензи-

новая система особенно активна в пораженном атеросклерозом сосуде. Так, в атеросклеротических бляшках человека обнаружено повышенное содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II [1]. Самым значительным биологическим продуктом РААС является ангиотензин II. Это белок, который выполняет много функций, включая вазоконстрикцию, стимуляцию выработки альдостерона и выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Ангиотензин II влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Это опосредуется путем экспрессии c-myc и c-fos протоонкогенов и таких ростовых факторов, как тромбоцитарный фактор роста [11, 12, 19]. Установлено, что ангиотензин II увеличивает образование анионов супероксида, который инактивирует оксид азота [11]. Эти процессы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и увеличивают образование модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Все это, в конечном счете, инициирует развитие или прогрессирование атеросклероза [2]. Интересным является и тот факт, что введение ангиотензина II увеличивает активность ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) [22] и, тем самым, высокие содержания ангиотензина II в крови могут приводить к снижению фибринолитической

активности крови и способствовать тромбообразованию.

Практически все эффекты ангиотензина II осуществляются посредством рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT₁R), которые являются G-протеиновыми рецепторами [20]. Этот рецептор представлен во многих типах клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты. Учитывая вышеизложенное, кодирующий выработку AT₁R ген можно отнести к кандидатным генам для ИБС. Известно, что этот ген находится в 3-й хромосоме [17]. Описано несколько полиморфизмов AT₁R гена, из них наиболее изучен полиморфизм, заключающийся в замене аденина на цитозин в 5 экзоне 3'нетранслируемой области в +1166 положении гена (1166A/C) [7]. Было высказано предположение о том, что существует взаимосвязь между A1166C полиморфизмом AT₁R гена и риском развития ИБС и ИМ. Однако, результаты исследований, посвященных этой проблеме, достаточно противоречивы. Так, одни исследователи обнаружили ассоциацию между A1166C полиморфизмом AT₁R гена и риском развития ИБС и ИМ [27]. Другие исследователи не обнаружили взаимосвязей между A1166C полиморфизмом AT₁R гена и ранним развитием ИБС [5, 12]. Вместе с тем, эти же авторы обнаружили взаимосвязь между D/D генотипом гена АПФ и С/С генотипом AT₁R гена, с одной стороны, и риском развития ИМ - с другой. Подобные результаты были получены в работах L. Tired et al. [24].

В связи с этим, целью настоящего исследования было: определить частоту встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена, выявить возможные взаимосвязи между полиморфизмом AT₁R гена и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет.

Материалы и методы

Было обследовано 122 мужчины, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Диагноз ИМ был поставлен на основании данных клиники, закономерных изменений электрокардиограммы, лабораторных показателей и данных эхокардиографии. Средний возраст пациентов на момент обследования составил 46,5±0,6 лет (от 31 до 71 года); ИМ развился у них в возрасте 40,9±0,4 лет (от 24 до 45 лет).

Для определения выраженности эндотелиальной дисфункции оценивался прирост расширения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате «Vingmed CPM 800» [3, 14].

У всех обследованных определялось число циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов, как один из показателей эндотелиальной дисфункции [15].

Показатели липидного обмена определялись энзиматическим колориметрическим методом с использованием полуавтоматического анализатора ФП-900. Забор крови проводился натощак - не ранее, чем через 6 месяцев после развития ИМ.

Для идентификации A1166C полиморфизма AT₁R гена использовали стратегию, предложенную A. Hingorani и M. Brown (1995) [13]. Она заключалась в проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) с нижним праймером, в котором были изменены 2 нуклеотида в 3'конце

(mismatch праймер) таким образом, что в сочетании с нуклеотидом мутантного сайта образовывался сайт рестрикции для эндонуклеазы BspT I. Были использованы следующие праймеры: верхний 5'ATA ATG TAA GCT CAT CCA CCA AGA AG3' и нижний 5'TCT CCT CAA TTC TGA AAA GTA CTT AA3'. В ходе ПЦР образовывался продукт длиной 166 п.о. 8 мкл ПЦР продукта инкубировалось с 3 ЕД фермента BspT I (Fermentas, Литва) при 37°C в течение 14-16 часов. В случае присутствия С аллеля визуализировалось 22 фрагмента длиной 139 п.о. и 27 п.о. Таким образом, присутствие после рестрикции фрагмента длиной 166 п.о. означало наличие АА генотипа, фрагментов 139 п.о. и 27 п.о. - СС генотипа, и фрагментов 166 п.о., 139 п.о. и 27 п.о. - гетерозиготность.

Результаты

При анализе традиционных факторов риска ИБС у обследованных нами больных, мы получили следующие данные: у 59 (48,4%) больных один из родителей болел ИБС, у 83 (68,1%) больных на момент развития ИМ имелась артериальная гипертензия, 79 (64,7%) больных курили на момент развития у них ИМ. Обращало на себя внимание то, что среди больных большую часть составили мужчины с относительно нормальными показателями индекса массы тела (ИМТ): так, только у 18 (14,7%) пациентов ИМТ был больше или равнялся 30 кг/м². У большинства больных имелись нарушения липидного обмена. У 66 (54%) пациентов наблюдалась гиперхолестеринемия, у 57 (46,7%) пациентов - гипертриглицеридемия. Средние значения показателей липидного спектра обследованных больных представлены в табл. 1.

У половины больных ИБС дебютировала с ИМ - 67 (55%) человек, 42 (34,4%) пациента перенесли 2 и более ИМ.

Прирост расширения диаметра плечевой артерии, при проведении пробы с реактивной гиперемией, у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, составил 4,4±1,3%. Причем, у 17 (27,4%) больных при проведении данной пробы наблюдалась парадоксальная вазоконстрикторная реакция. Прирост расширения диаметра плечевой артерии не зависел от показателей липидного обмена, факта курения, наличия или отсутствия АГ. Количество циркулирующих в крови (десквамированных) эндотелиоцитов составило 6,1±0,5 клеток/100мкл. и также достоверно не отличалось в подгруппах больных с различными факторами риска ИБС.

Методом полимеразной цепной реакции были определены генотипы у всех обследованных больных. Распределение генотипов подчинялось уравнению Харди-Вайнберга, что представлено в табл. 2. Частоты встречаемости

Таблица 1

Показатели липидного обмена у 122 больных, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 45 лет

ОХ	ТГ	ХЛПВП	ХЛПОНП	ХЛПНП	КА
228,5±7,0	233,6±20,5	35,4±1,4	47,4±4,2	147,6±6,1	6,2±0,3

ти мутантного аллеля AT₁R гена в подгруппах больных, перенесших 1, 2 и более ИМ, достоверно не отличались (0,25 и 0,23, соответственно; $p>0,05$). Этот показатель также достоверно не отличался в подгруппах больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью. Частота встречаемости мутантного (С) аллеля в подгруппе больных, имеющих АГ, была достоверно ниже, чем у больных без АГ (0,20 и 0,32, соответственно; $p<0,02$).

У больных, носителей AA генотипа AT₁R гена, прирост диаметра плечевой артерии был выше, чем у АС-гетерозиготных и СС-гомозиготных носителей ($6,3\pm 1,6\%$ и $1,6\pm 1,9\%$, соответственно), но различия были статистически недостоверны ($p=0,06$). Мы проанализировали распределение генотипов в подгруппе больных с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией при проведении пробы с реактивной гиперемией. Из 17 больных с вазоконстрикторной реакцией 10 пациентов были носителями мутантного С- аллеля (у 9 человек был АС-генотип и 1 человек имел СС-генотип AT₁R гена). Из 62 больных с вазодилатацией 15 пациентов были носителями мутантного аллеля (13 имели АС- генотип AT₁R гена и 2 - СС-генотип AT₁R гена). Таким образом, среди больных, перенесших ИМ и имеющих вазоконстрикторную реакцию, достоверно чаще определялось носительство С-аллеля ($p<0,007$) по сравнению с больными, имеющими вазодилататорный ответ при проведении пробы с реактивной гиперемией.

Обсуждение

В настоящей работе были проанализированы показатели дисфункции эндотелия сосудов, A1166C полиморфизм AN₁R гена и их возможные взаимосвязи у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Частота встречаемости мутантного аллеля AN₁R гена среди больных, перенесших инфаркт миокарда, составила 0,23. Этот показатель был несколько ниже по сравнению с данными, полученными в исследовании ЕСТИМ [20], но достоверных отличий не было. В этом исследовании, включающем 651 больного, частота встречаемости С-аллеля у пациентов, перенесших ИМ, составила: в Белфасте - 0,29, в Лилле - 0,31, в Страсбурге - 0,33, в Тулузе - 0,30. Причем, достоверных отличий в частоте встречаемости мутантного аллеля у здоровых людей и больных ИБС обнаружено не было. Подобные результаты были получены и в работе A.Gardemann et al. [12], в которой было обследовано 1187 человек, перенесших ИМ и 1057 здоровых людей. Частота встречаемости С-аллеля не отличалась у больных, перенесших ИМ и у здоровых людей (0,28 и 0,27, соответственно; $p>0,05$) [12].

Поскольку РААС принимает непосредственное участие в регуляции артериального давления, было высказано предположение, что полиморфизм гена 1-го типа рецепторов ангиотензина II (A1166C полиморфизм) ассоциируется с повышенным уровнем АПФ и АГ. Однако в работе K.E.Berge и K.Berg было установлено, что A1166C полиморфизм гена 1 типа рецепторов ангиотензина II не связан с уровнем систолического и диастолического артериального давления [6]. Более того, в ис-

Таблица 2

Распределение генотипов и частота встречаемости полиморфизма гена рецепторов 1 типа ангиотензина II у 122 больных ИБС

A1166C генотип AT ₁ рецептора			Частота встречаемости	
AA	AC	CC	мутантного аллеля	дикого аллеля
67	49	3	0,23	0,77

следовании R.Alvarez было установлено, что СС-генотип AT₁R гена в подгруппе больных ИБС и АГ встречается реже, чем у больных ИБС и пациентов с нормальными цифрами АД [5].

При анализе наших данных частота встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена в подгруппе больных без АГ была достоверно выше, чем в подгруппе больных с АГ, что совпадает с результатами работы R.Alvarez [5]. По мнению многих авторов, СС полиморфизм AT₁R гена ассоциируется с риском развития ИБС, а не артериальной гипертензии [5,27].

Установлено, что изменения в РААС могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, которой в патогенезе ИБС и ИМ отводится важная роль [2,11,22]. Одним из показателей дисфункции эндотелия является снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, определяемое по пробе с реактивной гиперемией. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии при проведении данной пробы позволяет с высокой степенью вероятности судить о состоянии эндотелиальной функции и в коронарных сосудах. В исследованиях D.Tousoulis et al. были получены убедительные доказательства системной дисфункции эндотелия у больных с ИБС [25]. Обнаружена прочная связь между изменениями в коронарном русле и реакцией периферических сосудов на эндотелий-зависимые вазодилататоры. Показано, что тяжесть атеросклеротических изменений плечевых артерий связана с тяжестью этих поражений в коронарных и сонных артериях [8,14,18,23]. В связи с этим, плечевая артерия может служить адекватной моделью для изучения влияния атеросклероза на функцию эндотелия. У обследованных нами больных выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации ($4,4\pm 1,3\%$) - в норме этот показатель должен превышать 10% [26]. Учитывая связь дисфункции эндотелия с изменениями активности РААС, мы проанализировали показатели прироста расширения диаметра плечевой артерии в зависимости от генотипа AT₁R гена у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте. Значимых различий в приросте расширения диаметра плечевой артерии у носителей А и С аллеля получено не было. Вместе с тем, среди больных с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией достоверно чаще встречались носители мутантного аллеля AT₁R гена. Известно, что вазоконстрикторная реакция свидетельствует о более выраженном нарушении функции эндотелия сосудов [4,29].

Следующим показателем, отражающим выраженность эндотелиальной дисфункции, является количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов [15]. У наших больных упомянутый показатель был выше, чем у здоровых лиц (в норме последний не превышает 2-4 клеток/100мкл.[15]), что также свидетельствует о нарушении функции эндотелия сосудов у больных, перенесших ИМ.

Выводы

1. У больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция, маркерами которой являются снижение относительного прироста диаметра плечевой артерии и

вазоконстрикция при пробе с реактивной гиперемией, увеличение циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов.

2. Частота встречаемости мутантного аллеля гена рецептора 1-го типа ангиотензина II у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, достоверно выше в подгруппе пациентов с вазоконстрикторной реакцией при пробе с реактивной гиперемией, чем у больных с вазодилаторным ответом.
3. Частота встречаемости мутантного аллеля гена рецептора 1-го типа ангиотензина II у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, достоверно выше в подгруппе больных без артериальной гипертензии.

Литература

1. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. - 1998; 6: 4-17.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология - 1997; 37:11:4-17.
3. Иванова О.В., Рогоза А.Н., и соавт. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология - 1998; 3: 37-42.
4. Сергиенко В.Б., Саятина Е.В., Самойленко Л.Е., Самко А.Н., Першуков И.В., Левицкий И.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология - 1999; 1: 25-30.
5. Alvarez R., Reguero J.R., Batalla A., Iglesias-Cubero G., Cortina A., Alvarez V., Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease // Cardiovasc. Res. - 1998; 40 (2): 375-379.
6. Berge KE, Berg K. Polymorphisms at the angiotensinogen (AGT) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) loci and normal blood pressure // Clin Genet. - 1998; 53(3): 214-219.
7. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Glauser E. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertension. - 1994; 24: 63-69.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // Lancet. - 1992; 340:1111-1115.
9. Choudhury L., Marsh J. Myocardial infarction in young patients // Am.J.Med. - 1999; 107: 254-261.
10. Cremer P., Nagel D., Mann H. et al. Ten year followup results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men // Atherosclerosis. - 1997; 129: 221-230.
11. Dusting G.J., Macdonald P.S. Endogenous nitric oxide in cardiovascular disease and transplantation // Ann.Med. - 1995; 27:395-406.
12. Gardemann A., Nguyen Q.D., Humme J., Stricker J., Katz N., Tillmanns H., Hehrleint F.W., Rau M., Haberbosch W. Angiotensin II type I receptor A1166C gene polymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of synergistic effect with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases // Eur. Heart J. - 1998; 19:1657-1665.
13. Hingorani A., Brown M. A simple molecular assay for the C1166 variant of the angiotensin II type receptor gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1995; 213:725-729.
14. Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T., Tagawa T., Kai H., Sugimachi M., Takeshita A. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilatation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994; 24:948-955.
15. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. - 1978; Vol. 27(2): 140-144.
16. Jalowiec D.A., Hill J.A. Myocardial infarction in the young and in women // Cardiovascular Clinics. - 1989; 20:197-206.
17. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin- angiotensin system // Therapie. - 1998; 53; (3):271-277.
18. Kaku B., Mizuno S., Obsato K., Murakami T., Moriuchi I., Arai Y., Nio Y., Hirase H., Nagata M., Takahashi Y., Ohnaka M. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery // Japanese Circulation Journal. - 1998; 62(6): 425-430.
19. Naftilan A.P., Pratt R.E., Dzau V.J. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells // J.Clin. Invest. - 1989; 83:1419-1424.
20. Poirier O., Georges J-L., Ricard S., Arveiler D., Ruidavets J-B., Luc G., Evans A., Cambien F., Tiret L. New polymorphisms of the angiotensin II type I receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study // J.Hypertens. - 1998; 16:1443-1447.
21. Rice G.I., Foy C.A., Grant P.J. Angiotensin converting enzyme and angiotensin II type I- receptor gene polymorphisms and risk of ischemic heart disease // Cardiovascular Research. - 1999; 41:746-753.
22. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin- angiotensin system and fibrinolytic function // Circulation. - 1993; 87:1969-1973.
23. Testa M., Biasucci L. M., Cacciola M., Lombardo A., Pennestri F., Lejemtel T.H., Loperfido F. Variable response of the peripheral circulation to acetylcholine in patients with coronary artery disease // 1996; 77:149-153.

24. Tired L., Bonnardeaux A., Poirier O. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction // Lancet. - 1994; 344:910-913.
25. Tousoulis D., Tentolouris C., Crake T., Toutouzas P., Davies G. Basal and flow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997; 29:1256-1262.
26. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol. - 1997; 20:426-432.
27. Xiang K., Zheng T., Sun D., Li J. The relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease, hypertension and diabetes mellitus in Chinese // Abstr. Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chin. - 1998; 15(1):9-12
28. Yater W.M., Traum A.H., Brown W.G., Fitzgerald R.P., Geisler M.A., Wilcox B.B. Coronary artery disease in men 18 to 39 years of age / Am. Heart. J. - 1948;36:334-348.
29. Yousufuddin M., Shamim W., Chamber J. Endothelium dependent and independent vascular responses and blood flow in the brachial artery of heart failure patients: relationship to peak oxygen consumption and left ventricle ejection fraction // Eur. J. H. Fail. - 1999; Suppl 1:75.

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the pathogenesis of Coronary Heart Disease and myocardial infarction. The crucial component of the RAAS is angiotensin II and its effects are carried out by angiotensin II receptors 1st type (AT1R).

Aim of the study: *determine the incidence of the mutant allele of the AT1R gene, estimate possible correlations between AT1R gene polymorphism and the extension of endothelial dysfunction in patients who have suffered MI in the age under 45.*

Materials and methods: *122 men suffering myocardial infarction under the age of 45 have been examined. In all patients we measured a relative increase of brachial artery diameter during the test with reactive hyperemia, the number of circulating endotheliocytes. Identification of A1166C polymorphism of the AT1R gene was carried out by means of polymerase chain reaction (PCR).*

Results: *in patients with a history of myocardial infarction in the age under 45 we have found evidence of endothelial dysfunction: increased circulating endotheliocytes, decreased endothelium-mediated vasodilation. Among patients with a vasoconstrictive reaction the incidence of the C allele of the AT1R gene was higher than in patients exhibiting a vasodilative response during a test with reactive hyperemia ($P < 0.007$). The incidence of the mutant allele of the AT1R gene was reliably lower in coronary patients with arterial hypertension than in those without hypertension.*

Keywords: myocardial infarction, polymorphism of the gene for angiotensin II receptor 1st type, endothelial dysfunction.

Поступила 26/05-2000

* * *

РЕЗУЛЬТАТЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АД У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ягода А.В., Гладких Н.Н., Евсеева М.Е., Модников К.В.

Кафедра госпитальной терапии №1 Ставропольской государственной медицинской академии, Ставропольский краевой клинический кардиологический диспансер

Резюме

Исследование посвящено изучению показателей суточного профиля АД у молодых людей с синдромом дисплазии соединительной ткани. У значительной части таких лиц выявлены отчетливые признаки дисбаланса прессорных и депрессорных механизмов регуляции АД. Верифицированы два типа реагирования сердечно-сосудистой системы при соединительно-тканной дисплазии. У половины исследуемых, по данным клиноортостатической пробы, зарегистрировано нарушение адаптационного потенциала организма.

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, суточный профиль АД, ортостатическая гипотензия

До настоящего времени отсутствуют работы, посвященные изучению возможной роли дисплазии соединительной ткани в патогенезе артериальной гипертензии. Как известно, синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ) подразумевает наследственно обусловленный дефект коллагена и, по причине повсеместного присутствия соединительной ткани, может затрагивать любую систему, в том числе и периферическую сосудистую сеть, с нарушением ее плотности [1, 4]. Появляются данные, указывающие на взаимообусловленность фенотипических признаков, отражающих дисфункцию соединительной ткани, и артериальной гипертензии [10]. Однако повышение АД обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, когда начальные, пусковые этапы заболевания становятся практически невидимыми и симптомы, которые мы находим у таких больных, по выражению М.С. Кушаковского, являются «реликтами уже отзвучавших процессов» [9]. Единичные публикации, посвященные изучению колебаний АД у молодых людей с СДСТ, свидетельствуют о неустойчивой регуляции давления [3, 7]. Так, выявлено, что в 62,2% случаев СДСТ диагностируется артериальная гипотония, а у 24,4% пациентов АД имеет тенденцию к повышению. При этом давление определяли традиционным методом разовых измерений. Поэтому изучение суточного профиля АД у молодых лиц с СДСТ поможет лучше понять тонкие механизмы генетически детерминированных отклонений в регуляции давления и, тем самым, будет способствовать расшифровке возможной роли соединительно-тканной дисфункции в становлении артериальной гипертензии на самых ранних ее этапах. В связи с этим, целью настоящего исследования явился комплексный анализ показателей суточного мониторинга АД у лиц с СДСТ молодого возраста.

Материал и методы

Обследовано 18 больных (14 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 16 до 30 лет (средний возраст - $22,2 \pm 5,2$ года) с СДСТ. Исследование у женщин проводили в первую фазу менструального цикла. У всех больных при общем осмотре обнаружено 5 и более морфогенетических маркеров «слабости» соединительной ткани, что превышало пороговый уровень микроаномалий, не выходящих за пре-

делы нормальных вариаций фенотипа [2]; у 15 больных был установлен астенический тип конституции. Эхокардиографически выявлены микроаномалии архитектоники сердца: у 15 пациентов пролапс митрального клапана (ПМК) в совокупности с аномально расположенной хордой (АРХ), самостоятельно АРХ отмечены еще у 3 обследуемых. Электрокардиографические маркеры соединительно-тканной дисплазии сердца в виде синдромов WPW зарегистрированы у трети больных.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью портативного регистратора SpaceLabs 90207 (USA). Пациенты наблюдались в условиях стандартной активности (исключались значительные физические нагрузки, прием кофе, лекарств и курение) с фиксированным временем ночного сна (23 ч - 6-7 ч). Измерение АД осуществлялось каждые 15 мин в дневные часы, каждые 30 мин - в ночные часы, каждые 6 мин - в период выполнения клиноортостатических проб (КОП) - в 11-12 ч и 22-23 ч. Доля измерений, оцениваемых как артефакты, не превышала 6%. Проводился анализ показателей суточного мониторинга АД (средние АДс и АДд, индекс времени, вариабельность, суточный индекс, величина и скорость утреннего подъема АД) за 24 ч и отдельно за дневные и ночные периоды времени [8, 6, 5]. Достоверность результатов суточного мониторинга АД оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Показатели суточного профиля АД у пациентов с СДСТ (табл. 1) позволяют говорить о некоторых особенностях системы регуляции АД при данной патологии. Несмотря на то, что средние параметры АД у пациентов с СДСТ существенно не отличались от среднестатистических показателей профиля АД у здоровых лиц [6], тем не менее, у них определялась тенденция к повышению индекса времени систолического АД и вариабельности АД. У 50% обследуемых больных с СДСТ регистрировалось чрезмерное падение диастолического АД ночью (суточный индекс больше 22% - категория «over-dipper»). Следует также отметить высокую скорость прироста АД, преимущественно диастолического, в ранние утренние часы (92% больных). Таким образом, у

Таблица 1

Показатели суточного профиля АД
у пациентов (n=12) с СДСТ (М±m)

Параметры, мм рт.ст.		Сутки	День	Ночь
Средние	АДс	115,1±3,2	118,6±3,6	99,2±1,3
	АДд	69,4±1,0	72,5±2,7	55,9±2,7
Индекс времени	АДс	4,96±2,0	5,3±2,7	0
	АДд	2,45±2,75	4,7±2,9	0
Вариабельность	АДс	12,3±1,3	10,1±1,3	9,64±1,4
	АДд	11,26±0,6	9,3±0,8	8,04±1,08
Суточный индекс	АДс	16,05±2,0	--	--
	АДд	22,54±2,2	--	--
Величина утреннего подъема	АДс	40,0±3,2	--	--
	АДд	33,9±2,8	--	--
Скорость утреннего подъема	АДс	11,87±1,3	--	--
	АДд	12,59±3,0	--	--

Примечание: АДс - артериальное давление систолическое, АДд - артериальное давление диастолическое

пациентов с СДСТ в системе регуляции АД выявляется дисбаланс прессорных и депрессорных механизмов.

С учетом полученных результатов, характеризующих особенности реагирования сердечно-сосудистой системы, были сформированы две группы больных, в зависимости от величины среднесуточного АД - 109,4/67,6 и 121,9/71,2 для больных 1-й и 2-й групп, соответственно. Среди больных 1-й группы (n=9) было 7 мужчин и 2 женщины, средний возраст обследованных составил 23,1±2,1 года, из ЭхоКГ и ЭКГ-маркеров СДСТ сердца отмечено у 9 больных сочетание ПМК и АРХ, в том числе в двух случаях синдром WPW. Во 2-й группе больных с СДСТ (n=9) было аналогичное количество мужчин и женщин, средний возраст в данной группе составил 21,3±2,3 года, распределение ЭхоКГ и ЭКГ-маркеров СДСТ было следующим: у 6 больных - совокупность ПМК и АРХ и у 3 пациентов АРХ встречались самостоятельно, у 4 больных зарегистрирован синдром WPW.

Углубленный анализ показателей суточного мониторинга АД по выделенным группам больных с СДСТ представлен в табл. 2. Видно, что индекс времени (процент измерений, превышающий нормальные показатели) систолического АД за сутки у больных 2-й группы был достоверно больше (p<0,05), чем у пациентов 1-й группы. Вариабельность систолического АД у больных 2-й группы превысила аналогичный показатель в 1-й группе на 38,8% (p<0,05). Вариабельность же суточного диастолического АД в обеих группах превышала среднестатистические показатели суточного мониторинга АД у здоровых лиц и была недостоверно больше у больных 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы. Величины суточного индекса систолического АД в обеих груп-

пах не превышали нормальных значений, но при этом суточный индекс во 2-й группе превысил аналогичный показатель в 1-й группе на 60,9% (p<0,05). В обеих группах отмечен более высокий, по сравнению с суточным индексом систолического АД, показатель суточного индекса диастолического АД, при этом последний у пациентов 2-й группы был на 56,5% выше, чем у больных 1-й группы (p<0,01). Кроме того, ночной уровень снижения диастолического АД превышал 22% (категория «over-dipper») у 83,3% больных 2-й группы. Достоверных различий по величинам утреннего подъема АД в обеих группах больных с СДСТ не обнаружено. Высокие показатели скорости утреннего подъема АД (систолического и, в большей степени, диастолического) зарегистрированы в обеих группах, с явным преобладанием почти в 1,4 и 1,5 раза (p<0,01 и p<0,05, соответственно, для систолического и диастолического АД) во 2-й группе. Следовательно, среднесуточные параметры суточного мониторинга АД свидетельствуют о различии в реагировании сердечно-сосудистой системы в рассматриваемых группах больных с СДСТ, что проявлялось более высокими показателями АД во 2-й группе больных, при этом достоверные различия между группами отмечены, преимущественно, для параметров систолического АД. В обеих группах больных наблюдалась выраженная активация симпатoadrenalовой системы, что проявлялось увеличением скорости утреннего подъема АД.

Больные с СДСТ дважды в течение суток во временных интервалах 11-12 ч и 22-23 ч выполняли КОП, при этом в обеих группах обследуемых отмечалась односторонность сдвигов в регуляции сосудистого тонуса.

При анализе результатов КОП выявлено, что у 75% об-

Таблица 2

Показатели суточного мониторинга АД
в двух группах больных с СДСТ (М±m)

Показатели, мм рт.ст.		1 группа (n=9)	2 группа (n=9)
Средние	АДс	109,4±5,0	121,9±5,0
	АДд	67,6±5,0	71,2±4,0
Индекс времени	АДс	0,9±0,08	9,0±2,1*
	АДд	2,4±1,2	6,1±3,0
Вариабельность	АДс	9,9±1,0	15,0±1,2*
	АДд	10,0±0,7	12,4±1,0
Суточный индекс	АДс	12,3±1,5	19,8±2,3*
	АДд	17,3±2,8	27,7±0,4**
Величина утреннего подъема	АДс	35,8±3,1	44,2±2,3
	АДд	31,0±1,4	36,8±3,3
Скорость утреннего подъема	АДс	9,2±0,5	14,4±1,1**
	АДд	7,7±0,7	17,4±3,2*

Примечание: АДс - артериальное давление систолическое, АДд - артериальное давление диастолическое, достоверность различий показателей: * - p<0,05; ** - p<0,01

следованных отмечена гипотензия в ортостазе. У половины этих пациентов в дневном периоде пробы наблюдалось снижение систолического АД на 10-15 мм рт. ст., сопровождавшееся ощущением слабости и головокружением в момент вставания, также регистрировалось отсроченное время восстановления исходного уровня АД в горизонтальном положении (до 6-12 мин.). В вечерний период пробы непосредственно после вставания отмечалось незначительное падение систолического давления (разница до 6 мм рт. ст.), а возвращение гемодинамических показателей к исходному уровню в горизонтальном положении происходило уже в интервале 1-6 минут. Следует отметить, что при выполнении КОП днем и вечером практически не изменялось диастолическое давление, вследствие чего в ортостазе амплитуда давления уменьшалась.

Все вышеуказанные изменения при КОП позволяют выявить у больных с СДСТ напряженность системы регуляции сосудистого тонуса.

Выводы

1. Суточное мониторирование АД у молодых больных с СДСТ позволяет выявить особенности дисбаланса прессорных и депрессорных механизмов регуляции

Литература

1. Аволио А. Роль генетических факторов и факторов окружающей среды в установлении структуры и функции артериальной стенки / Медикография. Сердечно-сосудистое ремоделирование. Фармацевтическая группа Сервье, - 1998.
2. Белозеров Ю.М. Клинические варианты изолированного ПМК у детей: Дисс... канд. мед. наук. - М., 1984.
3. Верещагина Г.Н., Перекальская М.А., Лисиченко О.В. Синдром артериальной гипертензии у молодых // Клини. мед. - 1989; 5: 56-60.
4. Вегетативные расстройства: Руководство для врачей Под ред. А.М.Вейна. / М.: МИА, 1998
5. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. / М., 1997.
6. Горбунов В.М. 24 часовое автоматическое мониторирование АД

АД: практически у всех больных (92%) отмечается увеличенная скорость утреннего подъема АД, у трети пациентов зарегистрирована высокая вариабельность АД и у половины больных наблюдается чрезмерное падение ночного уровня диастолического АД (категория «over-dipper»).

2. Среди всех изученных случаев СДСТ при мониторировании АД выявлены две группы пациентов с достоверными различиями ряда показателей суточного профиля АД между собой. У 2-й группы обследуемых отмечается более выраженная дисрегуляция АД, о чем свидетельствует повышение уровня индекса времени ($p<0,05$), вариабельности ($p<0,05$), скорости утреннего подъема АД ($p<0,01$). Указанные гемодинамические параметры превышают не только аналогичные показатели 1-й группы больных, но и среднестатистические в группе здоровых лиц.
3. При проведении КОП у половины больных с СДСТ выявлено нарушение адаптивной реакции на ортостаз в виде ортостатической гипотензии с ощущением слабости и головокружением непосредственно после вставания и отсроченного времени восстановления исходного уровня АД.

(рекомендации для врачей). // Кардиология. - 1997; 6: 96-104.

7. Донская А.А. Гемодинамика и показатели углеводного обмена у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией: Автореф... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1997.
8. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. / М., 1997.
9. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. / С-Пб. «Со-тис», 1995.
10. Оганов Р.Г., Котовская Е.С., Гемонов В.В. и соавт. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. - 1994; 10: 22-27.

Abstract

The study is focused on the estimation of daily BP profiles in young patients with the syndrome of connective tissue dysplasia. A considerable party of them shows a strong evidence of altered balance between pressoric and depressoric mechanisms of BP regulation. We have verified two kinds of cardiovascular reactions in connective tissue dysplasia. Half of those examined, according to the postural test, exhibit altered adaptive potential.

Поступила 12/04-2000

* * *

РЕГРЕССИЯ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Лещинский Л.А., Гольдина Е.Г., Логачева И.В., Валеева Р.М., Максимов Н.И.

Ижевская государственная медицинская академия

Резюме

В настоящем исследовании представлен опыт комплексного лечения эналаприлом в сочетании с α -токоферолом и эндоваскулярным лазерным облучением крови 86 больных АГ с гипертрофией миокарда левого желудочка. Установлено, что проводимая в течение года комплексная терапия способствует максимально полной и ранее наступающей регрессии миокарда левого желудочка в сравнении с монотерапией эналаприлом.

Ключевые слова: регрессия гипертрофии миокарда, эналаприл, α -токоферол, эндоваскулярное лазерное облучение крови

Проблема обратного развития гипертрофии миокарда является одной из актуальных в современной кардиологии. Активно изучаются механические, эндокринные, паракринные и аутокринные механизмы гипертрофических изменений миокарда [2-7, 11]. Вместе с тем, эффективность и прогностическая значимость фармакологической коррекции этого состояния у больных артериальной гипертензией (АГ) изучены недостаточно полно и касаются, в основном, применения в режиме монотерапии препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента - ИАПФ [10, 12]. В литературе практически не представлены исследования, посвященные изучению влияния комплексной антигипертензивной терапии на процессы регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с АГ.

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности длительной (сроком до года) фармакологической коррекции гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с АГ эналаприлом в сочетании с α -токоферолом и эндоваскулярным лазерным облучением крови (ЭВЛОК).

Материалы и методы

С помощью ультразвукового исследования сердца у 86 (38%) из 227 мужчин, больных АГ II стадии, была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). При этом мягкая АГ имела место у 4 больных, умеренная - у 26 больных и тяжелая - у 56 пациентов. Средний возраст больных составил 47,3 года. В исследование не включали пациентов с манифестированными проявлениями ишемической болезни сердца, атеросклерозом сосудов головного мозга и нижних конечностей. Первую группу составили 35 больных АГ II стадии, получавших эналаприл в индивидуальной суточной дозе 5-20 мг в течение 12 месяцев в сочетании с курсовым приемом α -токоферола в суточной дозе 600 мг в течение 30 дней и ЭВЛОК (6 сеансов, время экспозиции 30 минут) на 1-м, 6-м и 12-м месяцах лечения. Во вторую группу включен 31 больной АГ, принимавший эналаприл в индивидуальной суточной дозе от 10 до 20 мг в течение года. Третью (контрольную) группу составили 20 больных АГ, лечившихся нерегулярно и не получавших, таким образом, систематической антигипертензивной терапии в течение 12 месяцев.

Наряду с клиническим наблюдением, включавшим ди-

намику жалоб, частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), признаков недостаточности кровообращения, у пациентов проводились: суточный электрокардиографический мониторинг (СЭМ), велоэргометрическая проба (ВЭМП), интегральная реография тела (ИРГТ) с расчетом сердечного индекса (СИ) и удельного периферического сопротивления (УПС), ультразвуковое исследование сердца с оценкой показателей гемодинамики (фракции выброса - ФВ, конечного систолического объема - КСО, конечного диастолического объема - КДО и ударного объема - УО), а также признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) - толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [9]. Критерием эффективности лечения считали стойкую стабилизацию АД до 140/90 мм рт.ст.

Результаты исследования

Исходные данные изучаемых клинических показателей, параметров гемодинамики и функциональной способности миокарда у больных АГ по группам представлены в таблице. По истечении 3 месяцев оценка клинических результатов свидетельствовала о преимуществе трехкомпонентной антигипертензивной терапии. Так, уровень АД в 1-й группе был стабилизирован у 53 % больных, во 2-й группе - у 37 % больных, в контроле - у 28 %. Применение эналаприла, α -токоферола и ЭВЛОК сопровождалось достоверным снижением уровня УПС, по сравнению с результатами во 2-й и 3-й группах (табл.). На фоне стабилизации АД и нормализации УПС отмечено достоверное возрастание толерантности к физическим нагрузкам (по данным ВЭМП) у 58 % больных АГ при применении трехкомпонентного лечения и у 49 % больных - при монотерапии эналаприлом. По данным СЭМ констатировано достоверное уменьшение эпизодов ишемии и числа экстрасистол. Существенного изменения толерантности к физическим нагрузкам в 3-й группе не зарегистрировано.

Оценка показателей Эхо-КГ после 3 месяцев терапии свидетельствовала о достоверном изменении КДО и КСО в 1-й группе, соответственно, у 84 и 62% больных, а также у 81 и 56% пациентов во 2-й группе, что

Таблица

Динамика клинико - инструментальных данных у больных АГ

Группа	Этап лечения	ЧСС уд/мин	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	СИ, л/мин/м ²	УПС, дин/схсм-5хм ²	УО, мл	ФВ, %	КСО, мл	КДО, мл	ММЛЖ, г
1 (n=35)	исходно	72,4±5,9	198,4±9,8	110,2±5,7	2,2±0,4	3311±64	64,3±3,2	64,8±0,13	54,6±1,3	160,5±1,1	301,7±7,9
	через 3 месяца	71,3±6,1	151,4±12,2*	89,4±4,6*	2,5±0,4	2317±42*	68,4±3,1	66,4±0,8*	51,5±0,8	155,2±0,6*	274,5±5,3*
	через 6 месяцев	70,8±2,3	147,8±14,3*	87,7±5,9*	2,7±0,4	2019±27*	71,3±1,9*	67,2±0,8*	50,5±0,7*	152,4±1,1*	261,2±6,2*
	через 12 месяцев	64,3±6,9	137,1±11,2*	81,3±3,7*	2,8±0,6	1856±72*	74,5±1,7*	67,9±0,6*	49,4±1,2*	146,1±1,4*	239,1±2,4*
2 (n=31)	исходно	76,3±2,9	169,2±10,3	94,7±5,1	2,7±0,6	3070±198	84,2±2,4	65,1±0,32	51,3±1,3	138,1±2,1	238,8±2,9
	через 3 месяца	74,1±4,7	164,1±10,2	87,3±4,3	2,8±0,5	2388±167	85,1±3,5	66,1±0,59	50,2±1,2	135,2±1,2	229,1±5,7
	через 6 месяцев	72,3±5,1	145,1±5,3*	82,1±3,2*	2,8±0,7	2101±71*	86,2±1,7	68,3±0,26*	48,8±1,4	130,1±1,2*	213,6±2,1*
	через 12 месяцев	70,1±5,7	143,4±6,1*	81,7±4,1*	2,9±0,7	1984±53*	88,1±2,9*	68,7±0,21*	46,7±1,2*	127,7±1,5*	203,5±4,1*
1 (n=20)	исходно	78,7±4,9	172,1±5,3	95,9±4,2	2,7±0,5	2217±101	79,9±2,7	65,9±0,4	50,2±2,1	141,9±1,7	237,8±7,2
	через 3 месяца	81,4±7,4	178,1±10,2	97,1±5,8	2,5±0,9	2501±57	78,1±3,9	65,2±0,3	52,8±3,5	143,1±0,8	239,3±6,4
	через 6 месяцев	84,9±6,2	184,1±7,6	104,2±4,2*	2,4±0,5	2907±69*	71,4±2,3	64,9±0,7	54,8±2,9	147,2±0,4*	247,4±2,7
	через 12 месяцев	85,2±5,6	189,4±6,1*	107,2±3,9**	2,3±0,7	3112±32*	71,2±1,4*	64,2±0,3*	57,8±1,3*	151,8±4,8*	252,6±4,7*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$, ЧСС - частота сердечных сокращений, САД и ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление, СИ - сердечный индекс, УПС - удельное периферическое сопротивление, УО - ударный объем, ФВ - фракция выброса, КСО и КДО - конечный систолический и диастолический объем, ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

сопровождалось увеличением ФВ, а в ряде наблюдений - уменьшением ММЛЖ (табл. 1).

После 6 месяцев наблюдения стабилизация артериального давления наблюдалась у 68,6 % пациентов в 1-й группе. Достоверно увеличилось число больных, имеющих нормальные значения АД во второй группе (54,8%). В контроле число больных с нормальными цифрами АД составило 14%. Сохранялась тенденция позитивных изменений структурно-функциональных показателей левого желудочка в 1-й и 2-й группах, по сравнению с контролем.

По истечении года достаточный антигипертензивный эффект наблюдался у 68,6 % больных, получавших комплексную терапию и у 61,2 % больных, принимавших эналаприл. Нормализацию КДО и КСО левого желудочка выявили на фоне применения комплексной антигипертензивной терапии у 94 % больных АГ, на фоне монотерапии эналаприлом - у 84 % пациентов. Уменьшение ММЛЖ и толщины стенки миокарда левого желудочка выявлено, соответственно, у 67 и у 55 % больных АГ. Следует отметить, что в течение года наблюдали уменьшение ММЛЖ в 1-й группе на 21 %, во 2-й группе - на 14 %. Подробный анализ результатов позволил выявить прямую корреляцию между уровнем САД, ДАД и ММЛЖ ($r=0,42$ и $r=0,31$; $p < 0,05$).

Отметим, что у больных, не получавших систематического лечения (третья группа) к 12 месяцу наблюдения констатируется достоверное увеличение уровня АД, по сравнению с исходными данными. У 7 (35%) пациентов из этой группы по истечении года наблюдали достоверное увеличение ММЛЖ.

Обсуждение

Согласно данным проведенного исследования, применение длительной (в течение года) антигипертензивной

терапии способствовало восстановлению структурно-функциональных возможностей миокарда у 67% больных АГ. Степень уменьшения ММЛЖ за период годового наблюдения при монотерапии составила 14 % и была сопоставима с результатами, представленными в литературе [13]. При комплексном лечении отмечено достоверно более значимое снижение ММЛЖ (21 %).

Было установлено, что комплексная терапия способствовала регрессии ГМЛЖ не только по показателю КСО и КДО (94% больных АГ), но и по толщине стенок левого желудочка (67%). Этот факт особенно важен, поскольку увеличение толщины стенки левого желудочка рассматривается в настоящее время как один из наиболее вероятных факторов риска смерти у больных АГ [8, 13].

При отсутствии систематической антигипертензивной терапии (3-я группа) достоверное изменение уровня АД, УПС наблюдали лишь к 6 месяцу исследования. Вместе с тем, в течение года наблюдалось достоверное увеличение объемов левого желудочка и рост ММЛЖ у 75 % больных.

Таким образом, монотерапия, даже столь эффективными антигипертензивными средствами, как ИАПФ, у большинства больных АГ недостаточна - необходима комплексная терапия, с применением антиоксидантов и физиотерапевтических методов.

Выводы

1. Анализ ряда клинических и инструментальных параметров выявил возможность обратного развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ на фоне длительной комплексной антигипертензивной терапии эналаприлом, α -токоферолом и ЭВЛОК.
2. Достоверно значимое уменьшение признаков гипертрофии миокарда левого желудочка наблюдалось после 3 месяцев лечения и сопровождалось уменьшени-

ем недостаточности кровообращения, эпизодов ишемии миокарда.

3. Установлено, что длительная (сроком до года) комплексная антигипертензивная терапия способство-

вала регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка за счет уменьшения одного из факторов риска смерти у больных АГ - толщины миокарда левого желудочка.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1996. - №4, С. 15 - 22.
2. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицин В.Е. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Кардиология. - 1997. - №2, С.4 - 9.
3. Орлов В.А., Семеновский М.Л., Орлова Л.А. Влияние годичной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и каптоприлом на морфо-функциональное состояние левого желудочка и качество жизни у больных в отдаленные сроки после операции протезирования митрального клапана // Кардиология. - 1997. — №2, С. 16-21.
4. Фроля В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н. и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда // Кардиология. - 1997. - №2, С. 10-15.
5. Эрина Е.В., Бахшалиев А.Б. Особенности клинического течения и динамики эхокардиологических показателей у больных гипертонической болезнью за 3-5 летний период наблюдения. // Терапевтический архив. - 1982. - Т. 15. - №5, С. 66-71.
6. Яновский Г.В., Стаднюк Л.А., Высоцкая Ж.М. и др. Диасто-
- лическое наполнение левого желудочка в зависимости от его гипертрофии у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1992. - Т. 32. - №3, С. 17 - 19.
7. Anversa P., Loud A.V., Levicky V. et al. Left ventricular failure induced by myocardial infarction: Myocyte hypertrophy // Am. J. Physiol. - 1985. - Vol. 248. - P. 876 - 882.
8. Dahlof B. // J.Am.Hypertension. - 1992. - Vol. 5. - P. 92 - 100.
9. Devereux R., Alonso D., Lutas E. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Ibid. - 1986. - Vol. 57. - P. 450-458.
10. Ganau A., Devereux R., Roman M. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J.Am.Coil.Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.
11. Grossman W., Lorell B. Hemodynamic aspects of left ventricular remodeling after myocardial infarction // Circulation. - 1993. - Vol. 87. - P. 28 - 30.
12. Koren M.J., Devereux R., Casale P. et al. Relation of left ventricular hypertrophy mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol. 114. - P. 345 - 352.
13. Sheridan D. I. // Am. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 77. - P. 17 - 19.

Abstract

We herewith present our experience of complex treatment with enalapril combined with ̢-tocopherol and endovascular laser blood radiation in 86 hypertensive patients with LVH. We have established complex therapy for a year to promote complete and earlier beginning LVH regression compared to monotherapy with enalapril.

Keywords: myocardial hypertrophy regression, enalapril, ̢-tocopherol, endovascular laser blood radiation.

Поступила 26/11-1999

* * *

ИЗМЕНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ТЕЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ГОДА

Барбараи Н.А., Лазик Н.И., Шапошникова В.И., Чичиленко М.В., Барбараи С.Л., Косягин Д.Н., Барбараи О.Л.

Кафедра внутренних болезней с курсом клинической иммунологии и кафедра нормальной физиологии Кемеровской государственной медицинской академии

Улучшению здравоохранения будет способствовать регулярное мониторингирование... Тогда решения будут основываться на надежной оценке, а не на «моментальных снимках».

Ф. Халберг, президент международного общества биоритмологов

Резюме

Для выявления влияния на клинические, лабораторные и физиологические показатели индивидуально-годового цикла (ИГЦ), длящегося от одного дня рождения человека до другого, проведен анализ историй болезни 330 мужчин с острой коронарной патологией, а также проведено обследование 146 мужчин с ИБС, поступивших в стационар для аорто-коронарного шунтирования. В течение года в различные сезоны четырехкратно обследовано также 35 практически здоровых юношей.

Выяснилось, что число больных, у которых инфаркт миокарда (ИМ) развился в XII месяце ИГЦ, достоверно превышало аналогичные показатели IV-VI месяцев и было почти вдвое больше по сравнению с числом ИМ в VI месяце. Тяжесть ИМ, развивавшегося в XII и I месяцы ИГЦ, превосходила таковую при ИМ, развившемся в другие периоды ИГЦ. В IV триместре ИГЦ (X-XII месяцы) у больных выявлялось сравнительно низкое число Т-лимфоцитов, наиболее высокий уровень концентрации кортизола в слюне, в III и IV триместрах - Т-супрессоров; в IV триместре у больных ИБС значительно меньше, чем в I триместре, была концентрация в крови тироксина, трийодтиронина и кортизола. Прогностически более благоприятными были показатели крови во II триместре ИГЦ.

У здоровых юношей IV триместр ИГЦ отличался напряжением механизмов адаптации: повышением личностной тревожности (индекс напряжения регуляторных систем рассчитывался при математическом анализе ритма сердца), учащением выявления гипертонии, снижением параметров физической работоспособности, иммунитета. Более благоприятными были показатели II триместра ИГЦ.

Приведенные данные позволили прийти к выводу об универсальности индивидуально-годовых изменений адаптивных параметров сердечно-сосудистой и эндокринной систем, что имеет большое значение для профилактической кардиологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сезонная адаптация, сердечно-сосудистая система

Смена сезонов года закономерно вызывает у жителей различных широт адаптивные перестройки организма и его сердечно-сосудистой системы. Так, у здорового населения европейского севера России зимой увеличивается минутный объем кровообращения, сокращается длительность произвольной задержки дыхания и дольше восстанавливается после физической нагрузки частота сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с показателями летнего периода года [10]. У здоровых жителей Бельгии зимой возрастает число тромбоцитов и концентрация фибриногена [21]. У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в январе-марте в 1,7 раз чаще, чем в августе - сентябре, развиваются кардиальные гипертонические кризы [1], зимой значительно учащаются тромбозы коронарных и мозговых сосудов, возрастает число эмболических инсультов [17, 21]. В январе вдвое, по сравнению с показателями июля, увеличивается число случаев инфаркта миокарда [24], что объясняют ростом активности симпатической нервной системы, числа тромбоцитов и концентрации фибриногена в плазме крови.

Вместе с тем, в последние десятилетия повышается интерес к другому рода годичным циклам, периоды которых длятся от одного до следующего дней рождения человека [11, 12]. Установлено, в частности, что в XII месяце индивидуального года (при отсчете от дня рождения) на 70% возрастает число летальных исходов инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению со средними показателями I-XI месяцев [11]. Ранее нами было показано [4, 7], что при аорто-коронарном шунтировании (АКШ), проводимом у больных ИБС в XII, I и II месяцы индивидуального годичного цикла (ИГЦ), значительно повышается риск развития опасных аритмий и других коронарогенных осложнений.

Однако, влияние различных периодов ИГЦ на развитие у больных ИБС нестабильной стенокардии (НС) и ИМ до последнего времени оставалось не изучено. Неясно и влияние ИГЦ на адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц. Это послужило поводом для проведения настоящего исследования. Целью его было выявление возможности изменений в течение ИГЦ устойчивости сердечно-сосудистой системы у больных ИБС и здоровых лиц того же пола.

Материал и методы

На первом этапе работы был проведен анализ индивидуально-годовых изменений клинических и лабораторных показателей у больных ИБС. С этой целью, во-первых, были проанализированы истории болезни 330 мужчин в возрасте $46,8 \pm 1,4$ года с острым ИМ и НС, госпитализированных в разные периоды их ИГЦ в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН. Во-вторых, было обследовано 146 мужчин с ИБС и стенокардией в возрасте $51,5 \pm 0,78$ года, поступивших в отделение кардиохирургии того же центра для оперативного лечения стенозирующего коронароатеросклероза.

Для диагностики были использованы велоэргометрия, мониторирование ЭКГ, чреспищеводная электростимуляция сердца, эхокардиография и коронароангиография. В плазме крови радиоиммунным методом определяли концентрацию гормонов на базе ЦНИЛ Кемеровской медицинской академии и радиоизотопной лаборатории кардиологического центра Томского НЦ СО РАМН. Показатели клеточного иммунитета выявляли с помощью оценки популяций моноклональных антител [6] на базе Кемеровского иммунологического центра.

С момента поступления в стационар больным назначали традиционную коронароактивную терапию.

На втором этапе работы четыре раза в различные сезоны года были обследованы 44 практически здоровых студента мужского пола, жителей города Кемерово, в возрасте 17-20 лет. У испытуемых с помощью опросников оценивали личностную тревожность по Дж. Тейлору [8], проводили в покое математический анализ ритма сердца с расчетом индекса напряжения (ИН) регуляторных систем [3]. Кроме того, оценивали прирост ЧСС и АД при проведении психоэмоциональной пробы «Математический счет» [5], а также рассчитывали по величинам АД, динамометрическому индексу, жизненной емкости легких и изменениям ЧСС при физической нагрузке потенциал физического здоровья и работоспособности (ПЗР) по Г.Л. Апанасенко [2]; в слюне определяли концентрацию иммуноглобулина А (ИГА) и кортизола радиоиммунным методом.

На основании данных о календарных днях рождения испытуемых, определяли порядковый номер месяца ИГЦ, с которым совпадало обследование. При этом индивидуальный год (ИГ) делили на «триместры» - соответственно, первый - (I-III месяцы от дня рождения), второй - (IV- VI месяцы), третий - (VII- IX месяцы), четвертый - (X- XII месяцы).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере IBM «Pentium» с расчетом критерия Стьюдента по программе «Statgraf».

Результаты и обсуждение

Выяснилось, что частота развития ИМ и НС в XII месяце ИГЦ, достоверно превышала те же показатели, характерные для IV- VI и VIII месяцев (рис. 1), почти вдвое превосходя частоту развития ИМ и НС в VI месяце.

Тяжесть ИМ, развившегося у больных в XII и I месяцы ИГЦ, также превосходила таковую при развитии ИМ в другие периоды ИГЦ. Так, 46% летальных исходов, 80% слу-

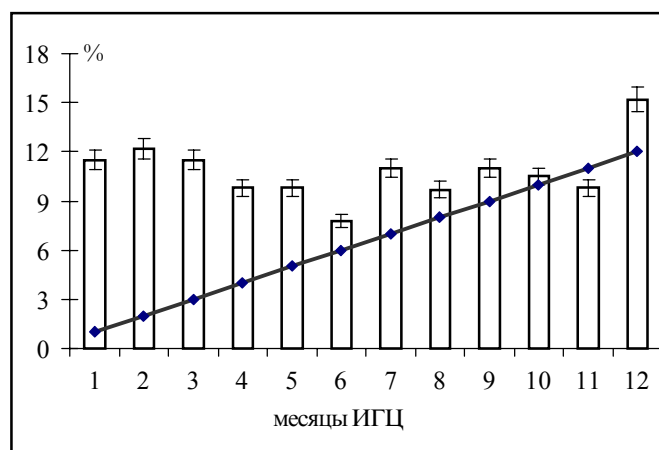


Рис. 1. Частота (в %) возникновения инфарктов миокарда в различные месяцы ИГЦ

чаев НК по левожелудочковому типу и 35% злокачественных нарушений ритма сердца были выявлены у больных, у которых ИМ развился в XI-XII-I месяцы ИГЦ (рис. 2).

Анализ показателей липидного спектра при развитии ИМ у больных в разные периоды ИГЦ не позволил выявить существенных и достоверных его различий.

Количество общих Т-лимфоцитов крови (СД-3) было максимальным у больных, госпитализированных во II триместре ИГЦ и было выше ($p < 0,05$) показателей IV триместра (табл. 1). Наиболее низкий уровень Т-супрессоров выявлен у больных во II триместре ИГЦ. Таким образом, в целом наиболее благоприятным для развития клеточных иммунных реакций у больных ИБС является II триместр ИГ.

При оценке гормонального профиля плазмы крови выяснилось, что у больных, поступивших в клинику в первом триместре ИГЦ, уровень инсулина, кортизола, трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), а у поступивших во втором триместре - кортизола и Т4 - был достоверно выше, чем у больных, поступивших в IV триместре ИГ. Этот триместр отличался самыми низкими кон-

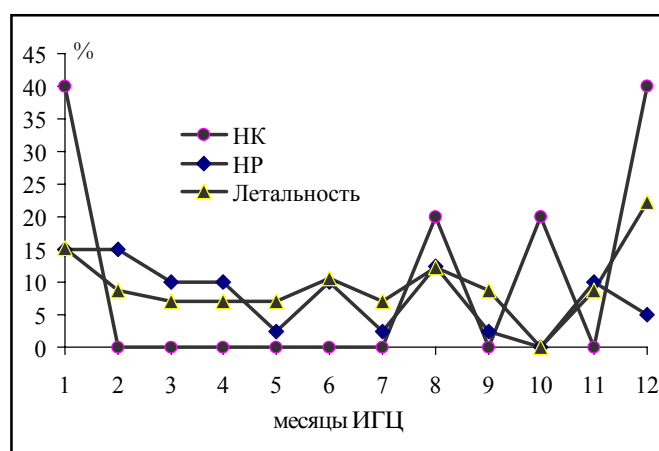


Рис. 2. Частота развития осложнений инфаркта миокарда в зависимости от месяца ИГЦ

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета
(% от общего числа лимфоцитов) у больных ИБС
в зависимости от триместров (I-IV) ИГЦ

Виды лимфоцитов	I n=18	II n=17	III n=19	IV n=21	p (I-IV)
CD-3	68,7±1,4	72,2±2,0	67,4±0,9	67,4±0,9	II-IV<0,05
CD-19	12,0±0,9	11,4±1,1	14,4±1,8	11,8±0,4	>0,05
CD-4	41,1±1,5	50,7±2,4	45,7±0,8	42,8±0,8	II-IV<0,01
CD-8	23,3±1,1	26,1±0,7	21,5±1,2	22,0±0,3	II-III<0,01 II-IV<0,01
CD-16	14,7±2,0	12,0±1,7	13,1±1,3	16,6±0,9	IV-II<0,01
ИРИ	1,9±0,1	2,2±0,2	2,2±0,1	1,9±0,1	>0,05

Примечание: CD-3 - общие Т-лимфоциты; CD-19 - общие В-лимфоциты; CD-4 - Т-хелперы; CD-8 - Т-супрессоры; CD-16 - натуральные киллеры (NK - клетки); ИРИ - индекс регуляции иммунитета (соотношение CD-4/CD-8).

центрациями в плазме крови ТЗ, Т4, кортизола и соотношением кортизол/инсулин, по сравнению с показателями других триместров. При трактовке этих данных следует учесть, что снижение концентрации кортизола может развиваться у человека в состоянии хронического стресса, связанного с участием в военных действиях, с неизлечимой болезнью, потерей близких людей [22]. С другой стороны, течение острого ИМ более благоприятно при умеренном повышении в крови концентрации кортизола и одновременном снижении инсулина. Эти изменения носят адаптивный характер [13].

Отсутствие такой направленности гормональных сдвигов у больных ИМ в IV триместре ИГЦ может свидетельствовать о снижении реактивности гипоталамо-гипофизарной системы. Нами показано [7], что перед АКШ, проводимой в IV триместре ИГЦ, у больных в еще большей степени снижаются уровни ТЗ, Т4, их соотношение и отмечается наиболее низкий, по сравнению с параметрами других триместров, уровень пролактина и кортизола, что может свидетельствовать об истощении в этот период индивидуального года стресс-реализующих механизмов. Операция АКШ, проводимая в IV триместре, давала наибольшее число осложнений.

Второй же триместр ИГЦ оказался наиболее благоприятным в отношении изменений неспецифической резистентности организма, о чем свидетельствуют приведенные выше показатели клеточного иммунитета и гормональных функций. Этому соответствуют и ранее полученные нами данные [7] о наиболее оптимальных исходах АКШ в этот период ИГЦ.

Проведенная на втором этапе работы обследование практически здоровых лиц позволило получить следующие результаты (табл. 2). Наибольший уровень личностной тревожности, отражающей склонность к психоэмоциональному стрессу [14], отмечался у юношей в IV триместре ИГЦ. В этот же период в условиях покоя выявлялось наибольшее количество (45,5 %) испытуемых

с повышенным АД. Это число было наименьшим во II триместре ИГЦ, чему соответствовала и самая низкая величина индекса Кедро, т. е. наибольшая (по сравнению с другими триместрами) степень преобладания парасимпатических влияний на сердце.

Приведенным данным в целом соответствовали и годичные изменения ИМ: относительно постоянный в I-III триместры, он более, чем на 20%, увеличивался в IV триместре ИГ. Примерно так же менялась в разные триместры ИГЦ концентрация в слюне кортизола, которая отражает его уровень в плазме крови. Наибольшим этот показатель был в IV триместре и в среднем на 20 % превышал параметры I триместра. Это свидетельствует о повышении «физиологической стоимости» покоя и, следовательно, снижении адаптивных резервов сердечно-сосудистой системы организма в целом [3]. Соответственно, показатель физического здоровья (ПЗР) и уровень ИГА в слюне были самыми низкими в IV триместре и достоверно отличались от параметров других триместров.

Увеличение ЧСС во время пробы «математический счет», как известно, имитирующей состояние психоэмоционального напряжения [18], в IV триместре происходило в меньшей степени, чем в I и III триместры. Систолическое АД максимально возрастало при этом во II триместре и в наименьшей степени - в IV триместре. Эти, на первый взгляд, неожиданные результаты, очевидно, связаны с исходным состоянием параметров. В соответствии с эмпирико-статистическим правилом S. Wilder [25], стандартный стимул, обычно вызывающий увеличение параметра, дает тем меньший эффект, чем больше исходная величина данного параметра.

Таким образом, как и у больных с АКШ, у здоровых лиц мужского пола наименее благоприятными для организма, в частности, для сердечно-сосудистой системы,

Таблица 2

Изменения адаптивных показателей
здоровых лиц в течение индивидуального года

Триместры	1	2	3	4
Личностная тревожность, (баллы, M±m)	14,6±4,9	15,5±5,5	16,3±5,4	17,1*±1,2
% лиц с повышенным в покое АД	14,3	7,3	25,0	45,5*±1,2,3
ИН (условные единицы) M±m	128,1±51,6	126,5±53,7	127,6±50,2	155,4*±1,2,3±65,8
Индекс Кедро (условные единицы) M±m	-7,0±2,2	-11,1*±1,3,4±1,9	-4,5±1,7	-6,8±1,4
% повышения при психоэмоциональной пробе:				
ЧСС (M±m)	25±14	20±14	23±14	17*±1,3±9
САД (M±m)	6,5±2,4	7,6*±1,3,4±2,8	6,1±2,1	5,7*±1,2±1,5
Концентрация в слюне кортизола, (ммоль/л, M±m)	51,6*±1,7,6	54,7*±1,6,5	58,8±19,5	63,6*±1,2±22,1
ИГА слюны, (мкг/мл, M±m)	64,3*±9,0	76,6*±1,4±14,0	73,7*±1,3,2	57,3*±2,3±10,7
Потенциал здоровья и работоспособности, (баллы, M±m)	8,4±3,0	8,9±3,1	9,0±3,2	7,8*±2,3±3,0

Примечание: знаком * отмечены показатели, достоверно отличающиеся при p<0,05-0,01 от показателей других триместров, номера которых указаны в верхнем регистре

являются последние месяцы, т. е. IV триместр ИГ. Наибольшие резервы сердечно-сосудистой системы выявляются во II триместре.

Более молодой возраст здоровых испытуемых, по сравнению с возрастом больных ИБС, затрудняет обобщение полученных фактов и делает необходимым дальнейшие исследования, проводимые на здоровых лицах более старшего возраста. Вместе с тем, данные, полученные на однородном контингенте здоровых испытуемых (общий род занятий, постоянное проживание в одной и той же местности, повторные периодические обследования одних и тех же лиц на протяжении года) делают полученные результаты ценными для анализа.

Природа индивидуально-годовых изменений устойчивости организма связана, очевидно, с закономерным развивающимся стрессом, который начинается у всех млекопитающих животных, в том числе человека, за несколько недель до рождения, достигает пика во время рождения и постепенно исчезает в первые месяцы постнатального периода [15, 19, 20], выполняя адаптивную роль [23]. Этот стресс обеспечивает организму на ранних этапах онтогенеза возможность противостоять гипоксии («гора Эверест» в матке [19]), а после родов адаптироваться к новым условиям существования. Очевидно, в последующие годы жизни регулярное (повторное) действие на организм природных сезонных факторов, совпадающих во времени с пренатальным и ранним постнатальным периодами жизни индивидуума, вызывает, по механизму импринтинга (ранней памяти), явления, аналогичные стрессу при рождении.

Механизмы развития этих циклических изменений на поздних этапах онтогенеза, однако, не изучены. На сегодняшний день существует лишь фактический материал, свидетельствующий о наличии ИГЦ изменений ряда важнейших параметров организма, в частности - сердечно-сосудистой системы.

Выявление сдвигов адаптивного потенциала одной и той же направленности в здоровом и больном организме в ходе ИГЦ «не отменяет» эти циклы, а, напротив, протекает в соответствии с ними. Поэтому, к выявленным в 80-е годы уходящего столетия факторам риска развития и прогрес-

сирования ИБС, число которых приблизилось к 250 [16], следует добавить и определенные «зоны риска» индивидуально-годового цикла. Это может стать одним из шагов перехода в области профилактической кардиологии «от гипотез к практике».

Выводы

1. Число больных ИБС, у которых ИМ развивается в XII месяце индивидуального годового цикла, т. е. за месяц, предшествующий дню рождения, значительно превышает показатели IV, VI, VIII и XI месяцев при отсчете от дня рождения. Тяжесть инфаркта миокарда, появившегося в течение XI, XII и I месяцев индивидуального года, достоверно и значительно превышает показатели других периодов года.
2. В последние три месяца индивидуального года у больных ИБС выявляется самое низкое, по сравнению с другими периодами года, общее число Т-лимфоцитов, в частности, Т-супрессоров, а также снижение концентрации в плазме крови кортизола и йодсодержащих гормонов щитовидной железы.
3. У здоровых юношей в течение X - XII месяцев индивидуального года заметно повышается личностная тревожность, более чем на 20% увеличивается индекс напряжения регуляторных систем, отмечается наиболее высокий уровень концентрации кортизола в слюне, растет частота выявления гипертензий, снижаются показатели физической работоспособности и иммунитета.
4. Наиболее благоприятные клинико-лабораторные показатели больных ИБС и физиологические параметры сердечно-сосудистой системы здоровых лиц выявляются во втором триместре (в течение IV-VI месяцев) индивидуально-годового цикла.
5. Сопоставление направленности изменений в различные периоды индивидуального года устойчивости сердечно-сосудистой системы у больных ИБС и здоровых лиц позволяет считать индивидуально-годовой цикл таких изменений универсальным для здорового и больного организма тем, что делает необходимым использование этой закономерности в профилактической кардиологии.

Литература

1. Агулова Л.П., Наумова А.Г., Стукс И.Ю., Цыплухин К.А. // Кардиология - 1995. - №12 - С. 78-79.
2. Апанасенко Г.Л. // Гигиена и санитария. - 1988. - №6 - С. 55-58.
3. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. / М.: Медицина, 1979. - 295 с.
4. Барбараш О.Л., Берген Е.В., Шаболина Л.В. и др. / Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 1996. - №2. - С. 38-43.
5. Киселев В.И., Куликов В.Г., Курасов В.Н. и др. Основы валеологии (учебное пособие). / Барнаул, 1989. - 76 с.
6. Коростелев А.А., Южалина Ю.В., Гольдшмидт Н.А. Лабораторные методы исследования иммунного статуса. // Кемерово, 1995. - 13 с.
7. Лазик Н.И. Биоритмологический подход к прогнозированию результатов аорто-коронарного шунтирования. Диссертация ... канд. мед. наук. - Томск, 1998. - 140 с.
8. Маришук В.Л., Блудов Ю.М., Плактиенко В.А. и др. Методики психодиагностики в спорте. / М.: Медицина, 1984. - 212 с.
9. Оганов Р.Г. // Кардиология - 1999 - №2. - С. 4-10.
10. Солонин Ю.Г. // Физиология человека. - 1995. - №6. - С. 70-75.
11. Шапошникова В.И. Рефераты докладов Всесоюзного симпозиума «Циркадные ритмы человека и животных» / ИЛЖ: Фрунзе, 1975. - С. 60-62.
12. Шапошникова В.И. Сознание и физическая реальность. // 1998. - №1. - С. 59-64.
13. Якобсон Г.С., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. // Патол. физиол. и эксперим. тер. - 1994. - №4. - С. 59-64.
14. Cummins R. // Behav. Med. - 1990. - V.16. - №4. - P.161-164.
15. Grino M., Paulmyer-Lacroix O., Anglade G. et al. // Ann. N.-Y. Acad. Sci. - V.771. - P. 339-354.
16. Hopkins P.N., Williams R.R. / Atherosclerosis - 1981. - V.40. - P. 1-52.

17. Kelly-Hayes M., Woll P.A., Kase C.S. et al. // Stroke. - 1995. - V.26. - P.1343-1347.
18. Kirschbaum C., Prussner I.C., Stone A.A. et al. // Psychosom. Med. - 1995. - V. 57. - P.468-474.
19. Lagercrantz H. The Newborn Infant. One Brain for Life. / Ed. C.A. Tissen & A.Stewart. - Paris: JNSERM. - 1994. - P. 57-66
20. Lagercrantz H., Slotkin T. // Sc. Amer.-1986. - V.254.- P. 100-107.
21. Maes M., Scharpe S., Cooreman W. et al. // Q. Rev.Biol. - 1995. - V. 70- №2.- P. 141-164.
22. Ockenfels O.S., Porter L., Smyth J. et al. // Psychosom. Med. - 1995. - V.57.- P.430-467.
23. Padbury I.F., Agato Y., Ludloui I. et al. // J.Clin. Invest. - 1987. - V.80.- P. 1096-1103.
24. Spencer F.A., Goldbery P.I., Becker R.S., Gore I.M. // J. Am. Coll. Cardiol. -1998.- V.31.- P.1226-1233.
25. Wilder J. Stimulus and response. The Law of Initial Value. / Bristol: J. Wright and Sons. - 1967. - 352 p.

Abstract

To determine the influence of an individual year cycle (IYC) lasting from one birthday to another, on the clinical, laboratory and physiological values, we have studied case histories of 330 men with acute coronary pathology and also examined 146 men with Coronary Heart Disease admitted for CABG. 35 almost healthy young men were also examined during a year in different seasons.

We have found out that the number of patients developing MI in the XII month of the IYC, was reliably higher than the value for IV-VI months and almost twice as high as the number for the VI month. The severity of MI developing in the XII and I months of the IYC surpassed such in MI developing in other periods of the IYC. In the IV trimester of the IYC (X-XII months) the patients showed a relatively low number of T-cells, the highest cortisol concentration in the saliva, in the III and IV months – T-suppressors; in the IV trimester coronary patients showed much less thyroxin, tri-iodothyronin and cortisol than in the I trimester. Blood values in the II trimester of the IYC were consistent with a better prognosis.

Healthy young men showed stressed adaptation mechanisms in the IV trimester of the IYC: increased personal alertness (the index of regulatory systems stressing was calculated from a mathematical analysis of heart rate), higher incidence of hypertension, decreased ability to work and immunity. The values in the II trimester were more favorable.

The data enable us to draw a conclusion about the universal nature of IYC changes of adaptive parameters of cardiovascular and endocrine systems, which is crucial for preventive cardiology.

Keywords: Coronary Heart Disease, season adaptation, cardiovascular system.

Поступила 24/10-2000

* * *

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ковалева Л.И., Горенков Р.В., Любченко П.Н.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Резюме

С целью изучения реакций сердечно-сосудистой системы на дозированную нагрузку обследовано 55 больных вибрационной болезнью II стадии (умеренно выраженная форма) с помощью велоэргометрической пробы. Выявлена высокая толерантность к физической нагрузке, в том числе и у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что, по-видимому, связано с профессиональной адаптацией рабочих к тяжелому физическому труду. В данной выборке выявлена тенденция к гипотонической реакции на физическую нагрузку, и к неустойчивости сосудистого тонуса, наблюдавшиеся у 83,6% обследованных. У больных вибрационной болезнью с сопутствующей гипертонической болезнью отмечалась парадоксальная реакция в виде отсутствия характерного повышения диастолического артериального давления в ответ на возрастающую физическую нагрузку. У больных с сопутствующим диагнозом ИБС выявлены признаки отсроченной ишемии миокарда после прекращения нагрузки.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, коронарный атеросклероз, гемодинамика, велоэргометрия.

Наиболее характерным симптомом вибрационной болезни являются нейрососудистые нарушения верхних конечностей, проявляющиеся, чаще всего, в виде акроспазмов.

В патогенезе вибрационной болезни, наряду с первичными механическими повреждающими факторами, важную роль играют вторичные сложные рефлекторные и нейрогормональные реакции. Наиболее тяжело страдают системы, регулирующие сосудистый тонус, поэтому поражение сосудистой системы не ограничивается нарушениями кровообращения в пальцах рук, а охватывает все уровни сердечно-сосудистой системы [4,5]. В литературе имеется много сведений о состоянии центральной гемодинамики у больных вибрационной болезнью [1, 15,18].

Однако, несмотря на многочисленные данные о состоянии сердечно-сосудистой системы, полученные в различных исследованиях, остается еще ряд нерешенных вопросов. В частности, нет единого мнения по вопросу о направленности изменений артериального давления при вибрационной болезни или о возможном коронарном риске при воздействии вибрации [27, 28].

Данные об упругом напряжении сосудов крупного калибра у больных вибрационной болезнью, вызванной вибрацией 30-90 Гц, получены А.А. Пенкновичем [22]. Автор пришел к выводу о снижении тонуса сосудов мышечного типа, сочетавшимся, при выраженном заболевании, со сниженным периферическим сопротивлением. А.М. Рашевская с соавт. [25] при обследовании 201 рабочего, контактирующего с локальной вибрацией, не выявили значительных отклонений показателей артериального давления от нормы. И все же довольно часто - у 56 (20,8%) рабочих - измерение артериального давления в условиях производства показывало тенденцию к гипотонии (систолическое давление у этих лиц колебалось от 80 до 100 мм рт.ст.). Между тем, имеются сообщения об увеличении частоты артериальной гипертензии среди больных вибрационной болезнью [11, 19, 23]. Выявленные разногласия могут быть обусловлены различиями в возрасте больных, климато-географических условиях, различной

по частоте и уровню вибрацией, зависящей от вида используемых материалов и инструментов.

В связи с вышеизложенным, возникает необходимость более точного и углубленного исследования сердечно-сосудистой системы у больных вибрационной болезнью. Пробы с физической нагрузкой позволяют выявить ранние признаки поражения коронарных артерий, прогнозировать развитие артериальной гипертензии, уточнить тяжесть и степень имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы, оценить состояние физической работоспособности [3, 14, 26].

Целью настоящей работы было изучение реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных вибрационной болезнью по данным велоэргометрии (ВЭМ).

Материал и методы

Обследовано 55 больных вибрационной болезнью II стадии, средний возраст которых составил $51,3 \pm 0,9$ года с большим стажем работы в контакте с локальной вибрацией (в среднем $26,4 \pm 0,9$ года). По профессиям это были obrubchiki, слесари-сборщики, клепальщики, шлифовщики и газосварщики. Кроме воздействия локальной вибрации, превышающей предельно допустимые уровни, выполняемая работа была связана со статической и динамической нагрузкой, особенно на мышцы плечевого пояса и рук, воздействием шума и пыли, уровни которых также умеренно превышали предельно допустимые нормы.

Заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 14 (25,4%) обследованных. Гипертоническая болезнь диагностирована у 9 (16,4%) человек, ишемическая болезнь сердца у 6 (10,9%). Средние показатели холестерина и триглицеридов, соответственно, были $5,4 \pm 0,15$ ммоль/л и $1,8 \pm 0,18$ ммоль/л. Увеличение уровня холестерина в крови выше 6,0 ммоль/л было у 21 (38,2%) больного, триглицеридов - у 15 (27,3%).

ВЭМ-проба проведена всем больным в полулежачем положении исследуемого на автоматизированном велоэргометре «Schiller» с записью ЭКГ в 12 общепринятых отве-

дениях. Характер нагрузки определялся как ступенчато-возрастающее непрерывное увеличение мощности нагрузки. Исследование начинали с оптимальной нагрузки мощностью 25 Вт в течение 3 минут. В последующем, при хорошей переносимости, мощность увеличивалась на 25 Вт на каждой ступени до момента прекращения пробы. Время работы на каждом этапе нагрузки - 3 минуты. Критерием прекращения ВЭМ служили ЭКГ- и клинические признаки, согласно рекомендациям ВОЗ. Проба проводилась до достижения субмаксимальных величин частоты сердечных сокращений с учетом возраста больного. С этой целью использовалась таблица Шеффера [12]

При проведении ВЭМ оценивали следующие параметры: артериальное давление, частоту сердечного ритма, «двойное произведение» (произведение систолического артериального давления в мм.рт.ст. на частоту сердечных сокращений в минуту), ЭКГ, частоту сердечных сокращений на высоте нагрузки, мощность физической нагрузки в Вт, объем выполненной работы, индекс энергетических затрат (ИЭЗ), энергозатраты по частоте сердечных сокращений по Buskirc [7], характер смещения сегмента ST и изменений зубцов T, мощность нагрузки последнего завершающего этапа в Вт (толерантность к нагрузке), тип реакции на физическую нагрузку.

Результаты и обсуждение

Исходно среднее систолическое артериальное давление у больных вибрационной болезнью было $126,2 \pm 2,2$ мм рт.ст., диастолическое - $80,2 \pm 1,2$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений - $80,2 \pm 1,2$ ударов в минуту. По данным литературы верхней границей нормы систолического и диастолического артериального давления считается 140 и 90 мм.рт.ст [2, 6], нижняя граница соответственно - для данного возраста 110 и 60 мм.рт.ст.[24]. С учетом этих показателей у 38 (69,1%) лиц, исходное артериальное давление было нормальным, у 12 (21,8%) - снижено (110/60 мм рт.ст. и ниже), у 8 (14,5%) - повышено.

При анализе ЭКГ до проведения пробы у всех больных регистрировался синусовый ритм. Нарушения ритма сердца выявлены у 13 (23,6%) больных в виде синусовой тахикардии (у 9 человек), синусовой брадикардии (у 2) и предсердной парасистолии (у 2 обследуемых). Изменения в миокарде левого желудочка обнаружены у 2 больных, у 1 из них обнаружен крупноочаговый кардиофиброз передней стенки левого желудочка после травмы грудной клетки. Признаки дисбаланса электролитов по типу гипокалиемии отмечены у 3 обследованных. У 7 пациентов был синдром ранней реполяризации желудочков.

При проведении ВЭМ-пробы на боли в сердце жаловались 4 пациента. 11 больных отмечали головные боли.

Результаты ВЭМ представлены в табл. 1.

Учащение ритма на высоте нагрузки достигло субмаксимальных величин у 52 (94,8%) больных. У 3 (5,2%) больных частота сердечных сокращений не достигло субмаксимальных величин. Из этих 3 больных у 1 больного с положительной ВЭМ-пробой при мощности нагрузки 175 Вт частота сердечных сокращений была 83 удара в минуту, что можно объяснить ишемией синоаурикуляр-

Таблица 1

Толерантность к физической нагрузке и показатели велоэргометрии у больных вибрационной болезнью

Показатели	M±m	Показатели	M±m
Мощность нагрузки, Вт	132,6±3,6	"Двойное произведение" на высоте нагрузки, усл. ед.	267,2±5,5
Объем выполненной работы, кгм/мин	6351±333	Индекс энергетических затрат, усл. ед.	4,78±0,25
ЧСС на высоте нагрузки, в минуту	142,8±2,0	Энергозатраты по ЧСС, ккал/мин.	10,3±0,3
САД на высоте нагрузки, мм.рт.ст.	186,7±3,0	Реакция на ВЭМ в %	
ДАД на высоте нагрузки, мм.рт.ст.	83,3±2,2	1. физиологическая	60
		2. промежуточная	7,2
		3. патологическая:	
		- гипертоническая	25,4
Среднединамическое АД, мм.рт.ст.	119,3±1,6	- коронарная	9,1
		- смешанная	1,8

Примечание: M±m - среднее значение и ошибка. САД- систолическое артериальное давление ДАД- диастолическое артериальное давление ЧСС- частота сердечных сокращений. ВЭМ- велоэргометрия

ного узла. У 2 других больных с частотой сердечных сокращений 102 и 82 ударов в минуту и при мощности нагрузки равной соответственно 150 и 100 Вт отсутствие увеличения частоты сердечных сокращений до субмаксимальных значений связано с функциональной несостоятельностью синусового узла. При этом синдром слабости синусового узла у этих больных исключается, так как исходная частота сердечных сокращений была 71 и 75 ударов в минуту соответственно.

Как видно из таблицы, у больных вибрационной болезнью отмечается высокая толерантность к физической нагрузке - мощность нагрузки $132,6 \pm 3,6$ Вт. Минимальная мощность составила 75 Вт., а максимальная - 175 Вт. Индивидуальный анализ показал, что у 42 (76,3%) больных мощность нагрузки была от 125 до 175 Вт или 750-1050 кгм/мин. По данным В.С.Волкова с соавт. [8], среди больных со стенокардией ни один не мог перенести нагрузку мощностью 500 кгм/мин в течение 6 минут. У 13 (23,6%) обследованных отмечена средняя толерантность к физической нагрузке при мощности 75-100 Вт или 450-600 кгм/мин. Следует отметить, что пороговая мощность нагрузки у большинства больных (52 человека 94,5%) соответствовала субмаксимальной частоте сердечных сокращений, позволяющей более достоверно диагностировать ИБС при ВЭМ-пробе.

Средний объем работы, выполненной при велоэргометрии был значительно большим - 6351 ± 333 кгм/мин. У 36 (65,5%) больных объем выполненной работы был выше 5000 кгм/мин., у 16 (29,1%) больных он был в пределах 3000-5000 кгм/мин и только у 3 (5,5%) объем работы был ниже 3000 кгм/мин.

ИЭЗ на единицу выполненной работы позволяет оценить работу сердца. Этот индекс используется для определения толерантности к физической нагрузке и дифференциальной диагностики больных с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) и ИБС. Для здоровых лиц этот индекс равен $3,3 \pm 0,8$ ед., для больных с НЦД - 5-6 ед., для больных с ИБС > 6 ед. Чем тяжелее стадия ИБС, тем выше ИЭЗ [16].

Среднее значение его у больных вибрационной болезнью составило $4,78 \pm 0,25$ ед., то есть несколько выше, чем у здоровых лиц, по данным приводимым в литературе. Колебания ИЭЗ были от 0,9 до 12,6 ед. У 33 (60%) больных ИЭЗ был в пределах нормальных значений, то есть меньше 5 ед. У 11 (20%) ИЭЗ был в пределах 5-6 ед., что характерно для лиц с вегетативно-сосудистой дистонией. У 11 (20%) обследуемых ИЭЗ был больше 6 ед. У больных вибрационной болезнью с положительной ВЭМ-пробой ИЭЗ был в пределах 0,9-5,4 ед.

Кроме ИЭЗ определялись энергозатраты по частоте сердечных сокращений по Buskirk. Среднее значение этого показателя было $10,3 \pm 0,3$ ккал/мин. Минимальные энергозатраты по частоте сердечных сокращений составили 2,7 ккал/мин, а максимальные - 12,6 ккал/мин. У 39 (70,9%) обследованных энергозатраты по частоте сердечных сокращений были больше 10,0 ккал/мин. И только у 15 (27,3%) больных энергозатраты были меньше 10 ккал/мин. Преобладание у большинства больных больших энергозатрат при физической нагрузке можно объяснить большим объемом выполненной работы при проведении ВЭМ. В то же время увеличение энергозатрат может объясняться и гиперкинетическим типом кровообращения. Как было показано нами в предыдущих исследованиях [18], у большинства больных вибрационной болезнью (у 75%) преобладал гиперкинетический тип кровообращения, обусловленный гипердинамией миокарда и снижением периферического сосудистого сопротивления. О преобладании гиперкинетического типа гемодинамики у больных вибрационной болезнью сообщают и другие авторы [13, 15, 21]. По данным многих авторов такой тип кровообращения энергетически не выгоден для организма и ограничивает функциональные резервы миокарда [20].

Среднее значение «двойного произведения», отражающего величину потребления миокардом кислорода, составляло $267,2 \pm 5,5$ ед. По данным В.П. Лупанова [17] у здоровых лиц нормальное значение этого показателя находится в пределах 200-350 ед. При индивидуальном анализе у 52 (94,5%) больных «двойное произведение» превышало 200 ед..

По результатам ВЭМ-пробы, с учетом рекомендаций В.С. Гасилина с соавт. [7], были выделены следующие реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку:

1. Физиологическая реакция на ВЭМ у 33 (60%) обследованных проявлялась в том, что при достижении субмаксимального уровня частоты сердечных сокращений повышение артериального давления происходило адекватно уровню нагрузки - не выше 200/100-220/120 мм. рт. ст.;
2. Гипертоническая реакция - у 14 (25,4%) больных, при которой имелось неадекватное повышение уровня систолического или диастолического давления выше указанных цифр особенно на нагрузках малой и средней мощности. Клинически у 7 больных из 14 с гипертонической реакцией на физическую нагрузку была гипертоническая болезнь и у 1 - ИБС. У 5 больных из 14 исходное артериальное давление было нормальным, а в анамнезе отсутствовало указание на гипертоническую болезнь и ИБС. У остальных 2 больных с гипер-

тонической реакцией на нагрузку исходно артериальное давление было понижено.;

3. Коронарная патологическая реакция зарегистрирована у 5 (9,1%) больных с развитием болевого приступа стенокардии у 1 больного и ишемическим смещением сегмента ST на 1-2 мм у всех больных, а также развитием желудочковой экстрасистолии.
4. Промежуточная реакция на физическую нагрузку - у 3 (5,5%) больных, заключающаяся в появлении на высоте нагрузки право- и левожелудочковой экстрасистолии и парасистолии.

При индивидуальном анализе на высоте нагрузки увеличение систолического артериального давления наблюдалось у всех больных в среднем до $186,7 \pm 3,0$ мм рт.ст. Однако при анализе графиков подъема артериального давления на нарастание мощности нагрузки у 24 (43,6%) больных не было линейного подъема кривой при учащении ритма сердца в результате падения систолического артериального давления на 5-30 мм рт. ст. на 2-10 минутах нагрузки. Эту реакцию следует расценивать как нестабильность тонуса артерий большого круга кровообращения.

Диастолическое артериальное давление в ответ на физическую нагрузку в среднем было $83,3 \pm 2,2$ мм.рт.ст. У 27 (49%) больных диастолическое артериальное давление на высоте нагрузки снизилось в среднем до $70,9 \pm 3,7$ мм. рт.ст. (исходный уровень у этих больных был $83,0 \pm 2,5$), что позволяет считать данную реакцию сердечно-сосудистой системы как гипотоническую.

Такие реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку описаны Г.М. Покалевым [24] у больных с нейроциркуляторной дистонией с гиперкинетическим типом кровообращения.

У 28 (51%) пациентов диастолическое давление увеличилось. При этом только у 3 (5,4%) больных оно увеличилось более чем на 20 мм рт.ст., что характерно для артериальной гипертонии [10].

По данным Е.В. Гембицкого [9] среди популяции 20-30-летних артериальная гипотензия регистрируется у 5-7% и с возрастом частота артериальной гипотензии уменьшается. Учитывая эти данные и возраст обследуемых нами больных, следует признать, что воздействие локальной вибрации приводит к значительному повышению частоты гипотонических реакций на физическую нагрузку с неустойчивостью сосудистого тонуса. Такие реакции в виде нестабильности систолического давления, обусловленного его падением в период проведения пробы, снижения диастолического давления на высоте физической нагрузки наблюдались у преобладающего большинства больных - у 46 (83,6%) человек.

Отдельно проанализирована реакция артериального давления на физическую нагрузку у больных вибрационной болезнью с сопутствующим диагнозом гипертоническая болезнь (9 человек - 16,4%). Систолическое артериальное давление у больных с гипертонической болезнью в состоянии покоя было $146,1 \pm 5,2$ мм рт.ст., диастолическое - $90,6 \pm 6,8$ мм рт.ст. На высоте нагрузки систолическое артериальное давление в среднем стало $200,0 \pm 9,4$ мм рт.ст.,

диастолическое - $88,9 \pm 4,3$ мм рт.ст., то есть уменьшилось. При этом увеличение систолического артериального давления отмечено у всех 9 больных, тогда как диастолическое артериальное давление уменьшилось у 6 больных, а у остальных 3 больных оно лишь незначительно возросло: у 2 больных - на 5 мм рт.ст. и у 1 - на 15 мм.рт.ст.. Данная реакция указывает на увеличение ударного объема сердца и на снижение общего периферического сосудистого сопротивления и не характерна для классической гипертонической болезни, при которой увеличение диастолического артериального давления при нагрузке обусловлено увеличением общего периферического сосудистого сопротивления. По данным Е.Е. Гогиной [10] у больных гипертонической болезнью диастолическое артериальное давление увеличивается обычно более, чем на 20 мм.рт.ст. при незначительном увеличении частоты сердечных сокращений. При анализе результатов ЭКГ у наших больных с сопутствующим диагнозом гипертонической болезни отсутствовали типичные ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, т.е. смещение сегмента ST косо вниз и инверсия зубца T в отведениях V_5 - V_6 , что, возможно, также связано со сниженным общим периферическим сопротивлением у больных вибрационной болезнью.

Имелись некоторые особенности проявления и коронарной патологической реакции у больных вибрационной болезнью. Из 5 больных с положительной ВЭМ-пробой у 4 человек боли в области сердца не отмечались. Ишемическое смещение сегмента ST на высоте физической нагрузки, равной 175 Вт (1050 кгм/мин) зарегистрировано у 1 больного и у 4 больных оно отмечалось лишь через 2-4 минуты после прекращения пробы, то есть в восстановительном периоде. Это свидетельствует о высокой толерантности к физической нагрузке у больных. По данным Д.М. Аронова с соавт. [3], ишемия, возникшая в восстановительном периоде, является так называемой отсроченной ишемией миокарда. Механизм ее еще недостаточно ясен. Авторы полагают, что отсрочен-

ная ишемия миокарда может встречаться у пациентов с неизменными, по данным коронарографии, коронарными артериями. Возможно, что тенденция к снижению общего сосудистого периферического сопротивления у больных вибрационной болезнью обуславливает развитие особенности проявления ишемии миокарда в ответ на физическую нагрузку. Пороговая мощность нагрузки у больных с положительной ВЭМ-пробой составляла от 125 Вт (750 кгм/мин) до 175 Вт (1050 кгм/мин), что соответствует 1 функциональному классу ИБС. Восстановительный период был укорочен у всех 5 больных - от 2 до 4 минут. Полученные данные свидетельствуют о начальной стадии развития ИБС.

Выводы

1. У большинства больных вибрационной болезнью (76,3%), в том числе и с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, отмечалась высокая толерантность к физической нагрузке, что может быть связано с профессиональной адаптацией к тяжелому физическому труду.
2. Выявлена особенность сосудистого ответа на физическую нагрузку у больных вибрационной болезнью в данной выборке в виде наклонности к гипотоническим реакциям и неустойчивости сосудистого тонуса, наблюдавшаяся у 83,6% обследованных.
3. У большинства больных вибрационной болезнью с сопутствующим диагнозом гипертоническая болезнь выявлена парадоксальная реакция сердечнососудистой системы в виде отсутствия характерного для больных с артериальной гипертонией повышения диастолического артериального давления в ответ на возрастающую физическую нагрузку.
4. У больных вибрационной болезнью имелись особенности проявления ишемической болезни сердца при проведении ВЭМ-пробы в виде отсроченной ишемии миокарда.

Литература

1. Абжалбекова Н.Т., Липенецкая Т.Д. Состояние центральной гемодинамики у рабочих, подвергающихся воздействию низкочастотной общей вибрации // Гиг. труда и проф. забол. - 1987, - 10, - с.24-27.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии Метод. реком. М., 1997, - 94 с.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Михеева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии (лекции III, IV) // Кардиология. - 1995. - № 12, - с. 83-93.
4. Артамонова В.Г., Кускова Л.В., Радивиллов М.И. К диагностике эндокринно-сосудистых нарушений при вибрационной болезни Метод.реком. Л., - 1988, - 24 с.
5. Артамонова В.Г., Плющ О.Г., Рыбалкин В.И. К вопросу о патогенезе сосудистых нарушений при вибрационной болезни / Донозоология и клиника в сердечно-сосудистой патологии -Л., - 1991. - с.8-12.
6. Борьба с артериальной гипертонией. Доклад комитета экспертов ВОЗ. / Под ред. Р.Г.Оганова, В.В.Кухарчука, А.Н.Бритова. М., - 1997. - 144 с.
7. Велоэргометрическая проба, особенности проведения в различных учреждениях Метод. реком. / Под ред. В.С. Гасилина. М., 1989, - 19с.
8. Волков В.С., Аникин В.В., Виноградов В.Ф. Сопоставление данных велоэргометрической пробы у больных со стенокардией и нейроциркуляторной дистонией по кардиальному типу // Кардиология. - 1980. - N11. - с.29-32
9. Гембицкий Е.В. Артериальная гипотензия // Клиническая медицина - 1997. - №1. - с.56-90.
10. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997. - 352 с.
11. Дынник В.И., Санкин И.С., Марченко Г.Н., Оксенюк И.М. Некоторые итоги эпидемиологического исследования артериальной гипертонии у рабочих машиностроения в динамике // Проблемы артериальной гипертонии // Горький, -1989. - с.5-7
12. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник / Под ред. Т.С. Виноградовой. М, 1986, - 416 с.
13. Карханин Н.П., Измайлова Н.Д., Ткач А.Н. Реакция сердечно-сосудистой системы на сочетанное воздействие производственных факторов в условиях работы на конвейере // Казан. мед.

- журн. -1987, - т.68, № 5, - с.341-343.
14. Кочаров А.М., Новикова Н.К. Физическая работоспособность как самостоятельный фактор риска развития артериальной гипертонии // Терап. архив. - 1997, - № 1, - с.31-34
 15. Косарев В.В., Лотков В.С. Центральная гемодинамика и сократительная способность миокарда у работающих в контакте с пылью и вибрацией // Казан. мед. журнал. - 1987, - т.68, - № 5, - с.338-341.
 16. Лупанов В.П. Пробы с физическими нагрузками при ишемической болезни сердца: критерии, достижения и перспективы // Кардиология. - 1984, - № 4, - с.119-123.
 17. Любченко П.Н., Ковалева Л.И., Горенков Р.В., Алексеева Г.А., Яныпина Е.Н. Биоэлектрическая активность миокарда и центральная гемодинамика у больных вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации // Мед. труда и пром. экология, - 1996, - № 12, - с.11-14.
 18. Крючкова Л.И. Индекс энергетических затрат как один из критериев в диагностике ИБС и НЦД по данным велоэргометрической пробы. // Тез. докл. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы лечения хронических форм ИБС» - 1996. - с. 35-38.
 19. Монаенкова А.М., Гладкова Е.В., Родионова Г.К. О распространенности сердечно-сосудистой патологии среди горно-рабочих некоторых предприятий угольной и горнорудной промышленности // Гиг. труда и проф.заболев. - 1979, - № 12, - с. 23-27.
 20. Муратов В.В. О необходимости учета типа кровообращения человека при изучении влияния факторов окружающей среды на сердечно-сосудистую систему // Тез. докл. респ. конф. «Со-временные проблемы и методологические подходы к изучению влияния факторов производственной и окружающей среды на здоровье человека», - Ангарск, - 1993, - с.82-83.
 21. Парпалей И.А. Состояние центральной и регионарной гемодинамики у клепальщиков с учетом типа кровообращения // Гиг. труда и проф. забол. - 1991. - №7, - с.21-22.
 22. Пенкович А.А. К вопросу о тоне крупных сосудов при вибрационной болезни // Гиг. труда и проф. забол. - 1962, - № 8, - с. 14-20
 23. Пенкович А.А., Колягинов П.И., Ермакова Г.А. и др. Артериальная гипертензия у рабочих-шлифовщиков // Гиг.труда и проф. заболевл. -1980, - № 8, -с.15-18.
 24. Покалев Г.М. Нейроциркуляторная дистония // Нижний Новгород. - 1994. - 300с.
 25. Рашевская А.М., Монаенкова А.М., Сайтанов А.О. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при воздействии местной вибрации // Гиг. труда и проф. заболевл. - 1962, - № 8, - с. 20-26.
 26. Сухаревская Т.М., Лосева М.И., Самарская Г.Н. и др. Физическая работоспособность у больных вибрационной болезнью // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1990, - № 5, - с. 28-31.
 27. Granier L., Triebner S., Buchmann E. Et. Al. Koronares risiko und berufliche tatigkeit // Z. arzt. Fortbild. - 1983. - Bd. 77. - N 24, - s.1013-1017.
 28. Seiobel H., Heide R. Long-term effects on whole body vibration. A critical of the literature // Intern. archives of occupational and environm. health. - 1986. V.58,- N1,- p.1-26.

Abstract

We have examined 55 patients with vibrational disease II degree (a moderate form) with veloergometry to study cardiovascular reactions on dosed physical stress. We have found high tolerance to physical stress, including patients with concomitant cardiovascular diseases which is probably due to a professional adaptation to a heavy physical labor. In this sample we have found a tendency to hypotensive reaction to physical stress and unstable vascular tone in 83.6%. Patients with vibrational disease and essential hypertension showed a paradoxical reaction with no typical increase in diastolic blood pressure in response to increasing physical stress. Patients with concomitant Coronary Heart Disease showed evidence of delayed myocardial ischemia once the stress has been waived.

Keywords: vibrational disease, coronary atherosclerosis, hemodynamics, veloergometry.

Поступила 09/09-1999

* * *

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

СУБКЛЕТОЧНЫЕ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И СУБМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ И ЭКОНОМИЧНОСТИ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ЭНЕРГИИ МИОФИБРИЛЛАМИ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕРДЦА У ЧЕЛОВЕКА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Самсонидзе Т.Г., Татулашвили Д.Р., Гуледани Н.Е., Кучава Л.Т., Карсанов В.Н.

Республиканский НИ центр медицинской биофизики Министерства здравоохранения и соцобеспечения РГ, Тбилиси

Резюме

При хронической недостаточности сердца (ХНС), обусловленной дилатационной и ишемической кардиомиопатиями, а также инфекционно-аллергическим миокардитом, по данным, полученным на биопсийном, секционном и экспериментальном (токсико-аллергический миокардит) материалах установлено выраженное снижение способности системы контрактильных белков миокарда (СКБМ) генерировать сокращение и гидролизовать АТФ. Это снижение сопровождается падением экономичности сократительного процесса, на что затем наслаивается энергетический дефицит и нарушение транспорта кальция через мембраны кардиомиоцита. Такие явления вместе лежат в основе развития и прогрессирования тяжелой рефрактерной ХНС. В отличие от ранней и острой ХС, в СКБМ при ХНС на актинобусловленное снижение величины и скорости генерации силы и экономичности преобразования энергии СКБМ наслаивается миозинобусловленное снижение интенсивности гидролиза АТФ и генерации силы, детерминированные поражением гидролитического центра миозиновой головки. В основе выраженных структурно-конформационных изменений в мономере и протомере актина тонкой нити лежит поражение центров, ответственных за полимеризационную активность (образование нити) и генерацию силы, снижение конформационной подвижности областей расположения Цис374, Лиз61 и Тир69. Расстояния между Цис374, Цис10 и Лиз61 увеличиваются (и только между Цис374 и Тир69, в отличие от острой ХС, уменьшаются), что ведет к разрыхлению структуры внешнего домена. На основании полученных в работе методом резонансного переноса энергии флуоресценции данных, а также атомной структуры актина скелетной мышцы и трехмерной реконструкции тонкой нити миокарда построены гипотетические модели тонкой нити и протомера актина миокарда практически здорового сердца и больного ХНС. Указанные сдвиги являются посттрансляционными и в оптимальных условиях *in vitro* под воздействием сердечных гликозидов (строфангина К, бета-ацетил- и бета-метилдигоксина) - обратимыми, хотя и стойкими.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, инфекционно-аллергический миокардит, ишемическая кардиомиопатия, актин, миозин, структурный анализ, медикаментозное воздействие.

Молекулярный механизм развития и прогрессирования недостаточности сердца (НС), не говоря о субмолекулярном, все еще остается неразгаданной тайной природы [39,46,47]. И это, несмотря на то, что ХНС является наиболее грозным осложнением болезней сердца, ведущим к продолжительной инвалидности и неминуемой смерти больного, и что рациональная терапия НС не может быть разработана без познания механизма ее развития.

Ранее на субклеточном уровне было установлено, что развитие ХНС начинается с нарушения функциональной активности миофибрилл, системы контрактильных белков миокарда (СКБМ) [6,8,19], затем к этому явлению присоединяются нарушения в системе энергетического обеспечения кардиомиоцита, развивается энергетический дефицит, обусловленный поражением митохондрий и истощением резервных возможностей системы, и, наконец, на более поздних этапах прогрессирования НС включаются и нарушения в системе транспорта ионов Са, падает способность системы высвобождать и поглощать Са из цитозола [6,8,19,39,42,43].

На секционном и экспериментальном материалах показано, что нарушение генерации силы и экономичности преобразования энергии гидролиза АТФ в актомиозиновом ансамбле при ХНС являются узловыми процессами в развитии недостаточности сократительной способности миофибрилл [5,10,11,15-17,27,35,38]. При этом нарушение преобразования энергии при ХНС страдает как количественно (падает величина генерируемого напряжения [9,16,17], снижается Са-Mg-АТФазная активность миофибрилл [10,32,43], Са-,К-ЭДТА-АТФазные активности миозина [16,17,20]), так и качественно (в актомиозиновом ансамбле происходит разобщение функционирования центров гидролиза АТФ и генерации силы [5,6,16,17,35]). Показано, что при тяжелой ХС, обусловленной различными хроническими заболеваниями сердца человека, падение способности СКБМ генерировать силу сопровождается нарушением процесса полимеризации основного белка тонкой нити - актина [3,6,10,37], и что при реполимеризации актина при ХНС, *in vitro*, наиболее часто встречаемая длина актиновой нити в 4-6 раз короче Ф(фибрилярно-

го)-актина нормального миокарда человека и экспериментального животного [6,37]. Это свидетельствует о нарушении сродства, ослаблении связи между протомерами актиновой нити [21,22], о поражении домена 2 (внутреннего), в котором расположены основные центры актин-актинового взаимодействия [30,41], что и ведет к ослаблению (уменьшению) прочности и гибкости тонкой нити, ее фрагментации [21,22,25,37].

Настоящая работа посвящена выяснению молекулярного и субмолекулярного механизма нарушения генерации силы и полного разобщения процессов генерации силы и гидролиза АТФ, развития резистентных к физиологическим воздействиям нарушений в актомиозиновом ансамбле при ХНС, обусловленной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), инфекционно-аллергическим миокардитом (ИАМ), постинфарктным кардиосклерозом, а также экспериментальным токсико-аллергическим миокардитом 10-ти дневной продолжительности (ТАМ_{10дн}). С этой целью объектом настоящего исследования стал внешний домен протомера актиновой нити, в котором расположены центры, ответственные за генерацию силы [32,41,49] и экономичное преобразование энергии в СКБМ [49] - установлено, что сила, развиваемая миофибриллами, генерируется в процессе взаимодействия N-(1-4,11,21-40) и C-концевых (345-346 и 374-375) аминокислотных остатков, расположенных во внешнем домене протомера актиновой нити с миозиновой головкой [32,41,49].

Материал и методы

Биопсийный материал составили образцы миокарда, взятые во время эндомикардиальной биопсии (6 случаев¹) у больных (средний возраст 30,3±2,1 г) ИАМ (3 случая) и ДКМП (3 случая), осложненных ХНС (средний функциональный класс (ФК) по NYHA 3,3±0,2), а аутопсийный - сердца 7 практически здоровых людей (5 мужчин и 2 женщины, в возрасте 35-65 лет, средний возраст 54,2±2,6 г), умерших сразу на месте происшествия от острой физической травмы, несовместимой с жизнью, и 10 человек (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст 62 г) с ХНС (средний ФК 3,2±0,3), обусловленной ДКМП - 5 человек и постинфарктным кардиосклерозом, сочетающимся с гипертонической болезнью - 5 человек (возраст 26-35 лет). Во всех случаях образцы миокарда были взяты не позднее 20 часов после смерти.

Методы получения скинированных (СВМ), гибридных (ГВМ) и теневых (ТВМ) волокон миокарда, актина и миозина [14,18], измерения скорости и величины генерируемой СВМ и ГВМ силы в изометрическом режиме в стандартных условиях (ионная сила (m) 0,13, температура (t) 25°C), pH 7,4, pCa 6,0 (сокращение) и pCa >8 (расслабление) и в интервалах t от 5 до 37°C и pH от 5,0 до 8,9, определения

Ca, Mg-АТФазной активности миофибрилл, расчета изменения свободной энергии (ΔG) гидролиза АТФ, проведения полиакриламидного микрогельэлектрофореза с додецилсульфатом натрия (ДСН ПААГ), содержания белка и методы статической обработки результатов даны в работах [16,27], а действия сердечных гликозидов (СГ, строфантин К (СК, СССР; конечная концентрация - 10^{-6} М, β -метилдигоксин (β МД - 10^{-8} М), β -ацетилдигоксин (β АД - 10^{-6} М) (Boehringer Mannheim, Австрия) на показатели сокращения СВМ, ГВМ и структурно-конформационное состояние актина указаны в других работах [13,15].

Методы регистрации ориентации (анизотропии и поляризации флуоресценции), а также расстояний между различными аминокислотными остатками, мечеными флуоресцентными зондами, по резонансному переносу энергии флуоресценции (РПЭФ) в актине с использованием 1,5-IAEDANS (N-iodoacetyl-N'-(5-sulfo-1-naphthyl) ethylenediamine), 5-IAF (5-(iodoacetamido)-fluorescein), присоединяющихся к Цис374, DnSCl (5-[Dimethylamino] naphthalene-1-sulfonyl chloride) - к Тип69 и DDPM (N-(4-Dimethylamino-3,5-dinitrophenyl)-maleimide - к Цис374 и Цис10, а также определения радиального расстояния Цис 374 осуществляли, как описано ранее [15,26]. РПЭФ между Цис 374 в актине и Цис707 и Лиз83 в миозиновой головке проводили согласно [51]. Моделирование протомера актина и Ф-актиновой нити осуществляли, как описано ранее.

Результаты и обсуждение

Сократительная способность СВМ при ХНС, обусловленной ИАМ, ДКМП и хронической ишемической болезнью сердца

Величина изометрического напряжения, развиваемая СВМ (из биоптатов) при ХНС, обусловленной ДКМП и ИАМ, а также постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с гипертонической болезнью (секционный материал²) при pH 7,4, pCa 6.0 и t 25°C (стандартные условия определения сократительных свойств СКБМ в эксперименте) оказалась в 3,5, а при t 37°C (физиологической) в 5,0 раз меньше напряжения, генерируемого СВМ сердца практически здорового человека (рис. 1); величина генерируемого напряжения СВМ сердца практически здорового человека при повышении t возрастает, а СВМ больного ХНС, наоборот, уменьшается.

Аналогичные результаты ранее были получены при ХНС, развившейся в связи с митральными и митрально-аортальными пороками, а также легочным сердцем [4,6]. В этом исследовании было также показано, что в случае осложнения болезни мерцательной аритмией сократительная способность СКБМ падает в еще большей степени. Интенсивность гидролиза АТФ, актин-активируемой Са

¹ Авторы благодарят академика РАМН, профессора Н.Р.Палеева, руков. кардиопульмонологического отделения МОНИКИ за предоставление образцов биоптатов. В группу секционного материала вошли и больные ДКМП (3 случая), умершие в продолжение 3 месяцев после взятия эндомикардиальной биопсии, что увеличило число случаев в этой группе с 7 до 10.

² Показатели сократительной способности СВМ в условиях изометрического сокращения в этих двух подгруппах существенно между собой не отличались, поэтому в настоящей работе они объединены в одну группу.

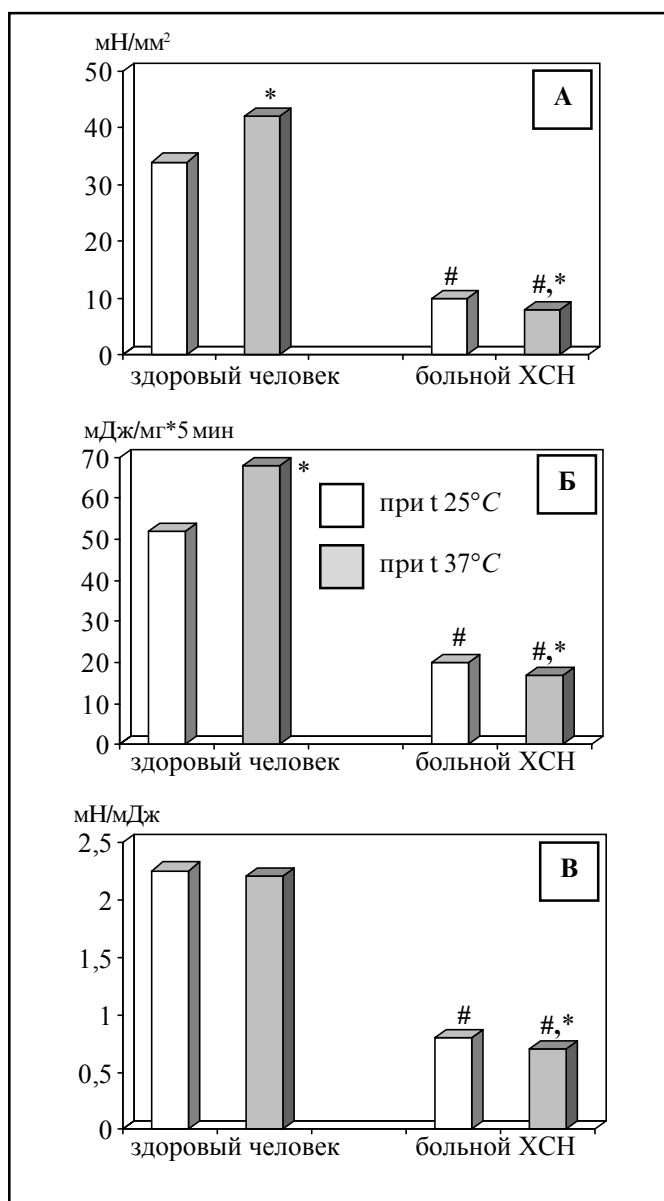


Рис 1. Напряжение (А), интенсивность гидролиза АТФ (Б) и экономичность сократительного процесса (В) в конце периода генерации силы СВМ сердца практически здорового человека и больного ХСН при температуре 25° С и при t 37° С

Примечание: * - сравнение показателей при двух температурах (p<0,05); # - СВМ сердца практически здорового человека и при ХСН (p<0,001)

MgАТФазной активности миофибрилл при t 25°С и 37°С оказалась в 2,1 и 4,0 раз, соответственно, меньше контрольной. В результате экономичность сократительного процесса при физиологической t относительно регистрируемой при t 25°С уменьшается в 1,3 раз, а относительно эффективности сокращения СВМ практически здорового человека при t 37°С в 2,25 раз (рис. 1). При этом скорость генерации силы СВМ падает в 3,5 раза, а максимальная скорость расслабления, несмотря на внесение в среду даже повышенного (не 8, а 12 мМ) количества ЭГТК (этиленгликольтетрауксусная кислота, хелатор Са-ионов; in vitro вы-

полняет роль саркоплазматического ретикулума), почти в 6 раз. Это свидетельствует, что не только сократительные свойства миофибрилл, но и процесс расслабления СВМ при ХСН страдает в результате повреждения самой СКБМ, утери способности актомиозинового ансамбля переходить из сильной (силогенерирующей) связи в слабую - силогенерирующую (утери способности к конформационным превращениям), а не только удаления Са²⁺ из цитозола.

При ХСН нарушаются Са-чувствительность, процесс модуляции Тм+Тн комплекса тонкой нити актином - рСа₃₀ СВМ сдвигается влево в сторону более низких концентраций Са²⁺ (Са-чувствительность повышается) и резко падает кооперативность Са-ответа СВМ (до 1,5; в норме - 2,8).

В случае ХСН человека, так же, как и при тяжелой НС, обусловленной ТАМ_{10м} в эксперименте, в белковом спектре миофибрилл происходят некоторые изменения - относительное (к актину) содержание ТнI (ингибирует Са-Mg-АТФ-азную активность актомиозина) в тонкой нити уменьшается на 13% (хотя это уменьшение и недостоверно), а относительное содержание ЛЦ1 - на 23% (табл. 1). Однако, этими изменениями едва ли можно объяснить сдвиги в Са-чувствительности и кооперативности Са-ответа, а также снижение величины генерируемой силы и экономичности преобразования энергии СВМ при ХСН. Речь, по-видимому, должна идти не о количественных, а о качественных сдвигах в СКБМ.

Во всех трех случаях ХСН, обусловленной ДКМП, показатели сократительных и ферментативных свойств СВМ из образцов сердца, взятых во время эндомикардиальной биопсии, сопоставлены с данными, полученными на СВМ этих же больных, приготовленных из материала, взятого во время секции (смерть больных наступила во время пребывания в клинике в продолжение 3 месяцев после эндомикардиальной биопсии). Ни в одном случае не выявлены существенные отклонения от параметров (величины генерируемой силы, ΔG гидролиза АТФ и экономичности преобразования энергии), полученных на биоптатах. Следует отметить, что и по данным ЭхоКГ у этих больных заметной динамики в показателях сократимости миокарда (скорости циркулярного укорочения волокна и фракции выброса левого желудочка) в периоде между взятием эндомикардиальной биопсии и смертью не зарегистрировано.

Эти данные полностью согласуются с результатами ра-

Таблица 1

Относительное содержание миозина, легких цепей и белков тропомиозин-тропонинового комплекса СВМ в норме и при ХСН

Группа	ТЦМ/А	ТнТ/А	ТМ/А	ТнI/А	ЛЦ1/ТЦМ	ЛЦ2/ТЦМ	ТнС/А
норма	2,40±0,23	0,39±0,07	0,36±0,04	0,32±0,05	0,13±0,01	0,15±0,01	0,11±0,02
ХСН	2,28±0,21	0,37±0,03	0,38±0,05	0,27±0,03	0,10±0,02*	0,14±0,01	0,10±0,01
ТАМ _{10м}	2,25±0,21	0,38±0,04	0,34±0,05	0,26±0,04	0,10±0,02*	0,13±0,02	0,11±0,01

Примечание: ТЦМ - тяжелая цепь миозина, А - актин, ЛЦ1 и ЛЦ2 - легкие цепи миозина 1 и 2, Тм- тропомиозин, Тн-Т, I и С - тропонины Т, I, С; * - достоверность различий средних по сравнению с нормой

нее проведенных исследований [2-4,6,34,36] и позволяют считать, что результаты, полученные на аутопсийном материале совпадают с данными, полученными на биоптатах и, следовательно, и одни, и другие отражают состояние (свойства) СКБМ *in vivo*, и что при тяжелой ХНС, обусловленной пороками сердца, ДКМП, ИАМ, ишемической кардиомиопатией и перегрузкой сердца давлением (гипертоническая болезнь, легочное сердце [4]), а также атиреоидной и Л-тироксिनотрофической миокардиодистрофиями [6,38], однотипны и совпадают с характером нарушений, наблюдаемых при тяжелой ХНС, воспроизведенной в экспериментальных моделях [6,8,11,42,43].

К вопросу о субмолекулярном механизме актин-обусловленного снижения сократительной активности СКБМ при ХНС

Наши исследования показали, что при ХНС в субдомене 1 (рис. 2) актина миокарда человека, как и при тяжелой ХНС, обусловленной ТАМ, в области Цис374 как в мономере, так и в протомере актиновой нити при ХНС происходят значительные структурно-конформационные изменения. Об этом свидетельствует увеличение корреляционного времени жизни флуоресценции 1,5-IAEDANS, присоединенного к Цис374 мономерного актина на 47% и, в еще

большой степени, в случае протомера актиновой нити - на 60%. Интенсивности флуоресценции 1,5-IAEDANS в обоих случаях, наоборот, уменьшаются в 2,25 и 2,1 раза, соответственно. При этом в случае мономерного актина резко изменяется анизотропия и поляризация метки, а в протомере актиновой нити не происходит обращения полярности флуоресценции (табл 2). Описанные сдвиги свидетельствуют о более жестком присоединении 1,5-IAEDANS, более стабильном "застывшем" состоянии микроокружения Цис374 и о снижении конформационной подвижности С-концевой области актина.

Радиальное расстояние Цис374 при ХНС и рСа 5 (условия сокращения) существенно увеличивается - на 0,6 нм (в норме это расстояние равно 1,96 нм), субдомен 1 отходит от оси нити. И, так как Цис374 локализован вблизи центра взаимодействия актина с миозином [32,41], такое увеличение расстояния может вести к более слабому тангенциальному присоединению миозиновой головки к актиновой нити, ослаблению сильной силогенерирующей связи. Ослабление сильной связи проявляется в снижении ригорной силы, развиваемой СВМ сердца человека с ХНС, которая относительно изометрической ригорной силы СВМ сердца практически здорового человека при $t\ 37^\circ\text{C}$ уменьшается на 80%.

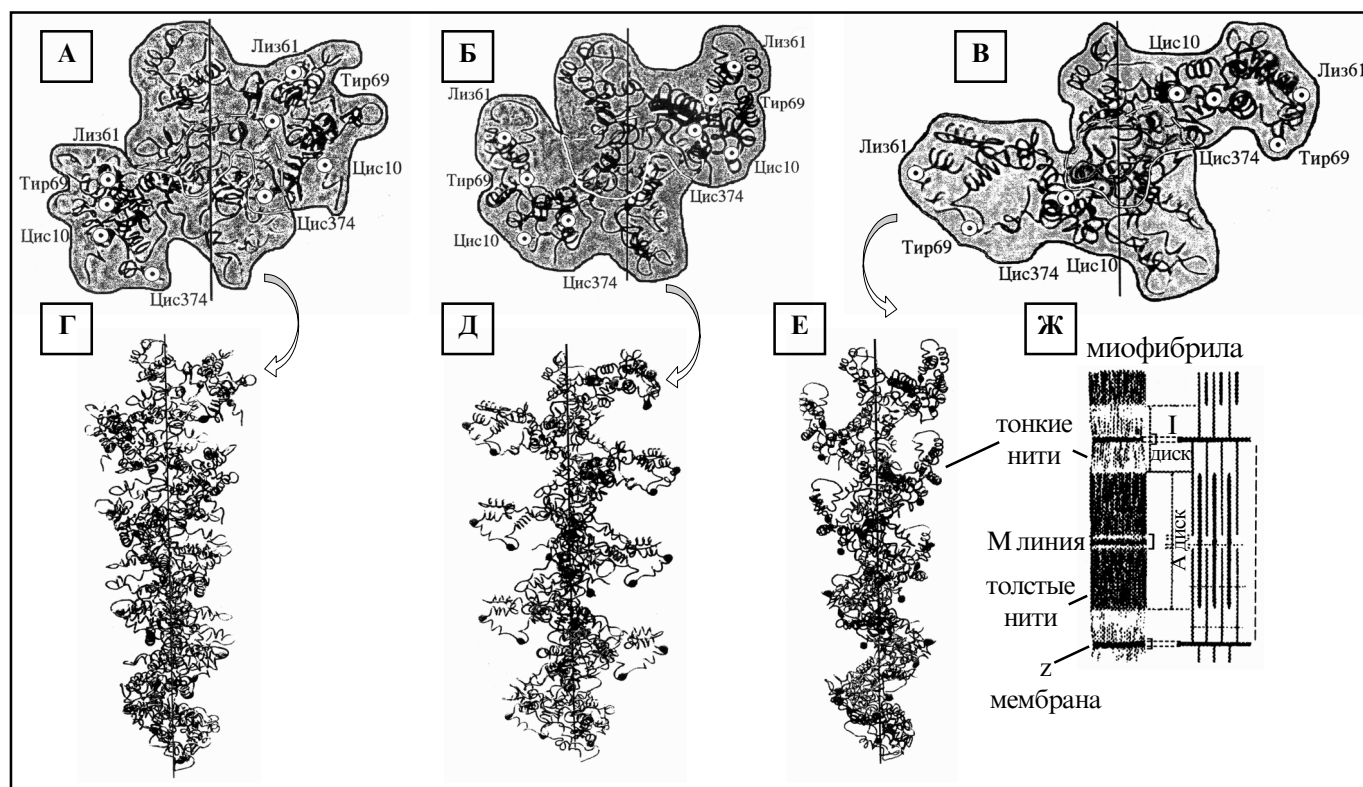


Рис. 2. Гипотетические модели протомеров актина (а,в,д) и тонких нитей (б,г,е) миокарда практически здорового человека (а,б), миокарда больного ХНС (в,г), и актина миокарда больного ХНС под воздействием сердечного гликозида (д,е), построенные на основе атомной модели актина [37,50]. При построении тонких нитей принято, что элементарный угол поворота протомера в тонкой нити практически здорового человека равен 167° , а параметры спирали равными 28/13 (28 протомеров на 13 витков спирали) с диаметром нити 10,0 нм, как и в случае тонкой нити нормального миокарда кролика и собаки [30]. В случае тонкой нити миокарда больного ХНС диаметр нити увеличивается до 14,0 нм, параметры спирали становятся равными 25/12 и элементарный угол поворота протомера актина в нити увеличивается до 172° , а под воздействием сердечного гликозида нормализуются.

Таблица 2

Анизотропия и поляриность флуоресцентных зондов в мономере актина и протомере актиновой нити миокарда практически здорового человека и при ХНС

Флуоресцентные метки и пары	Длина волны, нм	Поляризация		Анизотропия	
		норма	ХНС	норма	ХНС
мономер актина					
1,5-IAEDANS	480	-0,22±0,04	0,13±0,03^	-0,19±0,04	-0,11±0,03^
DnS	520	-0,15±0,03	-0,04±0,006	-0,10±0,01	-0,026±0,008*
FITC	520	-0,11±0,02	-0,17±0,025*	-0,07±0,01	-0,11±0,01*
1,5-IAEDANS-FITC	480	-0,12±0,03	0,06±0,008^	-0,08±0,006	0,04±0,004^
	520	-0,145±0,03	-0,135±0,009	-0,13±0,02	-0,085±0,008^
1,5-IAEDANS-DnS	480	-0,05±0,01	-0,029±0,007	-0,03±0,005	-0,021±0,005
протомер актиновой нити					
1,5-IAEDANS	480	0,16±0,02●	0,15±0,01*	0,12±0,01	0,11±0,01
DnS	520	-0,13±0,02●	-0,27±0,04**●	-0,08±0,01	-0,16±0,02**
FITC	520	-0,17±0,01	-0,19±0,01	-0,115±0,01	-0,11±0,01
1,5-IAEDANS-FITC	480	0,14±0,03	0,10±0,01	0,10±0,01	0,07±0,01
	520	-0,17±0,02	-0,14±0,02●	-0,14±0,01	-0,09±0,01●
1,5-IAEDANS-DnS	480	-0,11±0,02	-0,16±0,03	-0,08±0,01	-0,10±0,02

Примечание: достоверность различий средних - *, [^] - сравнение с нормой, •, • - мономера с протомером, *, - p<0,05; **, - p<0,01; [^], • - p<0,001

Поведение FITC, присоединенного к Лиз61, расположенному в субдомене 2 у входа в расщелину между доменами актина свидетельствует, что область Лиз61, в отличие от Цис374, наоборот, становится химически менее экранированной, открытой, как и в случае тяжелой НС, обусловленной ТАМ_{10дп} [26]. Более того, интенсивность флуоресценции FITC при ХНС увеличивается не только в результате усиления собственной флуоресценции, но и индуцированной, возникающей при возбуждении 1,5-IAEDANS, причем даже тогда, когда интенсивность свечения 1,5-IAEDANS в два раза меньше, чем в норме. Это свидетельствует о резком увеличении энтропии и свободной энергии стабилизации структуры, уменьшении внутренней энергии, очевидно, всего домена 1 актина, как и при атиреоидной миокардиодистрофии [21,22].

При этом расстояние между Цис374 и Лиз61 относительно наблюдаемого в актине миокарда практически здорового человека увеличивается на 17,1% (на 0,8 нм), а между Цис374 и Тир69, расположенном в самой расщелине, вблизи нуклеотидсвязывающего центра, наоборот, уменьшается на 19% (табл. 3) и это - основное отличие в изменении конформационного состояния при острой и ХНС.

В случае актина миокарда при ХНС Тир69 в субдомене 2 отделяется от Цис10, расположенного в субдомене 1, на 25,9%. Это дает основание считать, что в молекуле актина при ХНС, так же, как и при НС, обусловленной ТАМ_{10дп}, в эксперименте [26], а также при остром инфаркте миокарда расщелина между доменами в мономере актина раздвигается и мономер актина, по-видимому, застывает в раскрытом положении. Полимеризация (образование нити) такого актина, как в норме, не сопровождается существенными перестройками в молекуле актина, не изменяется поляризация и анизотропия флуоресцентных меток, при-

соединенных к Цис374 и Лиз61 (как и оптическая активность ароматических аминокислотных остатков [39]) (табл. 2). Мономер актина при ХНС включается в актиновую нить без соответствующего изменения конформации (рис. 2). Ранее такой же вывод сделан на основании исследований мономерного актина и актиновой нити методом кругового дихроизма [34]. Об этом свидетельствует и то, что расстояния между Цис374 и Лиз61, а также Цис374 и Тир69 в протомере актина миокарда больного ХНС, остаются равными расстояниям в мономерном актине, а не уменьшаются, как в норме, на 17 и 25 %, соответственно (табл. 3). Хотя расстояние между Тир69 и Цис10 и уменьшается на 12%, однако также не доходит до величины, характерной для протомера актиновой нити миокарда практически здорового человека. В результате при ХНС происходит увеличение размеров протомера актиновой нити, обусловленное раскрытием, сглаживанием расщелины и это сопровождается отходом Цис374 (С-конца полипептидной цепи) от оси актиновой нити на 0,5-0,6 нм (на 20%).

Эти результаты полностью согласуются с увеличением диаметра натуральной актиновой нити при тяжелой НС, обусловленной ТАМ_{10дп}, константированного методом оптической дифракции и трехмерной реконструкции, а также непосредственным измерением диаметра Ф-актиновых нитей на электронных микрофотографиях [6,25]. Изменение ориентации и взаимного расположения аминокислотных остатков актина при ХНС у человека (табл. 3) и НС, обусловленной ТАМ в эксперименте [26], а также данные кругового дихроизма об однотипности изменения ароматических аминокислотных остатков в актине при НС [6,34], отражают структурно-конформационное состояние физиологически важных центров и указывают на однотипность структурно-конформационных изменений в актиновой нити при ХНС у человека и ТАМ в эксперименте. Это дает основание считать, что у человека при ХНС угол поворота протомера актиновой нити относительно оси также должен увеличиваться, как и в эксперименте [25], со 167° в

Таблица 3

Изменение структурно-конформационного состояния мономера и протомера актина при ХНС у человека и под воздействием СГ (расстояние, нм)

Аминокислотные остатки	Состояние	Норма	Норма + СК	ХНС	ХНС + СК
Цис 374-	мономер	4,68±0,18	4,25±0,09##	5,48±0,15**	5,05±0,13***
Лиз 61-	протомер	3,90±0,09•	4,10±0,06#	5,15±0,13**#	4,85±0,12**#
Цис 374-	мономер	2,65±0,13	2,50±0,07	1,85±0,11**	2,85±0,09 [^]
Тир 69-	протомер	1,96±0,12•	1,85±0,12•	1,78±0,13*	2,29±0,11*•### [^]
Тир 69-	мономер	2,90±0,10	3,05±0,08	3,65±0,08	3,40±0,08*### [^]
Цис 10-	протомер	2,85±0,13	2,60±0,09#	3,29±0,09•	2,99±0,10§*### [^]
Цис 374-	мономер	2,50±0,13	2,50±0,07	3,15±0,11**	2,85±0,09#
Цис 10-	протомер	2,40±0,10•	1,80±0,12•	3,05±0,12**	2,29±0,11*•#### [^]

Примечание: достоверность различий средних - * - сравнение с нормой (* - p<0,01, ** - p<0,001), # - с и без СГ (# - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001), • - мономера с протомером (• - p<0,05), [^] - с нормой+СК ([^] - p<0,05).

норме до 172° (а, возможно, и более) (рис. 2Б).

Полученные данные дают новые доказательства, ведущей роли утери конформационной подвижности, способности актинового протомера переходить из низкоэнергетической, линейно вытянутой конформации в компактное высокоэнергизированное состояние, способности создавать и проводить волну силогенерирующих конформационных изменений вдоль тонкой нити (например, типа солитона, предложенного для объяснения механизма генерации силы миофибриллярными головками [1]), но распространяющегося не по миофибриллярной, а вдоль актиновой нити.

При ХНС протомеры актиновой нити, в связи с утерей, в значительной степени, конформационной подвижности, как бы застывают в развернутом состоянии, и волна кооперативных силогенерирующих конформационных перестроек (перехода из одного конформационного (вытянутого) состояния в другое (частично свернутое), очевидно, должна выглядеть как рудиментарный солитон, распространение которого вдоль актиновой нити ведет при взаимодействии с сетью опорных точек, миофибриллярными головками, к генерации существенно меньшей силы.

Вышеописанные изменения расстояний при ХНС нарушают взаимодействие актинового протомера с миофибриллярной головкой. В результате, в актомиозиновом комплексе расстояние между Цис374 в Ф-актиновой нити большого ХНС и Цис707(SH1) миофибриллярной головки увеличивается (с $5,83 \pm 0,19$ в норме до $6,8 \pm 0,2$ нм в ригоре (на 18%) и с $5,93 \pm 0,16$ нм до $6,74 \pm 0,17$ нм (на 13%) при сокращении), а между Цис374 и Лиз83 в условиях сокращения - на 40% (табл. 4). В случае замены миофибриллярной головки большого ХНС на неизмененный (нормальный) изученные расстояния в актомиозине остаются равными наблюдаемым в актомиозине миокарда большого ХНС. Это позволяет сделать вывод, что изменение взаимного расположения Цис374 актина и Цис707 (SH-группы) в миофибриллярной головке и между Цис374 актина и Лиз83 миофибриллярной головки обусловлено рекомбинационными перестройками, происходящими в микроокружении Цис374 актина и свидетельствует в пользу предположения, что падение величины генерируемой силы и ΔG гидролиза АТФ при ХНС обусловлено не только снижением конформационных кооперативных превращений в актине (в результате образовавшихся деформаций в структуре), но и нарушением (ослаблением) актин-миофибриллярного контакта, особенно при образовании сильной, силогенерирующей связи из-за изменения геометрии актиновой нити. Таким образом, не только резкое падение конформационной подвижности, но и нарушение стерического взаимодействия актина и миофибриллярной головки лежит в основе снижения сократительной способности актомиозинового ансамбля при ХНС.

Действие сердечных гликозидов на СКБМ и состояние актина при ХНС

При ХНС СК, β АД, β МД уменьшают радиальное расстояние Цис374, однако до уровня, наблюдаемого в норме (но не уровня нормы под воздействием СГ). Под воздействием β АД как в мономере, так и в протомере актиновой нити расстояние между Цис374 и Лиз61, отражающее, по-видимому, конформационное состояние домена

Таблица 4

Расстояния (нм) между Цис374 в субдомене 1 протомера актиновой нити и Цис707(SH1 группой) 20 кД домена миофибриллярной головки и между Цис374 и Лиз83 в ЛЦ1 миофибриллярной головки в норме и при ХНС в условиях сокращения и под воздействием СГ

Аминокислотные остатки	Норма			ХНС		
	контроль	β АД	СК	контроль	β АД	СК
Цис374(актина) - Цис707 (SH1 в головке миофибриллярной)	$5,93 \pm 0,16$	$5,56 \pm 0,26^*$	$4,73 \pm 0,21^{***\#}$	$6,74 \pm 0,17^{***}$	$6,14 \pm 0,09\#$	$6,04 \pm 0,15\#$
Цис374 (актина) - Лиз83 (ЛЦ1) (миофибриллярная)	$4,23 \pm 0,18$	$3,95 \pm 0,16^*$	$4,03 \pm 0,11$	$5,55 \pm 0,12^{***}$	$4,95 \pm 0,16\#$	$4,83 \pm 0,13\#$

Примечание: сравнение различий средних - * - с нормой, # - с β АД, • - со СК в норме, остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

1 актина в целом практически нормализуется (рис. 3).

Показано, что взаимодействие СК и β АД с актином миокарда большого ХНС нормализует не только положение Цис374 относительно оси тонкой нити, но и расстояние между Цис374 в актине и Цис707 (SH1) в 20 кД домене миофибриллярной головки (уменьшает на 10%), с которым формируется сильная, силогенерирующая актомиозиновая связь. Расстояние между Цис374 и Лиз83 также уменьшается (на 15%) и также возвращается к нормальному (табл. 4) - СГ, по-видимому, в определенной степени возвращают актину нормальный уровень внутренней энергии. Эти изменения коррелируют с увеличением активной (энергозависимой) и ригорной сил, которые возрастают на 45 и 57%, соответственно, а экономичность сократительного процесса увеличивается на 24%. При этом изменения Са-Mg-, К-ЭДТА-АТФазных активностей миофибриллярной головки под воздействием ни одного из изученных СГ не происходит.

Таким образом, при ХНС СГ обращают или сдвигают структурно-конформационное состояние и конформационную подвижность актина, а также архитектуру актомиозинового ансамбля в сторону нормализации.

Изменение конформационного состояния всей актиновой нити под воздействием СГ происходит, по-видимому, при присоединении СГ далеко не к каждому протомеру актиновой нити. Это обеспечивается высокой кооперативностью актиновой нити в норме [33,44,45] и путем восстановления кооперативности тонкой нити при ХНС под воздействием СГ. Таким образом, увеличение генерируемого напряжения и экономичности сократительного процесса должно происходить в результате восстановления (нормализации) конформационной подвижности актиновых протомеров, кооперативности передачи сигнала вдоль тонкой нити и геометрии области контакта актина с миофибриллярной головкой. Механизм усиления кооперативных перестроек в тонкой нити в случае СГ, по-видимому, аналогичен, например, действию гельсолина, присоединение которого к Цис374 одного протомера актиновой нити изменяет конформацию более чем 200 протомеров и ведет к уменьшению жесткости всей актиновой нити в 5 раз [45] или, возможно, действию гликолитических ферментов [23,24] и других белков, веществ небелковой природы и двухвалентных катио-

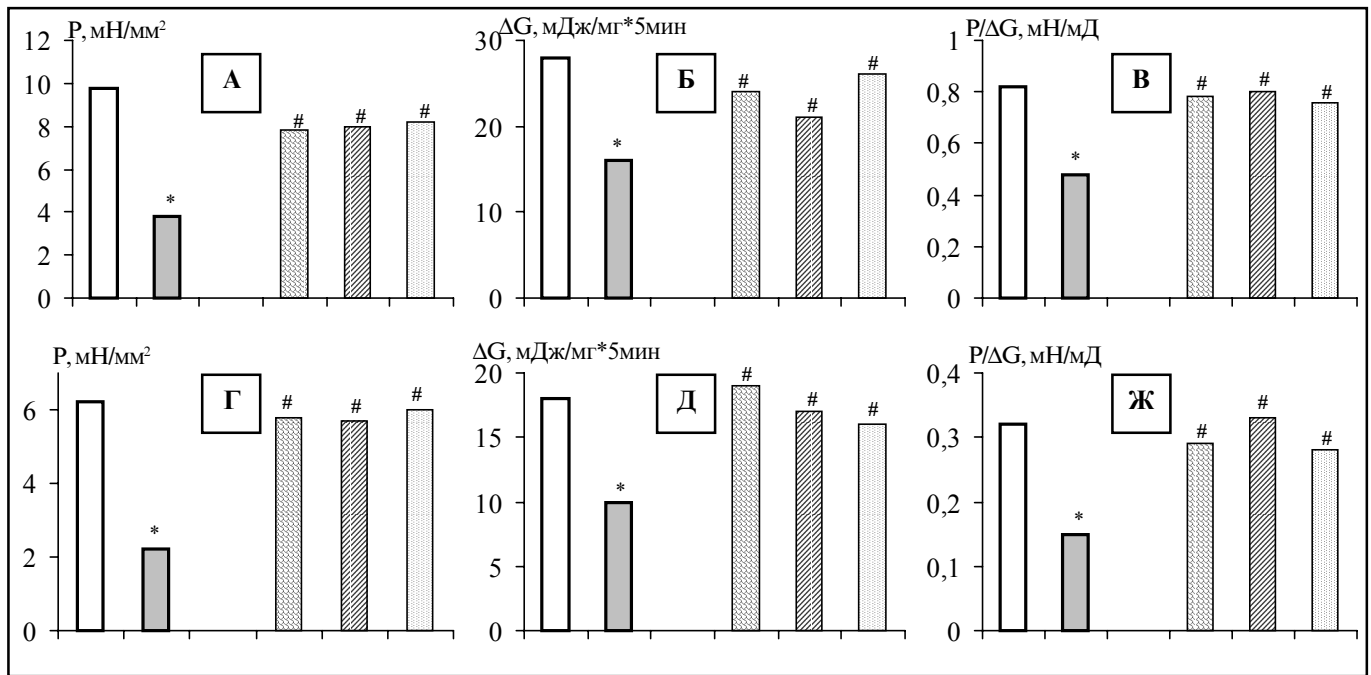


Рис. 3. Действие СГ (строфантина К (штрих), бета-ацетилдигоксина (зигзаг), бета-метилдигоксина (точка)) на напряжение (А,Г), ΔG гидролиза АТФ (Б,Д) и экономичность сократительного процесса (В,Е) ГВМ, реконструированное из ТВМ больного ХНС и миозина сердца практически здорового человека - (штрих), ГВМ, образованное из ТВМ и миозина сердца практически здорового человека (контроль) - (белый)

Примечание: * - сравнение с контролем, # - ГВМ, реконструированное из ТВМ больного ХНС и миозина сердца практически здорового человека $p < 0,001$.

нов [44] кооперативно изменяющих конформацию актиновой нити. Во всех случаях можно допустить, что происходят супрамолекулярные перестройки, индуцированные лигандом-триггером (СГ) [50].

В механизме функционирования СКБМ открытым остается вопрос о роли обратимо связываемых с тонкой нитью гликолитических ферментов [23,24,30], наличия в тонкой нити собственной компартментализованной системы энергетического обеспечения, вырабатывающей АТФ наиболее защищенным, гликолитическим путем. Этот вопрос представляет большой интерес и требует углубленного изучения, особенно в условиях выраженного энергетического дефицита при ХНС.

В крови и миокарде человека и экспериментальных животных, никогда не получавших СГ, методами иммунохимического анализа установлено присутствие эндогенных дигиталисоподобных веществ [31,40]. При ХНС содержание этих соединений в плазме крови увеличивается почти на порядок и отмечается прямая обратная корреляционная взаимосвязь между их содержанием и сердечным индексом ($r=0,62$, $p<0,05$) [31]. Это дает основание предположить, что эндогенные дигиталисоподобные вещества являются природными модуляторами актина, и что потеря миокардом, кардиомиоцитом эндогенных дигиталисоподобных соединений может вести к посттрансляционным нарушениям конформации и конформационной подвижности актина, и, в результате - к снижению сократительной способности миофибрилл. В этом аспекте экзогенные СГ воспринимаются как средства заместительной терапии,

которые, присоединяясь к актину, модифицируют актин и, тем самым, восстанавливают сократительную и релаксационную функции миофибрилл. Однако, пока это только рабочая гипотеза.

Заключение

Полученные данные создают основу для понимания субклеточных, молекулярных и субмолекулярных механизмов развития ХНС и открывают путь к раскрытию механизмов падения сократительной активности миофибрилл миокарда при ХНС и механизма генерации силы *sui generis* [5,6]. В основе развития манифестированной острой и ХНС лежат одни и те же явления - нарушение способности актомиозинового ансамбля генерировать силу и гидролизовать АТФ. При этом ведущее значение в обоих случаях имеет изменение физико-химических свойств актина, падение его конформационной подвижности и кооперативности тонкой нити. Генерализация поражения актинового протомера при ХНС ведет к усугублению отмеченных явлений и обростанию новыми - падением экономичности преобразования энергии (в результате разобщения процессов генерации силы и гидролиза АТФ, особенно выраженное в зоне инфаркта миокарда и при ХНС) и признаками поражения миозина - происходит перерастание актиновой гипотезы в актомиозиновую концепцию падения сократительной активности СКБМ [8,13,20].

Таким образом, механизм развития ХНС представляет из себя сложный многоступенчатый процесс лимитирования сократительной и релаксационной деятельности сократительного аппарата кардиомиоцита,

позапанного развития высокоэнтропийного (высокого беспорядка), низкоэнергетического состояния СКБМ и, по-видимому, кардиомиоцита и миокарда в целом. Эти субклеточные и молекулярные нарушения разыгрываются на фоне глубоких ультраструктурных изменений во всех трех системах, ответственных за акт сокращения-расслабления кардиомиоцита. Они играют важную роль в прогрессировании ХНС.

Литература

1. Давыдов А.С. Солитоны в биоэнергетике. // Киев. Наукова думка, 1986. С.158.
2. Карсанов Н.В. Сократительные и саркоплазматические белки миокарда при недостаточности сердца и у практически здоровых людей. / Тбилиси. АН ГССР, 1963. С.157.
3. Карсанов Н.В. Некоторые итоги изучения молекулярной сущности интра- и экстракардиальной дистрофии миокарда. / В сб.: Артериальная гипертензия и недостаточность сердца. Тбилиси, 1971. С.109-110.
4. Карсанов Н.В. О роли системы контрактильных белков сердца и гладкомышечных органов в развитии недостаточности сократительной функции при различных патологических состояниях. / В кн. Вопросы биохимии нервной и мышечной систем. Тбилиси. Мецниереба, 1979. С.76-84.
5. Карсанов Н.В. Биологический двигатель кардиомиоцита - к решению дилеммы: актин или миозин генерирует силу? Актин или миозин повинен в снижении сократительной способности системы контрактильных белков миокарда при недостаточности сердца? // Вопр. биол. мед. фармац. химии. - 1999. - №2. - С.13-16.
6. Карсанов Н.В. Энергия, структура, конформация и недостаточность сердца // Бюлл. экспер. биол. мед. - 1999. - № 8. - С.124-142.
7. Карсанов Н.В., Джинчелашвили Б.Г. Конформационное состояние белков миофибрилл миокарда при недостаточности сердца. // Известия АН ГССР, сер. биол. - 1988. - №2. - С.134-142.
8. Карсанов Н.В., Капанадзе Р.В., Хайндрава Н.В. Механическая активность системы контрактильных белков и энергетическая обеспеченность миокарда при стенозе аорты. // Известия АН ГССР, сер. биол. - 1987. - №13. - С.270-279.
9. Карсанов Н.В., Магалдадзе В.А., Мачарашвили Т.Н. и др. Количественные и качественные нарушения преобразования энергии в системе контрактильных белков кардиомиоцита - узловый процесс в развитии недостаточности сердца. // Вестник АМН СССР. - 1988. - №12. - С.60-68.
10. Карсанов Н.В., Пирцхалаишвили М.П. Полимеризационная способность актина Штрауба при инфаркте миокарда у человека и окклюзии коронарной артерии в эксперименте. // Вопр. мед. химии. - 1985. - №3. - С.53-57.
11. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Джибгашвили И.К. и др. Субклеточная патофизиология недостаточности сердца, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом и действие рефрактерина на внутрисердечную гемодинамику и функциональное состояние трех субклеточных систем, ответственных за акт сокращения-расслабления // Пат. физиол. - 1999. - № 3. - С.3-8.
12. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Джибгашвили И.К. и др. Положительное действие рефрактерина на резервные возможности и метаболизм миокарда при его перегрузке на фоне токсико-аллергического миокардита. // Пат. физиол. - 1999. - №4. - С.10-16.
13. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Карсанов В.Н. и др. Действие ряда сердечных гликозидов на изолированную систему контрактильных белков миокарда при недостаточности сердца, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом. Молекулярный механизм // Экспер. клин. фармакол. - 1999. - № 4. - С.18-25.
14. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р., Гуледани Н.Е. Активная роль актина в генерации системой контрактильных белков миокарда силы и ее снижении при окклюзии коронарной артерии. // Вопр. мед. биол. фарм. химии. - 1999. - № 2. - С.36-40.
15. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р. и др. Субмолекулярные механизмы нарушения сократительной функции миокарда при острой экспериментальной коронарной недостаточности. Действие сердечных гликозидов. // Экспер. клин. фармакол. - 1999. - №12. - С.
16. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р., Кучава Л.Т. Разобщение хемомеханического сопряжения в сократительном аппарате кардиомиоцита при токсико-аллергическом миокардите. // Пат. физиол. - 1993. - № 3. - С.5-9.
17. Карсанов Н.В., Татулашвили Д.Р., Сукоян Г.В., Кучава Л.Т. Нарушение хемомеханического сопряжения в миофибриллах кардиомиоцита при Л-тироксеном токсикозе и атиреозе // Вопр. мед. химии. 1993. - № 6. - С.42-47.
18. Карсанов Н.В., Татулашвили Д.Р., Сукоян Г.В. и др. Активная роль актина в преобразовании энергии системой контрактильных белков миокарда и его нарушении при окклюзии коронарной артерии. // Вопр. биол. мед. фарм. химии. - 1999. - № 2. - С.40-45.
19. Карсанов Н.В., Хугашвили З.Н., Мамулашвили Л.Д. и др. Механическая активность системы контрактильных белков, энергетическая обеспеченность миокарда и нарушение транспорта кальция при воспалительных поражениях миокарда. // Кардиология. - 1984. - № 1. - С.80-89.
20. Карсанов Н.В., Эристави Д.Д., Джинчелашвили Б.Г. Роль актина и миозина в снижении сократительных свойств миофибрилл миокарда при токсико-аллергическом миокардите. // Известия АН ГССР, сер. биол. - 1981. - № 6. - С.561-568.
21. Китаева А.П., Тедеева З.Д., Карсанов Н.В. Термодинамические параметры плавления и стабилизации структуры G-актина миокарда в норме и при миокардиострофиях. // Бюлл. экспер. биол. мед. - 1999. - № 7. - С.35-38.
22. Китаева А.П., Тедеева З.Д., Карсанов Н.В. Влияние полимеризации на термодинамические параметры плавления и стабилизации структуры F-актина миокарда собаки в норме и при миокардиострофиях. // Бюлл. экспер. биол. мед. - 1999. - №8. - С.182-185.
23. Леднев В.В. Некоторые аспекты регуляции мышечного сокращения. / В кн.: Структурные основы и регуляция биологической подвижности. М., Наука. - 1980. - С.221-270.
24. Подлубная З.А., Цховребова Л., Шпагина Л. и др. Взаимодействие альдолазы с тонкими нитями в составе I-дисков, изолированных из скелетных мышц. // Цитология. - 1985. - № 4. - С.460-464.
25. Самсонидзе Т.Г., Эристави Д.Д., Карсанов Н.В. Структура тонкой нити миокарда при сердечной недостаточности, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом. // Бюлл. экспер. биол. мед. - 1999. - №1. - С.101-105.
26. Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р., Карсанов Н.В. Конформационные изменения в актине миокарда при сердечной недостаточ-

- ности, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом. // Бюлл. экпер. биол. мед. - 1999. - №4. - С.395-399.
27. Хананашвили М.М., Карсанов Н.В., Сукоян Г.В. и др. Разобщение функционирования центров генерации силы и гидролиза АТФ в миофибриллах миокарда при экспериментальной информационной болезни. // Физиол. ж. им. Сеченова. - 1992. - №12. - С.39-49.
 28. Alpert N.R., Gordon M.S. Myofibrillar adenosine triphosphatase activity in congestive heart failure. // Am. J. Physiol., 1962; 202: 940-946.
 29. Barden J.A., Phillips L. FNMR study of the myosin and tropomyosin binding sites on actin. // Biochem. 1990; 29: 1348-1354.
 30. Clarke F.M., Stephan P., Morton D. Regulation of carbohydrate metabolism. / NY: CRC Press. 1985; 2: 1.
 31. Gottlieb S.S., Rogowski A.C., Weinberg M. et al. Elevated concentrations of endogenous ouabain in patients with congestive heart failure. // Circulation. 1992; 86: 420-425.
 32. Holmes K.C., Popp D., Gebhard W., Kabsch W. Atomic model of the actin filament. // Nature. 1990; 347: 44-49.
 33. Janmey P.A., Hvidt S., Oster G. et al. Effect of ATP on actin filament stiffness. // Nature. 1990; 347: 95-99.
 34. Karsanov N.V., Jinchvelashvili B.G. Conformational state of thin myofilament proteins in normal and chronically heart failure. // Gen. Physiol. Biophys. 1990; 9: 129-146.
 35. Karsanov N.V., Magaldadze V.A., Sukoyan G.V. et al. Energy transformation disturbances in the myocardial contractile protein system: A key process in the development of acute and chronic heart failure // J. Appl. Cardiol. 1990; 5: 467-474.
 36. Karsanov N.V., Nizharadze G.T., Pirtskhalaishvili M.P. et al. Superprecipitation of hybrid actomyosin containing pathological actin from failing hearts of adults and infants // Gen. Physiol. Biophys. 1985; 7: 417-423.
 37. Karsanov N.V., Pirtskhalaishvili M.P., Semerikova V.I., Losaberidze Nsh. Thin myofilaments proteins in normal and heart failure. // Basic Res. Cardiol. 1986; 81: 199-212.
 38. Karsanov N.V., Sukoyan G.V., Tatulashvili D.R. Energy transduction in the myocardial contractile protein system under normal conditions and in toxic-allergic myocarditis. // Biomed. Science. 1991; 4: 344-356.
 39. Katz A.M. Cellular Mechanisms in congestive heart failure. // Am. J. Cardiol. 1988; 62: 3A-8A.
 40. Kelly R.A., Smith T.W. Is ouabain the endogenous digitalis? // Circulation. 1992; 86: 694-696.
 41. Mannherz H.G. Crystallization of actin in complex with actin-binding proteins. // J. Biol. Chem. 1992; 267: 11661-11664.
 42. Mercadier J.J., Hatem S., Schwartz K. Dilated cardiomyopathies: Molecular changes responsible for altered contraction and relaxation. // Heart failure. 1993; 3: 112-120.
 43. Mercadier J.J., Lompre A.M., Due P. Altered sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase gene expression in human ventricle during end-stage heart failure. // J. Clin. Invest. 1990; 85: 305-309.
 44. Orlova A.A., Prochniewicz E., Egelman E.E. Structural dynamics of F-actin: II. Cooperativity in structural transitions. // J. Mol. Biol. 1996; 245: 598-607.
 45. Prochniewicz E., Zhang O., Janmey P., Thomas D. Cooperative molecular dynamics in phosphorescent F-actin binding of gelsolin at the barbed end affects the structure of the whole filament. // EMBO MDA Alpbach workshop symposium. 1995.
 46. Saffitz JE, Yamada K.A. Do alterations in intracellular coupling play a role in cardiac contractile dysfunction. // Circulation. 1998; 97: 630-632.
 47. Schaper J., Hein S. The structural correlate of reduced cardiac function in human dilated cardiomyopathy. // Heart Failure. 1993; 9: 95-111.
 48. Schutt C.E., Lindberg U. Actin as the generator of tension during muscle contraction. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992; 89: 319-323.
 49. Schwyter D.H., Kron S.J., Toyoshima Y.Y., et al. Subtilisin cleavage of actin inhibits in vitro sliding movement of actin filaments over myosin. // J. Cell Biol. 1990; 111: 465-470.
 50. Stopa B., Gorny M., Konilezny L., et al. Supramolecular ligands: monomer structure and protein ligation capability. // Biochemie. 1998; 80: 963-968.
 51. Takashi R., Muhlrad A., Botts J. Spatial relationship between a fast-reacting thiol and a reactive lysine residue of myosin subfragment 1. // Biochemistry. 1982; 21: 5661-5668.

Abstract

The work has been carried out on myocardial bioplates, autopsy and experimental material. In chronic heart failure (CHF) it has been established the sharp decrease of ability of force generation, ATP hydrolysis and economy of energy transduction in myocardial contractile protein (MCPS) at the time of development of energy deficit state and disturbances in Ca-transport system are the key mechanism of CHF development and progression. In contradiction to early and acute HF in CHF myosin-based (as a result of damage of hydrolytic center of myosin head) decrease of intensity of ATP hydrolysis is deposited on the actin-based decrease of value and velocity of generated force and economy of energy transduction in MCPS. The described phenomena in CHF are conditioned on the molecular level by the changes of the structural-conformational state of monomer and protomer of actin and its interaction with myosin heads of thick filament in force generation process. This conclusion has been confirmed in experiments in which are studied the properties of hybrid fibers, reconstructed from failing heart thin filament and normal myosin and vice versa. The actomyosin hypothesis of the mechanism of force generation and energy transduction disturbances in CHF has been suggested. It has been shown that at the submolecular level in actin the distances between Lys61, Tyr69 in subdomain 2 and Cys374 and Cys10 are increased, the conformation mobility of these aminoacidic acids is decreased and microenvironment is changed. These leads to the loosening of outside domain of actin. According to these data together with the data of atomic structure of skeletal muscle actin and 3D reconstruction pattern of cardiac actin from normal and failing heart a hypothetical models for such actins have been reconstructed. The appointed faults have posttranslational character and under the creation of optimal conditions in vitro under the influence of cardiac glycosides (β -acetyldigoxine, β -methyl digoxine and strophanthine K) are able to revert, though they are firm.

Key words: chronic heart failure, cardiomyopathy, infection-allergic myocarditis, ischemic cardiomyopathy, actin, myosin.

Поступила 05/06-2000

* * *

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРДАФЛЕКСА-РЕТАРД В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Барт Б.Я., Михайлузова М.П., Рунихина Н.К., Комиссаров А.Л.

Кафедра поликлинической терапии РГМУ, Москва

Резюме

У 40 больных с эссенциальной гипертонией определялись клиническая эффективность и безопасность применения одного из антагонистов кальция II поколения - кордафлекса-ретард, который назначался в суточной дозе 40 мг на протяжении 4-х недель. Об эффективности препарата судили на основании клинического измерения АД и данных СМ АД. Проведенные исследования и полученные результаты свидетельствуют о снижении АД у подавляющего большинства больных. Лечение кордафлексом не ухудшало суточный ритм АД, не повышало вариабельность последнего. Побочные реакции при назначении кордафлекса были у небольшого числа больных и, поскольку они носили слабовыраженный характер, то отмены препарата не потребовалось ни у одного из больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, кордафлекс-ретард.

Исследования, посвященные артериальной гипертонии, и значительный клинический опыт, которым мы располагаем сегодня, подтверждают необходимость длительного, по существу пожизненного, лечения артериальной гипертонии, которое должно проводиться врачами первичного звена здравоохранения. Тем не менее, анализ литературных данных позволяет констатировать, что эффективность терапии гипертонической болезни, проводимой во внебольничных лечебно-профилактических учреждениях, все еще недостаточна [1,3,6,11,14].

В последние годы появилась реальная возможность улучшения существующей ситуации, благодаря внедрению метода суточного мониторирования артериального давления (СМ АД) и появлению ряда эффективных антигипертензивных средств. К их числу относятся антагонисты кальция, которые ныне занимают достаточно прочное место среди современных препаратов, эффективно снижающих повышенное давление у лиц различных возрастных групп. Терапевты и кардиологи первичного звена здравоохранения, у которых наблюдается и лечится большинство больных гипертонической болезнью различной степени тяжести, из препаратов данной группы чаще всего назначают фелодипин (плендил), дилтиазем, амлодипин (норваск). Об их успешном применении у больных гипертонической болезнью имеются многочисленные сообщения в литературе [2,7,9,13,15,16,17,19,23,25]. В то же время, практические врачи меньше знакомы с препаратом кордафлекс-ретард, который по химической структуре является производным дигидропиридина и обладает теми же свойствами, которые присущи представителям этой группы, а именно - высокой сосудистой селективностью и пролонгированным действием. Данные, посвященные применению кордафлекса при лечении больных гипертонической болезнью, весьма ограничены: имеются единичные публикации зарубежных авторов [22,27] и отечественных - в форме выступления на симпозиуме, посвященном антагонистам кальция, на конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1999) [5,8,12]. В связи с этим и была предпринята настоящая работа, цель которой - оценка клинической эффективности и безопасности назна-

чения кордафлекса больным мягкой и умеренной артериальной гипертонией в поликлинических условиях.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных с эссенциальной гипертонией (23 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 30 до 57 лет (средний возраст $47,5 \pm 1$ год), диагноз которым был поставлен после тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования. Согласно последней классификации уровней АД (ВОЗ и Международное общество гипертензии, 1999) [21] у 1 больного отмечалась мягкая, у 38 - умеренная, и у 1 - тяжелая гипертензия. Длительность заболевания была 3-18 лет, что в среднем составило $7,2 \pm 1,2$ года. Четверо больных, помимо гипертонической болезни, страдали ИБС: у трех была стенокардия напряжения 2 ФК и у одного - постинфарктный кардиосклероз. У отдельных больных в качестве сопутствующих заболеваний были следующие: сахарный диабет II типа (1 человек), ожирение II-III степени (1 человек), хронический обструктивный бронхит вне обострения (1 человек).

Всем больным в динамике проводился физикальный осмотр, клиническое измерение АД методом Короткова, стоя и лежа, определение частоты сердечных сокращений, регистрация ЭКГ и СМ АД. Кроме того, исследовали гемограмму, определяли содержание глюкозы, билирубина, холестерина, триглицеридов, креатинина и активность трансаминаз (АсАт и АлАт) в сыворотке крови. Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппарата «Meditech» (Венгрия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 15 минут в период бодрствования и 30 минут - в период сна. При оценке артериальной гипертонии при СМ АД мы основывались на данных, представленных большинством клиницистов [4,10,26]. За критерии гипертонии принимали следующие параметры: среднесуточные показатели систолического и диастолического АД выше 130 и 80 мм рт.ст., соответственно, в дневное время - выше 140 и 80 мм рт.ст. и в ночное время - выше 120 и 70 мм рт.ст. Анализировали средние значения АД, вариабельность систолического и диастоли-

ческого АД за сутки, день, ночь, суточный индекс (степень ночного снижения АД). Последний определяли как соотношение разницы дневного и ночного АД к дневному АД, выраженное в процентах (СНС АД). Кроме того, определяли индекс нагрузки давлением (ИНВ АД, в %, за сутки) и индекс площади под кривой (ИПл. в мм рт. ст. за сутки). Для характеристики вариабельности АД использовали показатель стандартного отклонения (STD, мм рт. ст.) систолического и диастолического АД за сутки.

Кордафлекс (фирмы «Эгис», Венгрия) назначался в суточной дозе 40 мг (по 20 мг 2 раза в день - утром и вечером) в виде монотерапии в течение 4-х недель. За 4 дня до обследования и назначения препарата всем больным отменяли антигипертензивные средства различных групп, которые они получали в поликлинических условиях, но которые не оказывали гипотензивного действия. Об эффективности кордафлекса судили на основании клинического измерения АД и данных СМ АД. Эффект оценивался как отличный в случае снижения диастолического давления (ДАД) в положении лежа до 90 мм рт. ст. или ниже, как хороший - при снижении ДАД на 10 мм рт. ст. и более и удовлетворительный, если ДАД не достигало 90 мм рт. ст., однако снижалось на 10 мм рт. ст. и более от исходного уровня. В тех случаях, когда степень снижения ДАД не отвечала указанным выше критериям или ДАД повысилось, констатировалось отсутствие эффекта.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента и непараметрических методов с использованием критерия χ^2 (данные представлены в виде $M \pm m$; достоверными считали изменения при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, исходно имели в среднем клиническое АД, равное $162,4 \pm 1,4/99,4 \pm 0,5$ мм рт.ст. и ЧСС - $70,4 \pm 0,7$ уд/мин. Показатели среднего за сутки АД у наблюдавшихся больных были на несколько мм рт.ст. ниже и в среднем составили $146,3 \pm 1,3/88,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. При измерении АД в домашних условиях или при суточном мониторинге, как правило, получают более низкие показатели последнего, чем на приеме у врача. По данным экспертов ВОЗ [21], разница между клиническим АД и АД, полученным при суточном мониторинге, составляет, приблизительно, 15 мм рт.ст. для систолического и 10 мм рт.ст. для диастолического АД. У наших пациентов мы наблюдали аналогичные расхождения в показателях клинического АД и среднесуточного АД по данным СМ.

Клиническое АД на 4-й неделе лечения кордафлексом снизилось, в среднем по группе, до $135,4 \pm 1,2/85,6 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Хороший гипотензивный эффект, т.е. снижение диастолического АД на 10 или более мм рт.ст., отмечался у 34 из 40 пациентов (в 85% случаев). У пятерых пациентов регистрировался удовлетворительный эффект, т.е. диастолическое АД снизилось на 5-9 мм рт.ст., и только у одного пациента, на фоне проводимой терапии, не наблюдалось снижения диастолического АД.

В таблице представлены определявшиеся нами показатели СМ АД до и в конце 4-недельного курса лечения кор-

дафлексом-ретард. Из таблицы видно, что после назначения терапии АД среднее за сутки, как систолическое, так и диастолическое, стало достоверно ниже по сравнению с исходными показателями. Исходно уровень среднего за сутки АД в группе составил $146,3 \pm 1,3/88,8 \pm 1,2$ мм рт.ст. После лечения этот показатель уменьшился и составил $131,4 \pm 1,3/78,6 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). При парном сравнении показателей СМ АД к концу 4-й недели лечения в среднем по группе отмечалось снижение суточного АД на $14,9 \pm 1,7/10,2 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,001$. Снижение среднесуточных показателей АД сопровождалось также уменьшением индекса нагрузки давлением (ИНВ). До лечения этот показатель был равен $72,8 \pm 3,1/58,2 \pm 3,8\%$, а в конце лечения нагрузка давлением снизилась, приблизительно в 2 раза, и составила $35,4 \pm 3,3/22,6 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$). При парном сравнении ИНВ АД за сутки снизился на $37,3 \pm 4,3/35,6 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$). Показатели индекса площади под кривой АД за сутки исходно составили $338,0 \pm 24,8/157,0 \pm 14,1$ мм рт.ст./час, после лечения - $105,2 \pm 16,9/40,1 \pm 7,1$ мм рт.ст./час ($p < 0,001$), т.е., в результате применения препарата произошло снижение упомянутых показателей на $232,8 \pm 25,2/116,9 \pm 12,9$ мм рт.ст./час ($p < 0,001$).

Гипотензивный эффект, т.е. снижение АД $> 10\%$, по данным СМ АД, либо его нормализация, отмечался у 33-х из 40 больных (82,5%). Таким образом, можно констатировать, что к концу исследования путем монотерапии кордафлексом в дозе 40 мг в сутки, удалось эффективно контролировать уровень АД у 82,5% пациентов.

Режим дозирования кордафлекса дважды в сутки обеспечивал контроль АД в течение 24 часов при отсутствии воздействия на физиологические колебания АД. Снижение как систолического, так и диастолического АД, вызываемое кордафлексом, было статистически достоверным в дневное время суток и ночью. Средние за день цифры АД до назначения препарата были $149,4 \pm 1,5/92 \pm 1,3$ мм рт.ст., после лечения - $134,9 \pm 1,3/82 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). В ночное время этот показатель до лечения был равен $140,2 \pm 1,8/82,6 \pm 1,2$ мм рт.ст., после лечения - $121,6 \pm 3,3/71,7 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

При анализе влияния 4-недельного лечения кордафлексом-ретард на показатели АД у пациентов с различными вариантами суточного ритма АД, наблюдалось улучшение характеристик суточного профиля АД преимущественно в группе с его нарушением. Исходно пациентов с СНС АД $> 10\%$ было 11 человек (1-я группа). Средняя в группе СНС АД составила $14,6 \pm 1,6/20,8 \pm 1,7\%$. Среднесуточные цифры АД в этой группе были $147 \pm 2,4/89 \pm 2,4$ мм рт.ст. У 29 пациентов СНС АД была ниже 10%, в среднем $2,2 \pm 1,1/4,8 \pm 4,6\%$ (2-я группа). Уровень среднего за сутки АД составил в этой группе $146 \pm 1,6/88,8 \pm 1,4$ мм рт.ст. В первой и во второй группах гипотензивный эффект кордафлекса был одинаковым и составил $16,6 \pm 3,4/10,3 \pm 3,1$ мм рт.ст. и $14,3 \pm 2/10,2 \pm 1,5$ мм рт.ст., соответственно. Во второй группе с исходным низким или измененным перепадом давления день-ночь использование кордафлекса способствовало улучшению показателей суточного ритма АД: у 6 пациентов из этой группы СНС АД при повторном обследовании

Таблица

Динамика показателей СМ АД
в процессе лечения кордафлексом-ретард (М±m)

Показатели СМ АД	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД среднее за сутки	146,3±1,3	131,4±1,3**	88,8±1,2	78,6±0,9**
STD АД за сутки	15,2±0,4	13,3±0,4*	11,2±0,3	10,8±0,4
СНС АД, %	5,6±1,2	7,4±0,9	9,2±1,4	11,8±1,2
ИБ АД за сутки, %	72,8±3,1	35,4±3,3**	58,2±3,8	22,6±2,6**
ИПл. АД за сутки, мм рт.ст. час	338,0±24,8	105,2±16,9**	157,0±14,1	40,1±7,1**
АД среднее за день	149,4±1,5	134,9±1,3**	92±1,3	82±0,9**
STD АД за день	13,7±0,4	12,4±0,5*	10±0,3	9,8±0,4
ИБ АД за день, %	69±3,5	32,4±3,4**	57,5±4,5	21,8±3,1**
ИПл. АД за день, мм рт.ст. час	293,4±25,2	93,8±17,2**	152,7±17	41,2±9,1**
АД среднее за ночь	140,2±1,8	121,6±3,3**	82,6±1,2	71,7±1,0**
STD АД за ночь	14,2±0,8	11,5±0,4**	10±0,5	9,1±0,5
ИБ АД за ночь, %	79,8±3,4	41,1±4,1**	57,5±4,1	23,6±3,3**
ИПл. АД за ночь, мм рт.ст. час	412±36	124,8±20,3**	156,5±16,2	36,4±6,4**

Примечание: ** - $p < 0,001$, * - $p < 0,01$, САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, Std АД - вариабельность АД, СНС АД - степень ночного снижения, ИБ АД - индекс времени АД, ИПл. АД - индекс площади под кривой АД.

в конце лечения превысила 10%-й рубеж. В среднем в этой группе отмечалось увеличение СНС АД на $4,4 \pm 1/5,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$). В первой группе с большим перепадом давления СНС АД, напротив, уменьшилась на $4,9 \pm 2,2\%$ для систолического АД ($p < 0,05$) и на $5,1 \pm 2,4\%$ - для диастолического АД (различие недостоверно).

Существенным в действии кордафлекса следует считать отсутствие повышения вариабельности давления. Динамика ее показателей за сутки, в дневное и ночное время представлена в таблице, откуда видно, что имеет место достоверное снижение вариабельности систолического давления. В то же время, прием препарата не оказывал достоверного влияния на вариабельность диастолического давления. При оценке клинической эффективности гипотензивного действия любого препарата следует учитывать его влияние на частоту сердечных сокращений. Весьма желательно, чтобы снижение АД не сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений, которое рассматривается клиницистами в качестве самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистой смертности, в том числе, у больных с АГ [20]. В нашем исследовании полученный гипотензивный эффект при назначении кордафлекса вызвал незначительное учащение частоты сердечных сокращений у 14 больных. Оно достоверно увеличилось, в среднем, на $3,9 \pm 1,1$ уд. в мин, что составило 5,5% от исходных показателей, и сохранялось в течение всего периода приема препарата. Отсутствие выраженного увеличения частоты сердечных сокращений было расценено нами в качестве важного положительного свойства кордафлекса, как одного из представителей группы антагонистов кальция, применяющихся при лечении эссенциальной гипертонии.

Побочные реакции при монотерапии кордафлексом наблюдались у 8 из 40 пациентов, имели нетяжелое течение, не требовали отмены препарата. Среди них отмечались: умеренная головная боль в первые дни приема препарата - у 3-х пациентов, увеличение и учащение мочеиспускания - у 2-х, пастозность голеней - у 2-х и у одной пациентки - сердцебиение и появление предсердных экстрасистол, зарегистрированных на ЭКГ.

В показателях биохимического анализа крови, формулы крови и общего анализа мочи достоверных изменений не отмечалось. Нейтральный, в метаболическом плане, кордафлекс в течение 4-х недель не оказывал негативного влияния на уровень концентрации глюкозы, липидов и электролитов в плазме крови, а также на функцию почек и печени.

Метод измерения АД по тонам Короткова по-прежнему остается основным в повседневной деятельности врачей. Он доказал свою клиническую, практическую значимость и важность для диагностики, прогноза и течения артериальной гипертонии. Однако, опыт, накапливающийся в процессе клинической работы, свидетельствует о том, что разовые измерения АД не дают представления о его ха-

рактере в различные периоды суток, не позволяют получить достоверное и полноценное представление об эффективности назначаемого пролонгированного антигипертензивного препарата. Этого удастся достичь при более широком использовании в практической деятельности метода СМ АД. С помощью последнего представилась возможность подробнее представить характеристики гипотензивного действия препарата, получить сведения о том, на какие показатели и в каком направлении действует препарат, какова диагностическая и прогностическая значимость показателей, составляющих суточный профиль АД.

Наши исследования по применению кордафлекса в лечении эссенциальной гипертонии показали, что препарат оказывает выраженное гипотензивное действие. При клиническом измерении АД в 85% случаев эффект был оценен нами как хороший, в 12,5% - как удовлетворительный. Использование СМ АД также подтвердило факт снижения или нормализации давления у 82,5% больных. Кроме того, СМ показало, что с помощью кордафлекса возможно эффективно контролировать давление на протяжении суток. Весьма существенным качеством кордафлекса-ретард следует признать отсутствие неблагоприятного воздействия на физиологические колебания АД. При двухразовом приеме препарата суточный ритм АД не нарушался, у больных сохранялся достаточно выраженный перепад давления день-ночь. Терапия кордафлексом в течение 4-х недель не сопровождалась повышением вариабельности АД. Отмеченное нами достоверное снижение вариабельности систолического давления было, вероятно, вызвано, с одной

стороны, гипотензивным эффектом препарата, с другой - непосредственным влиянием его на изменчивость АД.

Использование СМ АД привело клиницистов к предположению о том, что повреждающее влияние на состояние органов-мишеней оказывает, как само повышенное давление, так и высокая вариабельность [18,24]. Роль последней в развитии поражения органов-мишеней в последние годы тщательно изучается, но имеются достаточные основания рассматривать ее как независимый фактор риска такого поражения [18,23]. В связи с этим, данные о снижении повышенной вариабельности систолического давления под влиянием кордафлекса, полученные нами, можно расценивать как позитивные.

Таким образом, анализируя эффект действия кордафлекса-ретард, на основании полученных нами результатов СМ АД, можно сделать вывод, что препарат по многим параметрам соответствует требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам [7,9,10,11,14].

К числу положительных качеств кордафлекса-ретард следует отнести отсутствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен, что дает основание врачам назначать его больным эссенциальной гипертензией, страдающим одновременно ИБС, сахарным диабетом и/или/ имеющим дислипидемию. Назначение кордафлекса не оказывало токсического действия на функцию печени и почек, о чем судили на основании определения активности сывороточных ферментов и содержания креатинина в крови. В этой связи не исключается возможность назначения кордафлекса больным с артериальной гипертензией и неотяжелыми поражениями печени и почек.

К сожалению, кордафлекс оказался не лишенным побочных реакций, свойственных представителям этой группы лекарственных средств. Причиной возникновения головной боли, пастозности голеней считается дилатация артериол как основной механизм действия, характерный для антагонистов кальция. Пастозность голеней можно объяснить возникновением повышенного гидростатического давления в капиллярах, связанного с преимущественным расширением прекапиллярных артерий по сравнению с посткапиллярными венами. Врач, зная возможность появления этих побочных реакций, должен обязательно

предупреждать больных о возможности их возникновения при назначении препарата.

Следовательно, кордафлекс-ретард, являющийся одним из представителей антагонистов кальция и относящийся ко второму поколению дигидропиридиновой группы пролонгированного действия, можно рекомендовать для более широкого использования во внебольничных лечебных учреждениях при артериальной гипертензии. Данные рекомендации основаны на том, что при монотерапии и двухразовом суточном приеме препарат снижает артериальное давление у подавляющего большинства больных, не ухудшает суточный ритм АД, не повышает вариабельность последнего, не вызывает выраженной тахикардии. Кроме того, он не оказывает неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен, что позволяет назначать его больным с сахарным диабетом и атерогенной дислипидемией. Он редко вызывает побочные реакции, требующие его отмены.

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что кордафлекс-ретард является достойным представителем препаратов группы антагонистов кальция и, несомненно, займёт надлежащее место в ряду эффективных антигипертензивных средств при лечении больных эссенциальной гипертензией в поликлинических условиях.

Выводы

1. Монотерапия кордафлексом 40 мг/сутки приводила к снижению АД у 82,5% пациентов с эссенциальной гипертензией.
2. Лечение кордафлексом не ухудшает суточный ритм АД, не повышает вариабельность последнего, не вызывает тахикардии.
3. Побочные реакции при назначении кордафлекса отмечались у небольшого числа больных, были слабо выражены и не требовали отмены препарата ни у одного из этих пациентов.
4. Выраженный антигипертензивный эффект и хорошая переносимость кордафлекса-ретард позволяют рекомендовать его для более широкого использования во внебольничных условиях для лечения больных эссенциальной гипертензией.

Литература

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Г.Г. Гипотензивная терапия // Кардиология, 1997; №3. -88-94
2. Белоусов Ю.В. Клиническая фармакология амлодипина(норваска) // Клиническая фармакология и терапия, 1995; 4(3): 59-63.
3. Бритов А.Н. Современная классификация артериальной гипертензии и ее применение при вторичной профилактике // Кардиология, 1996; 8: 86-93.
4. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей) // Кардиология, 1997; 6: 96-104.
5. Гороховская Г.Н. О клинической эффективности кордафлекса в лечении гипертенгической болезни // В мире лекарств, 1999; 3-4(5-6):92.
6. Карпов Ю.А. Мягкая гипертензия: необходимое лечение // Новый мед. журнал, 1995; 1: 28-30.
7. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Антагонисты кальция-препараты первой линии в современной кардиологии (1-я часть) // Терапевтический архив, 1995; 6: 81-84.
8. Кательницкая Л.И. Клиническое применение препарата кордафлекс-ретард у пожилых пациентов // В мире лекарств, 1999; 3-4(5-6): 93.
9. Кобалава Ж.Д. Лечение мягкой и умеренной артериальной гипертензии фелодипином: многоцентровое исследование фелодипина ER в России // Кардиология, 1999; 7: 9-12.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертензией // Кардиология, 1997; 9: 98-104.
11. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная эффективность основных групп гипотензивных средств у больных артериальной

- ной гипертензией // Кардиология, 1999; 7: 23-30.
12. Подзолков В.И. Использование антагонистов кальция в терапии артериальной гипертензии у больных с инсулино-резистентностью // В мире лекарств, 1999; 3-4(5-6): 92.
 13. Подзолков В.И., Косева К.И., Маколкин В.И. Клиническая эффективность антагониста кальция второго поколения-фелодипина ER-у больных гипертонической болезнью // Кардиология, 1999; 5: 20-23.
 14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. / Лечение артериальной гипертензии. М. 1999.
 15. Сидоренко Б.А., Ершова А.Е. Фелодипин при артериальной гипертензии // Клиническая фармакология и терапия, 1996; №5(3). -39-40.
 16. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. / Антагонисты кальция. М. 1997.
 17. Franchi M., Di Perri T. A comparative study of the efficacy and tolerability of amlodipine and lisinopril in the treatment of essential hypertension // Clin. Drug Investig., 1997; 13: Suppl. 1: 92-96.
 18. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability // Journ. Hypertensions, 1993; 11: 1133-1137.
 19. Frishman W., Brobyn R., Brown R. et al. Amlodipine versus atenolol in essential hypertension // Amer. J. Cardiol., 1994; 73: Suppl. A: 50-54.
 20. Gillman V., Rfnnel W., Belanger A., d'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension // Amer. Heart Journ., 1993, 125, 1148-1154.
 21. Guidelines Subcommittee 1999 World Health Organisation - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // Journ. of Hypertension, 1999; 17: 151-183.
 22. Klebovich J., Horvai G., Grezal G., Baloghne N. et al. Cordaflex R as Adalat 20 mg filmtablettak összehasonlító human farmakokinetikája egyeztetés ismertetelt dózissal utána // Acta Pharma Hung., 1996, 66(1): 29-39.
 23. Kocnig W. Efficacy and tolerability of felodipine and amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension (a randomised double-blind multicentre trial) // Drug Investig., 1993; 4: 200-205.
 24. Mesedith P.A., Perloff D., Mancia G., Piccering T. Blood pressure variability and its implications for antihypertensive therapy // Blood Press., 1995; 4: 5-11.
 25. Nayler W. Amlodipine / Berlin-Verlag, 1993.
 26. O'Brien E., Atkins N., O'Malley K. Defining normal ambulatory blood pressure // Amer. J. Hypertens, 1993; 6: 201-206.
 27. Somogyi M., Osvath E. Szemelvények a Cordaflex család klinikai vizsgálataiból // Acta Pharma Hung., 1996, 66(1): 47-51.

Abstract

We have studied clinical efficacy and safety of a II generation calcium antagonist cordaflex-retard administered in a daily dose of 40 mg for 4 weeks to 40 patients with essential hypertension. Efficacy was estimated by clinical BP measuring and daily monitoring. The results indicate BP decrease in an overwhelming majority of patients. Treatment with cordaflex did not deteriorate daily BP rhythm, did not increase its variability. Adverse reactions were noted in a minor number of patients and did not require drug withdrawal as they were mild.

Keywords: arterial hypertension, daily blood pressure monitoring, cordaflex-retard.

Поступила 27/03-2000

* * *

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ГОДИЧНОЙ ТЕРАПИИ МИБЕФРАДИЛОМ, ФОСИНОПРИЛОМ И ДОКСАЗОЗИНОМ

Орлов В.А., Транкин А.И., Афонин С.И.

Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов над стационарным уровнем рассматривается как универсальный механизм повреждения клеточных мембран при различных патологических состояниях.

Так, например, дисбаланс катехоламинов в развитии гипертензий и повреждения миокарда общепризнан. Под их действием в определенных условиях образуются активные формы кислорода, снижается активность антиоксидантных механизмов, что, в свою очередь, приводит к усилению (извращению) перекисного окисления липидов. В результате этого значительная часть липидов и фосфолипидов подвергается трансформации, что приводит к физико-химической и ультраструктурной дезорганизации внутриклеточных мембран. В клетке уменьшается число саркомеров, возрастает концентрация гликогенов, увеличивается ионный ток натрия и кальция в клетку, нарастает дефицит внутриклеточного калия, возникает внутриклеточный ацидоз. Эти и другие механизмы ведут к повреждению клетки и нарушению ее функции. Сейчас, когда становятся понятными глубинные клеточные механизмы патологии, создаются высокоэффективные цитопротекторы (предуктал), особенно важно, чтобы используемые препараты обладали протективным действием (кардиопротекция, по существу, является частным случаем цитопротекции). При артериальных гипертензиях, когда аргинин имеет дисфункцию клеточных мембран, важность оценки активности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантных систем становится тем более очевидной. С определенной оговоркой можно утверждать, что речь идет о ключевых факторах прогрессирования (или обратного развития) болезни на клеточном уровне.

Материал и методы

В исследование было включено 150 человек со стабильной АГ.

Среди включенных в исследование было 89 мужчин (59,3%) и 61 женщина (40,6%). Возраст больных варьировал от 21 до 59 лет, средний возраст составил $39,9 \pm 0,78$ лет. Давность АГ у больных варьировала от 0 до 18 лет, составляя, в среднем, $6,8 \pm 0,33$ лет.

Рост больных составлял 152-201 см, в среднем - $176,1 \pm 0,75$ см. Вес больных колебался в пределах от 48 до 134 кг, в среднем - $76,43 \pm 1,07$ кг.

После дифференциальной диагностики всем больным был поставлен диагноз гипертонической болезни I-II стадии по критериям ВОЗ. Наличие ИБС у больных исключалось по клиническим данным - с использованием анкеты Роуза, данным ЭКГ, 24-часового ЭКГ-мониторирования по

Холтеру (67 больных) и пробы с физической нагрузкой на велоэргометре или тредмиле (50 больных). У 43 больных (28,7%) была мягкая АГ, у 107 (71,3%) - умеренная АГ. Увеличение индекса Кетле (i 30) отмечено у 82 больных (54,6%); среди больных с мягкой АГ - у 30 (20,0%) больных, среди больных с умеренной АГ - у 52 (34,6%).

Из исследования исключались больные с наличием симптоматических артериальных гипертензий, подлежащих хирургической коррекции, хронической почечной недостаточностью, подлежащие лечению гемодиализом, имеющие сопутствующую патологию печени, больные после перенесенного инсульта на фоне артериальной гипертензии.

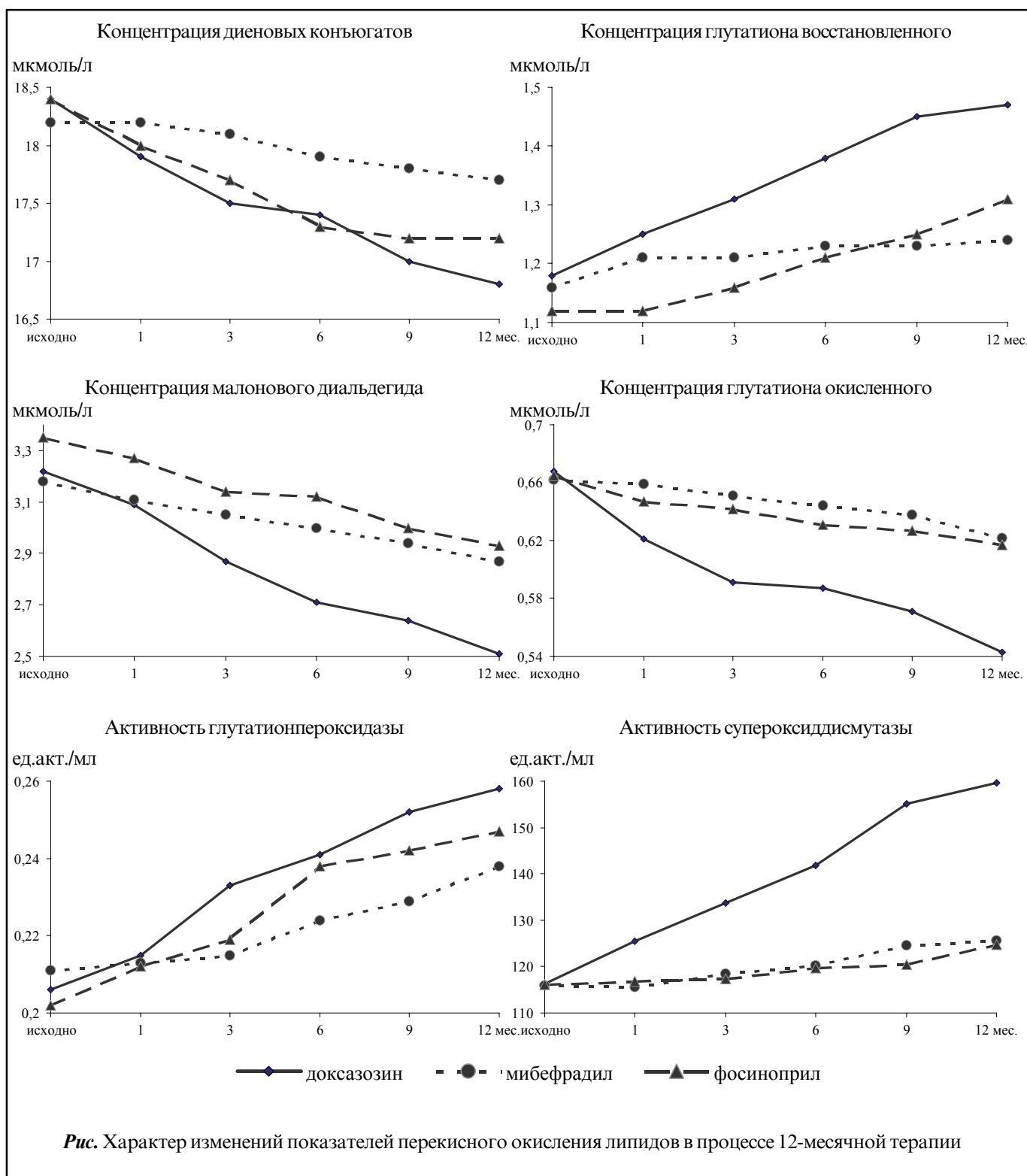
Оценку активности ПОЛ и состояния антиоксидантных механизмов проводили до назначения лекарств, через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев монотерапии. Кровь для исследования брали из локтевой вены утром через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов и малонового диальдегида - определяли по методу L. Placer. Состояние антиоксидантной защиты изучали на основании определения концентрации глутатиона окисленного и глутатиона восстановленного, активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Уровни глутатиона определяли по методу D. Ellman. Активность ферментов определяли по методикам D. Paglia и С. Чевари и выражали в единицах активности на 1 мл. Определение продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов проводили в цельной крови и эритроцитах. Все измерения производились на аналитическом спектрофотометре ЕРОЛ-20 (Польша).

Далее назначались, соответственно, по группам фосиноприл - 10 мг в сутки, доксазозин - 1 мг в сутки, мибефрадил - 50 мг в сутки. Все больные получали соответствующий препарат однократно натощак, утром (с 7 до 9 утра).

При сравнении групп по основным показателям использовали критерий t Стьюдента для непрерывных переменных и критерий χ^2 или точный тест Фишера, если признак характеризовал частоту явления. При сравнении величин с негауссовским распределением применяли критерий U Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

На графиках представлены показатели динамики продуктов ПОЛ и активности антиоксидантной защиты цельной крови, так как не выявлено существенных различий в динамике ПОЛ в цельной крови и эритроцитах. Кардиопротективный эффект доксазозина, по-видимому, напрямую сопряжен с влиянием на систему ПОЛ. На фоне лечения



доксазозином отмечено быстрое восстановление активности антиоксидантных ферментов (достоверно - через 1 месяц лечения), уменьшение концентрации продуктов ПОЛ также было значительным и достоверным уже с первого месяца лечения. Это же обстоятельство относится к системе глутатиона. Такое энергичное влияние доксазозина на систему ПОЛ без преувеличения можно объяснить нали-

чием у доксазозина антиоксидантных свойств. Интересен факт наличия корреляционной связи между регрессом массы миокарда левого желудочка и снижением концентрации малонового диальдегида с 6 месяца от начала терапии (коэффициент корреляции равен 0,42). Также отмечалась корреляционная связь между восстановлением активности супероксиддисмутазы и процентом перегрузки давле-

ния в утренние часы (по данным СМАД) - коэффициент корреляции равен 0,38 (после 9 месяцев лечения).

В процессе лечения фосоноприлом также отмечено уменьшение концентрации продуктов ПОЛ и увеличение активности антиоксидантных систем (достоверно - с 3 месяца от начала терапии), но выраженность этого эффекта, по сравнению с доксазозином, значительно меньше. Исключением является влияние на концентрацию диеновых конъюгатов, где степень снижения его концентрации соизмерима с доксазозином. Очевидно, что влияние на систему ПОЛ у фосоноприла является лишь составляющей, но не результирующей частью кардиопротекции. Мибефрадил свой кардиопротективный эффект, вероятно, проявляет за счет других механизмов регуляции. Влияние мибефрадила на концентрацию ПОЛ и активность антиоксидантной

системы ничтожно мало (значение динамики практически не выходит за пределы статистической погрешности).

Выводы

1. Доксазозин у больных артериальной гипертензией оказывает отчетливый кардиопротективный эффект, который обусловлен наличием у него антиоксидантных свойств.
2. Фосоноприл оказывает позитивное влияние на систему ПОЛ, снижая концентрацию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, восстанавливая активность системы глутатиона и антиоксидантных ферментов, что является составной частью его кардиопротективного эффекта.
3. Мибефрадил не оказывает заметного влияния на систему ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, т.к. он, по-видимому, реализует свой кардиопротективный эффект через другие механизмы клеточной регуляции.

Литература

1. Корыть И. Н. // Врач. дело. - 1990. - № 4. - С. 43-45.
2. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. / 2-е изд. - Минск, 1982. - С. 208-210.
3. Панкин В. З., Вихерт В. М., Тихазе А. К. и др. // Вопр. мед. химии. - 1989. - № 3. - С. 18-24.
4. Чевари С., Чаба И. // Лаб. дело. - 1985. - № 11. - С. 678-681.
5. Ярема Н.И., Рудык Б.И. // Тер. архив - 1995 - Т.67 - №8 - С. 28-30
6. Amery A., Lijen P. // Drugs. - 1966. - Vol. 36, N 2. - P. 1-5.
7. Ellman D., Grayani M. T., Daire S. // Nature. - 1966. - Vol. 212, N 5099. - P. 294-296.
8. Pagua D. E., Valentine W. N. // J. Lab. elm. Med. - 1967. - Vol. 70, N 1. - P. 158-167.
9. Placer L. // Nahmng. - 1968. - Bd 12, N 6. - S. 679-684.
10. Yarema N. I., Rudyk B. I. // Soviet Arch. intern. Med. - 1991. - Vol. 63, N 2. - P. 154-157.

Поступила 18/10-2000

* * *

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ТАХИКАРИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Минаков Э.В., Хохлов Р.А.

Воронежская медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Результаты изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) продемонстрировали способность β -адреноблокаторов благоприятно влиять на состояние вегетативной нервной системы (ВНС) у больных ИБС, хроническими симптоматическими желудочковыми аритмиями на фоне органических заболеваний сердца, а также при застойной сердечной недостаточности [1,2,3]. Пр продемонстрирована высокая клиническая эффективность этих препаратов в предотвращении различных тахикарий и фибрилляции желудочков.

Цель настоящей работы заключалась в изучении влияния относительно гидрофильного β_1, β_2 -блокатора продолжительного действия - надолола на ВСР у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикариями (ПНТ) без органического поражения сердечно-сосудистой системы, а также в оценке антиаритмической эффективности этого препарата при длительном приеме.

Материал и методы

В исследование было включено 23 пациента, находившихся на лечении в кардиологическом отделении Воронежской областной клинической больницы по поводу периодически возникающих (не реже, чем раз в месяц), плохо переносимых, приступов сердцебиения и 1 больной с повторяющимися синкопальными состояниями. Средний возраст составил $37,2 \pm 11,9$ лет, мужчин было 5 (22%), женщин - 18 (78%). При обследовании у всех больных установлены различные типы ПНТ. ИБС, сахарный диабет, заболевания центральной нервной системы, а также сердечная или легочная недостаточность были исключены у всех пациентов. Полное исследование включало в себя: сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления, выполнение рутинных биохимических исследований, рентгенографию органов грудной клетки, запись ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ.

ВСР оценивалась с помощью аппаратно-программного комплекса CONTROL 2.10. После 10-минутного периода адаптации больных в горизонтальном положении на спине начиналась запись ритмограмм, длившаяся не менее 5 минут, а затем, после активного перехода по команде врача в вертикальную позицию, еще 10 минут, из которых подвергались анализу только последние 5 минут. Таким образом, сравнивались однократные массивы RR-интервалов связанные со стационарными процессами, отражавшими гомеостатическую деятельность регуляторных систем (в первую очередь ВНС) в покое и при дополнительной нагрузке во время выполнения активной ортостатической пробы (АОП). Анализ ВСР проводился по 5-минутным массивам RR-интервалов, записанных в горизонтальном и в верти-

кальном положении пациентов. Интерпретация данных ВСР проводилась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [4].

Сразу же после анализа ВСР все пациенты были подвергнуты неинвазивному электрофизиологическому исследованию (нЭФИ), которое проводилось по общепринятой методике с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции [5,6].

После проведения основных исследований всем обследуемым, не имевшим соответствующих противопоказаний, назначался в качестве монотерапии блокатор β_1, β_2 -адренорецепторов пролонгированного действия - надолол, который принимался однократно в сутки в начальной дозе 40 мг по утрам. На фоне достаточного насыщения препаратом проводилась повторная запись ритмограмм и нЭФИ, при этом оценивалась антиаритмическая активность надолола и его влияние на ВНС. После выписки больные находились под наблюдением, длительность которого колебалась от 2 до 10 месяцев.

Для статистического анализа использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. При значениях $p < 0,05$ различия считались достоверными. Вычисления осуществлялись с помощью программы Statistica 5.0.

Результаты

У 11 (48%) обследуемых была выявлена нейроциркуляторная дистония, у 4 (17%) - гипертоническая болезнь 1-2 стадии, у 2 (9%) - аутоиммунный тиреоидит и у 1 (4%) - ревматоидный полиартрит. Основные биохимические показатели и, в том числе, липидный спектр сыворотки, находились в пределах нормальных значений. При эхокардиографическом исследовании у 8 (35%) пациентов было обнаружено пролабирование створок митрального клапана, гемодинамически незначимое, у 1 (4%) - аномалия развития папиллярных мышц, сопровождавшаяся относительной недостаточностью митрального клапана, у 1 (4%) - симметричная гипертрофия левого желудочка. Глобальная и локальная сократительная функция левого желудочка были в норме у всех пациентов. Величина средней фракции выброса составила $65,0 \pm 5,4$ %, а средний диаметр левого предсердия равнялся $31,0 \pm 4,5$ мм. При этом средние величины систолического и диастолического артериального давления составили, соответственно, $124,4 \pm 11,2$ и $80,3 \pm 7,4$ мм рт.ст.

Длительность анамнеза приступов тахикардии колебалась от 1 года до 18 лет и, в среднем, составляла $6,9 \pm 5,4$ лет. У больного, имевшего повторяющиеся синкопы, длительность анамнеза составила менее года. При нЭФИ большинство ПНТ было спровоцировано программируемой или

непрерывной учащающей стимуляцией с частотой от 140 до 240 имп/мин. У одного больного диагноз синусовой пароксизмальной тахикардии был, кроме нЭФИ, подтвержден с помощью динамической ЭКГ, позволившей зарегистрировать эпизоды спонтанного учащения синусового ритма, без удлинения интервала P-Q, прекращавшиеся с типичной паузой. У пациента С.А., имевшего повторяющиеся синкопы, было обнаружено функционирующее нодовентрикулярное соединение (волокна типа Махейма). У него, во время программируемой стимуляции, отмечалось удлинение интервала St-R, сопровождавшееся увеличением степени предвозбуждения желудочков, а при учащающей стимуляции была индуцирована реципрокная атриовентрикулярная тахикардия с полной блокадой левой ножки пучка Гиса с сохранением соотношения A:V=1:1 [7].

Надолол, в начальной дозе 40 мг, хорошо переносился больными. У 3 (13%) пациентов в первые дни приема возникли побочные реакции в виде похолодания конечностей,

слабости, ощущения тяжести в груди, которые были устранены уменьшением дозы препарата до 20 мг, без его отмены. Еще у 3 (13%) обследуемых из-за слабой реакции на препарат, оцениваемой по частоте пульса в покое, доза была повышена до 60 мг, без развития каких-либо побочных реакций. Таким образом, средняя доза препарата составила $40,0 \pm 10,5$ мг/сут. При повторном нЭФИ, которое проводилось, в среднем, через $7,1 \pm 1,8$ суток, полный антиаритмический эффект наблюдался у 15 (65%) пациентов, реципрокные комплексы удалось индуцировать у 2 (9%), неустойчивые пароксизмы, длившиеся не более минуты, отмечались у 3 (13%) и еще у 3 (13%) пациентов были индуцированы устойчивые тахиаритмии, но с более низкой частотой. В табл. 1 представлены ПНТ, индуцированные при первичном обследовании, а также результаты повторного нЭФИ. Характер изменения электрофизиологических параметров на фоне надолола показан в табл. 2, а параметров ВСП - в табл. 3.

Таблица 1

Результаты нЭФИ до и после терапии надололом

Пациент	Пол	Возраст	Тип ДАВС	Индукция	Тип тахикардии	Характер тахикардии	RR (PP), мс	Надолол, мг/сут	Повторная индукция	Тип тахикардии	Характер тахикардии	RR, мс
Б.Ю.	ж	24		ПС	АВУТ SF	У	300	60	ПС	АВУТ SF	К	430
Б.Н.	ж	17		ПС	АВУТ SF	У	380	60	ПС	АВУТ SF	К	400
Д.Т.	ж	19	М	ПС	ОТ	У	280	40				
Е.И.	ж	16	С	140-240	ОТ	У	300	40				
Ж.И.	ж	33	С	ПС	ОТ+(МА)	У, (У)	250, (340)	40	ПС	ОТ	РК	290
З.Ю.	м	34	М	200-400	МА по ДП	У	SRR=340	60				
З.А.	ж	51	М	ПС	ОТ	У	340	60	ПС	ОТ	У	400
И.М.	ж	41	С	140-240 + А	ОТ	К	300	40				
К.М.	ж	34	С	ПС	ОТ	У	300	40				
Л.И.	м	37	М	200-400	МА по ДП	У	SRR=280	40	140-240	МА по ДП	У	SRR=360
Л.Т.	ж	45		140-240	АВУТ SF	У	300	40				
П.Г.	ж	42	И	ПС	ОТ	У	300	40	140-240	ОТ	У	410
П.Т.	ж	43	М	ПС	ОТ	У	250	20	ПС	АТ	К	440
С.А.	м	36	НВ	140-240	АВТ	К	400	40				
С.В.	м	36	С	ПС	ОТ	К	310	40				
С.М.	ж	31	С	ПС	ОТ	У	290	20				
С.Г.	ж	56		140-240 + А	АВУТ+ (ТП)	У, (К)	400, (200)	40				
С.Е.	м	29		140-240	СПП	У	410	20				
С.В.В.	ж	41	С	ПС	ОТ	У	315	40				
Т.М.	ж	62		200-400	ТП	У	210	40				
Т. Т.	ж	49	М	ПС	ОТ+(ТП)	У, (К)	330, (180)	40	ПС	ОТ	РК	340
Т.Е.	ж	31		200-400	ТП	К	170	40				
Х.К.	ж	49	С	140-240	ОТ	У	310	40				

Примечание: тип ДАВС - тип дополнительного атриовентрикулярного соединения; М, С, И - манифестирующее, интермиттирующее и скрытое атриовентрикулярное соединение; НВ - нодовентрикулярное соединение; ОТ, АВУТ SF, СПП, АВТ - соответственно, ортодромная, антидромная, узловая (slow-fast), синусовая и атриовентрикулярная тахикардия; ТП - трепетание предсердий 1-го типа; МА по ДП, МА - соответственно, мерцательная аритмия с проведением возбуждения по дополнительному пути и через атриовентрикулярный узел; ПС, 140-240, 200-400, +А - соответственно, программируемая, учащающая и учащающая на фоне атропина стимуляция; У - устойчивая, более 2-х минут; К - кратковременная, не более 2-х минут; РК - реципрокные комплексы; SRR - минимальный интервал между двумя комплексами с признаками предвозбуждения.

Таблица 2

Динамика основных электрофизиологических показателей

Параметры	Исходные значения	На фоне надолола	p
ССЦ, мс	643,9 ±126,4	890,9±115,4	p<0,001
ВВФСУ, мс	915,7± 148,7	1233,9 ±101,9	p<0,001
КВВФСУ, мс	271,7 ±118,6	343,0±103,8	0,057
Т.В., имп/мин	214,8±23,1	170,9±25,8	p<0,001
ЭРП АВУ, мс	238,7 ±28,8	315,2 ±58,4	p<0,001
ЭРП ДАВС, мс	278,3 ±42,6	311,7 ±32,5	0,116

Примечание: ССЦ - длительность спонтанного синусового цикла; ВВФСУ и КВВФСУ - время восстановления функции синусового узла и скорректированное ВВФСУ; Т.В. - точка (Венкебаха) развития атриовентрикулярной блокады при учащающейся стимуляции; ЭРП АВУ и ДАВС - эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла и дополнительного манифестирующего атриовентрикулярного соединения, p – достоверность различий по критерию Вилкоксона.

Длительность проспективного наблюдения за больными после выписки из стационара составила, в среднем, 4,3±2,2 месяца. Повторные приступы аритмии возникли у 4 (17%) пациентов, данные о которых отражены в табл. 4.

Обсуждение

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии - один из самых распространенных типов нарушения ритма сердца. Нередко они становятся причиной возникновения опасных для жизни симптомов и осложнений, а в некоторых случаях даже способны привести к внезапной смерти [6,7,8]. ПНТ занимают одну из основных позиций в общей структуре неотложных состояний и очень часто являются причиной вызова скорой помощи и экстренной госпитализации [9].

В основе большинства ПНТ лежит механизм повторного входа волны возбуждения. Для возникновения такого процесса необходимо существование хотя бы двух путей проведения, разделенных анатомически или функционально, имеющих различные электрофизиологические свойства. Последнее свойство способствует появлению при определенных условиях однопутной блокады и замыканию петли re-entry. Пусковыми стимулами, непосредственно иницирующими ПНТ, могут быть желудочковые или предсердные экстрасистолы, учащение сердечного ритма или различные режимы диагностической стимуляции. В итоге, каждый конкретный приступ ПНТ представляет собой результат сложного взаимодействия относительно стабильных факторов (продольная диссоциация атриовентрикулярного узла, дополнительные проводящие пути) с некоторыми дополнительными, по-видимому, возникающими непосредственно перед началом пароксизма (однопутная блокада или замедление проведения импульса, появление экстрасистолы с критическим интервалом проведения и т.д.). Состояние ВНС имеет

Таблица 3

Динамика показателей ВСР

Параметры	Исходные параметры	На фоне надолола
RRNN, мс	795,7±88,8 ⇒ 607,4±76,3	970,6±90,9* ⇒ 808,9±114,8*
SDNN, мс	31,5±16,2 ⇒ 26,1±11,6	38,9±23,7 ⇒ 25,0±8,4
RMSSD, мс	20,2±16,0 ⇒ 8,7±3,0	38,2±30,6* ⇒ 12,6±6,3*
pNN50, %	5,7±13,5 ⇒ 1,2±1,4	16,5±22,9* ⇒ 1,9±2,0*
TP, мс²	882±944 ⇒ 692±571	1386±1548* ⇒ 655±358
HF, мс²	249±456 ⇒ 45±56	465±739* ⇒ 50±47
LF, мс²	281 ±271 ⇒ 244±151	396±377* ⇒ 238±187
VLF, мс²	352±308 ⇒ 403±412	525±576 ⇒ 367±205
HFnu	34,8±17,1 ⇒ 14,3±8,3	43,1±16,9* ⇒ 19,5±16,1
LFnu	65,2±17 ⇒ 85,8±8,4	56,7±16,4* ⇒ 80,6±16,1
LF/HF	2,9±3,1 ⇒ 8,8±5,8	1,7±1,1* ⇒ 7,1±5,5
f-HF, Гц	0,22±0,05 ⇒ 0,18±0,05	0,28±0,08* ⇒ 0,22±0,07*
f-LF, Гц	0,07±0,03 ⇒ 0,07±0,02	0,07±0,03 ⇒ 0,06±0,015
f-VLF, Гц	0,01 ±0,01 ⇒ 0,016±0,01	0,015±0,01 ⇒ 0,016±0,01

Примечание: каждые две колонки содержат данные о параметрах ВСР в горизонтальном положении и при выполнении активной ортостатической пробы - для сравнения использовался парный критерий Вилкоксона; жирным шрифтом выделены достоверные изменения показателей при переходе из горизонтального положения в вертикальное; * - достоверные изменения под действием лекарственной терапии; RRNN (мс) - средняя длительность RR-интервалов синусового происхождения; SDNN (мс) - стандартное отклонение длительности выбранных для анализа RR-интервалов; RMSSD (мс) - среднее квадратичное различие между соседними синусовыми RR-интервалами, выбранными для анализа; pNN50 (%) - доля соседних RR-интервалов, различающихся на 50 мс и более; TP (мс²) - общая мощность спектра колебаний длительности синусовых RR-интервалов в диапазоне менее 0,4 Hz; HF, LF, VLF (мс²) - мощность колебаний длительности RR-интервалов в высокочастотном, низкочастотном и сверхнизкочастотном диапазоне; HF nu и nu LF - значение мощности спектра колебаний длительности синусовых RR-интервалов в нормализованных единицах; LF/HF - отношение мощностей соответствующих диапазонов; f-HF, f-LF, f-VLF (Гц) - центральная частота диапазона высокочастотных, низкочастотных и сверхнизкочастотных колебаний длительности RR-интервалов.

первостепенное значение в управлении электрофизиологическими процессами сердца и, следовательно, в клинической картине ПНТ [15].

Антиаритмическое действие β-блокаторов определяется их способностью снижать автоматизм клеток синусового узла, замедлять проведение в атриовентрикулярном соединении и увеличивать его рефрактерность [11,12]. В отличие от препаратов 1, 3, 4 класса, по классификации V. Williams, β-блокаторы не влияют на трансмембранные каналы и насосы. Их умеренные, в сравнении с другими антиаритмическими, прямые электрофизиологические эффекты связаны только с блокадой одного типа адренорецепторов. Такая блокада приводит к ослаблению адренергической стимуляции сердца, т.е. уменьшению скорости четвертой фазы деполяризации и сдвигу вниз (фаза 0 деполяризации). В итоге, замедляется проводимость, ослабевает возбудимость и автоматизм [12]. По-видимому, антиаритмический эффект β-блокаторов будет

Таблица 4

Характер рецидивов ПНТ при проспективном наблюдении

Пациент	Доза	Срок	Длительность	СМП	Госпитализация	Медицинская помощь
Б.Ю.	60	3	в пределах часа	-	-	анаприлин per os
И.М.	40	2	в пределах часа	+	-	изоптин внутривенно
Д.Т.	40	2	около 7 часов	+	+	обзидан и АТФ внутривенно
С.А.	40	7,5	до 30 минут	-	-	не оказывалась

Примечание: доза (мг) - принимаемая доза надолола в сутки на момент возникновения повторных приступов; срок (месяцы) - от начала терапии до возникновения повторных приступов; СМП - вызов скорой медицинской помощи; госпитализация - экстренная госпитализация для проведения неотложной антиаритмической терапии

тем сильнее, чем выраженнее симпатическая активность.

Результаты, представленные в табл. 2, соответствуют общим эффектам воздействия β -блокаторов на проводящую систему сердца. В частности, при приеме надолола отмечалось достоверное увеличение длительности спонтанного сердечного цикла, времени восстановления синусового узла, эффективного рефрактерного периода атриовентрикулярного узла и, наоборот, уменьшение порога Венкебаха. Изменение скорректированного времени восстановления функции синусового узла при этом было недостоверным. Данные других авторов с применением внутрисердечного ЭФИ также показывают, что под действием надолола достоверно не изменяется скорректированное время восстановления функции синусового узла и эффективный рефрактерный период предсердий и желудочков [13].

При проведении повторного нЭФИ нами была отмечена умеренная антиаритмическая активность препарата (табл. 1). У 9 (39%) пациентов сохранялась возможность повторного входа волны возбуждения или re-entry. Однако, во всех этих случаях (в том числе и при мерцательной аритмии с проведением возбуждения по дополнительному атриовентрикулярному пути) произошло снижение частоты сокращения желудочков, что, само по себе, является благоприятным эффектом.

При нашем проспективном наблюдении (табл. 4) у надолола отмечалась схожая с данными других исследователей эффективность [14]. У больного С.А. проявлением рецидива явилось возникновение повторного синкопального состояния. Для уточнения причины синкопе ему было предложено проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования, от выполнения которого он отказался. У больных Д.Т. и И.М. по результатам повторных исследований был назначен кордарон для постоянного приема в дозе 200 мг/сут с положительным эффектом. Пациент Б.Ю. продолжил прием надолола. Анализ ВСП в исходных условиях, при выполнении АОП, (табл. 3) показал характерные изменения вегетативного баланса в виде значительного усиления симпатического тонуса: уменьшение RMSSD, pNN50, мощности высокочастотных колебаний и, наоборот, увеличение ЧСС и мощности низкочастотных колебаний. При этом, величина

отношения LF/HF также достоверно увеличивалась. На фоне приема надолола наблюдались схожие изменения. Анализ изменений параметров ВСП на фоне антиаритмической терапии показал, что, уже в состоянии покоя, под действием надолола достоверно увеличивалась величина RMSSD, pNN50, общая мощность колебаний RR-интервалов, а также мощность колебаний в высоко- и низкочастотном диапазонах. Значение LF/HF при этом достоверно уменьшалось. При выполнении АОП отмеченные выше различия на фоне надолола, за исключением RMSSD и pNN50, не сохранялись.

В целом, выявленные изменения позволяют говорить о том, что под действием надолола у больных с ПНТ происходило ослабление симпатического и, что кажется нетипичным для β_1, β_2 -блокатора, увеличение защитного парасимпатического тонуса. Такая особенность действия блокаторов β -адренергических рецепторов на вегетативный гомеостаз отмечена и другими исследователями [1, 2, 3, 15].

При анализе центральных частот каждого диапазона оказалось, что при выполнении АОП, как до, так и после назначения надолола, происходил достоверный сдвиг центральной частоты области высокочастотных колебаний влево, т.е. в сторону меньших значений. Такой сдвиг диапазона, очевидно, отражал перестройку в системе регуляции сердечной деятельности под действием гравитации и, возможно, был связан с усилением симпатической активности. При раздельном анализе изменений, вызванных приемом препарата, оказалось, что надолол достоверно сдвигал центральную частоту высокочастотного диапазона в исходном положении вправо, это же явление сохранялось и во время выполнения АОП.

При проведении пробы с контролируемым дыханием у пациентов с диабетической нейропатией рядом исследователей был обнаружен интересный феномен, заключающийся в сдвиге центральной частоты колебаний ЧСС, связанных с тонусом вагуса, влево, т.е. в область более низких значений, по сравнению со здоровыми лицами. Это различие может быть объяснено повреждением при длительно существующем сахарном диабете именно парасимпатических нервных волокон, образующих эфферентную часть дуги барорефлекса [16]. Таким образом, смещение центральной частоты высокочастотного диапазона, наоборот, вправо, может быть дополнительным доводом в пользу наличия механизма усиления парасимпатического влияния на сердце при назначении β_1, β_2 -блокатора надолола.

Хотя до сих пор еще нет удовлетворительного объяснения парадоксальной способности β -блокаторов усиливать мощность высокочастотных колебаний, известно, что этот эффект не определяется их способностью растворяться в жирах, поскольку присущ и липо- и гидрофильным препаратам [1, 3].

В целом, достаточно высокий общий положительный эффект надолола, при достаточно длительном наблюдении (отсутствие приступов у 19 пациентов и легкий однократный приступ у 1 больного), на наш взгляд, может быть связан не только с его прямым влиянием на электрофизиологические параметры проводящей системы сер-

дца, но и с его способностью усиливать защитный парасимпатический тонус.

Длительный период полувыведения надолола, равный 12-24 часам, с плавным снижением его концентрации в крови, определяет минимальную выраженность так называемого «синдрома отмены» [17]. Дополнительным полезным качеством препарата, вытекающим из особенностей его фармакокинетики, является однократный прием в день, что особенно удобно для пациентов молодого и трудоспособного возраста.

Перечисленные преимущества неселективного β_1, β_2 -блокатора надолола, а также его способность благоприятно изменять состояние вегетативной регуляции с усилением парасимпатического контроля, позволяют считать это лекарственное средство препаратом первого выбора для профилактики ПНТ у пациентов, не имеющих органических поражений сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Niemella M.T., Airaksinen K.E., Huikuri H.V., Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. // J.Am.Coil.Cardiol. - 1994; 23:1370-1377.
2. Hohnloser S.H., Klingenheben T., Zabel M. et al. Effect of sotalol on heart rate variability assessed by Holter monitoring in patients with ventricular arrhythmias. // Am.J.Cardiol. - 1993; 72: 67A-71A.
3. Pousset F., Copie X., Lechat P., et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. // Am.J.Cardiol. - 1996; 77: 612-617.
4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. // Circulation - 1996; 93: 1043-1065.
5. Голицын С. П., Малахов М. И., Соколов С. Ф. и др. Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике и лечении нарушений ритма сердца. // Кардиология - 1990; 11; 31-34.
6. Сметнев А. С., Гросу А. А., Шевченко Н. М. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца. / Кишинев - 1990; 326.
7. Prystowsky E. N. Diagnosis and Management of the Preexcitation Syndromes. // Current Problems in Cardiology - 1988; 4: 230-310.
8. Zardini M., Yee R., Thakur R. K., Klein G. J. Risk of sudden arrhythmic death in the Wolff-Parkinson-White: current perspectives. PACE 1994; 17: 966-975.
9. Кушаковский М. С., Узилиевская Р. А., Шулутко Г. В. и др. Опыт

Выводы

1. Неселективный гидрофильный β_1, β_2 -блокатор надолол обладает высокой антиаритмической активностью при длительном лечении больных с различными видами ПНТ, не связанных с органическими поражениями сердечно-сосудистой системы.
2. Прием больным с ПНТ надолола в средней суточной дозе $40,0 \pm 10,5$ мг сопровождается достоверным увеличением мощности высокочастотных колебаний ВСП, что позволяет говорить об усилении под его влиянием защитного парасимпатического тонуса.
3. Высокая антиаритмическая активность надолола, отмеченная при проспективном наблюдении, может быть связана не только с его прямыми электрофизиологическими эффектами, но и с его способностью благоприятно изменять состояние вегетативной нервной системы у больных с ПНТ.

работы городского противоаритмического центра. // Вестник аритмологии - 1993; 1: 78-83.

10. Косицкий Г. И. Нервная регуляция сердца. М - 1992; 1: 64-68.
11. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М - 1996; 784.
12. Розен М. Р. Антиаритмические вещества: обучение врачей и фармакологов. // Кардиология - 1996; 6: 19-27.
13. Chang M., Sung R.J., Tai T. et al. Nadolol and supraventricular tachycardia: an electrophysiologic study. // J.Am.Coil.Cardiol. - 1983; 2: 894-903.
14. Saksena S., Klein G.J., Kowey P.R. et al. Electrophysiologic effects, clinical efficacy and safety of intravenous and oral nadolol in refractory supraventricular tachycardia // Am.J.Cardiol. - 1987; 59: 307-312.
15. Хаютин В. М., Бекбосынова М. С., Лукошкова Е. В., Голицын С. П. Изменение мощности колебаний частоты сокращений сердца, вызываемых пропранололом у больных с нарушениями ритма. // Кардиология - 1997; 7: 4-14.
16. Van den Akker T. J., Koeleman A. S., Hogenhuis L. A., Rompelman A. S. Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetes with autonomic neuropathy. // Automedica. - 1983; 4: 201-205.
17. Krukmyer J.J., Boudoulas H., Binkley Ph.F., Lima J.J. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: influence of half-life difference. // Am.Heart J. - 1990; 120: 572-579.

Поступила 26/10-1999

* * *

БЕТАКСОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Мартынов А.И.

Кафедра внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета

Бетаксолол (локрен) синтезирован в 1975г компанией Синтелабо (Франция). С1983г широко применяется в странах Европы. За это время проведено значительное число исследований, посвященных изучению клинической эффективности препарата, в том числе - многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых или сравнительных с другими антигипертензивными препаратами. Бетаксолол является жирорастворимым препаратом, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации в крови создаются через 2-4 ч после приема внутрь. Бетаксолол, в отличие от других липофильных бета-адреноблокаторов, не подвергается пресистемному мембранолизу и имеет высокую степень биодоступности (80-90%). Возраст людей, наличие почечной или печеночной недостаточности не влияют на биодоступность и степень белкового связывания. Главным путем элиминации бетаксолола (84%) является окисление. Основные его метаболиты не активны. С мочой в неизменном виде выводится около 16% препарата. Особенностью бетаксолола является его большой период полужизни, который составляет от 14 до 22 часов. Исходя из приведенных литературных данных, благоприятный фармакокинетический профиль обеспечивает постоянное длительное действие бетаксолола [7, 11, 14].

Отмечено влияние препарата на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Однако, поскольку ЧСС в покое регулируется, в основном, тонусом парасимпатической нервной системы, при нормальных исходных её величинах отрицательный хронотропный эффект бетаксолола выражен не столь значительно. У лиц же с исходно высоким тонусом симпатической нервной системы, при тахикардии бетаксолол ЧСС урежает. Препарат обладает выраженным отрицательным хронотропным эффектом при физической нагрузке. Как и другие бета-блокаторы, бетаксолол снижает потребность миокарда в кислороде в покое и при нагрузочных тестах, а, следовательно, может предотвращать приступы стенокардии напряжения и увеличивать физическую работоспособность больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 10, 14].

Уменьшение фракции выброса у больных со стенокардией, принимавших препарат в дозах, вызывавших оптимальную степень блокады бета-адренорецепторов (примерно 30 мг), не отмечено. Это относится как к больным с сохранной функцией левого желудочка, так и с легкой и умеренной дисфункцией [10]. Одним из важных моментов в действии этого препарата отмечена его способность уменьшать степень гипертрофии миокарда левого желудочка при длительной терапии. При приеме бетаксолола масса миокарда левого желудочка уменьшается достоверно уже через 3 месяца от начала терапии. При продолже-

нии терапии до 6 месяцев это снижение становится ещё более отчетливым [7, 13].

У больных пожилого возраста часто имеются нарушения углеводного обмена [2, 5]. Применение неселективных бета-адреноблокаторов у больных сахарным диабетом из-за этого ограничено. Исследования, проведенные с бетаксололом, показали, что его применение в обычных дозировках при артериальной гипертензии не нарушает уровень глюкозы в крови и тест толерантности к глюкозе ни в покое, ни при тестах с физической нагрузкой. Бетаксолол, также как и другие селективные препараты, не уменьшает степени тахикардии при гипогликемии, вызванной введением инсулина. При лечении больных с артериальной гипертензией (АГ) большое значение придать влиянию используемых препаратов на липидный обмен, так как устранение одного из факторов риска развития ИБС - артериальной гипертензии - не должно увеличивать влияние другого фактора, такого, как гиперлипидемия [4]. При оценке действия бетаксолола (в суточных дозах 10-40 мг) у больных с артериальной гипертензией существенных изменений в уровне холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности не выявлено [2]. Было установлено также отсутствие его неблагоприятного влияния на функциональные дыхательные тесты (жизненную ёмкость лёгких, максимальную скорость форсированного выдоха и др.), как у здоровых людей, так и у больных, имевших в анамнезе хронические обструктивные заболевания легких [7, 10].

Истинная полицитемия (ИП) является хроническим миелопролиферативным заболеванием. Сердечно-сосудистая патология в клинической картине ИП занимает значительное место. В 54% случаев у больных ИП встречается АГ [8]. При ИП существует высокий риск развития сосудистых осложнений, развитие которых происходит в результате нарушений микроциркуляции и реологии крови [12]. Таким образом, целью нашего исследования послужили изучение гипотензивной эффективности и оценка изменений микроциркуляции и реологических свойств крови, при лечении АГ у больных ИП пролонгированным селективным бета1-адреноблокатором бетаксололом.

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных с артериальной гипертензией при истинной полицитемии (18 женщин и 12 мужчин). Диагноз артериальной гипертензии устанавливали на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного, инструментального исследований по общепринятой схеме. Средний возраст больных составлял $56,6 \pm 3,4$ года, средняя продолжительность артериальной гипертензии - $15,7 \pm 5,6$ лет. У 7 пациентов артериальная гипертензия сочеталась с ИБС, стабильной стенокардией и безболевым ишемией миокарда.

Для диагностики и оценки тяжести артериальной гипертензии всем больным было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием комплекса ABPS фирмы CIRCADIAN (США) и математической обработкой с помощью специализированной программы, распечаткой результатов как в табличной, так и в графической формах. Интервалы измерений АД днем составляли 15 мин, ночью – 30 мин. Анализировали средние, максимальные и минимальные показатели систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) в дневные и ночные часы. За нормальные величины для дневного времени было принято АД 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. Определяли процент измерений САД – более 140 и ДАД – более 90 в дневные часы и САД – более 120 и ДАД – более 80 в ночные часы к общему числу измерений – гипертоническая нагрузка систолическим и диастолическим АД или «индекс времени» САД и ДАД (ИВ САД, ИВ ДАД). Артериальную гипертензию диагностировали в случае регистрации повышенных цифр АД более, чем в 10% измерений за сутки. Мягкую артериальную гипертензию диагностировали при среднесуточном АД 140-159/90-99 мм рт.ст. и ИВ до 40%, умеренную – при АД 160-179/90-99 мм рт.ст. и ИВ свыше 40% [4].

Определяли степень ночного снижения АД или суточный индекс САД и ДАД (СИСАД, СИДАД) (разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным). Для нормального циркадного ритма АД характерно не менее чем 10%-е снижение во время сна. Тип суточного профиля АД определяли как «dipper», если ночное снижение систолического и/или диастолического АД составляло более 10-22%, как «non-dipper» – менее 10%, как «over-dipper» – более 22% и «night-reaker», если ночные значения АД превышали дневные, при этом показатель ночного снижения АД имел отрицательное значение [4].

Была проведена одно- и двухмерная эхокардиография с помощью ультразвуковой системы фирмы «Toshiba» SSN-140A (Япония). Исследование включало: определение размеров полостей сердца, толщины задней стенки миокарда левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМП), массы миокарда (ММ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) левого желудочка, ударного объема (УО), минутного объема (МО), фракции выброса (ФВ), и общего периферического сопротивления (ОПСС), для оценки диастолической функции левого желудочка вычисляли коэффициент VE/VA [1].

Для изучения состояния микроциркуляции проводили биомикроскопию лимба с использованием щелевой лампы фирмы «Оптон» и микроскопа с увеличением в 40 раз. Для определения степени расстройств микроциркуляции была применена оценка по качественно-количественной системе В.С. Волкова и соавт. [3] и Л.Т. Малой и соавт. (1975) с определением общего конъюнктивального индекса (КИО) и парциальных индексов, характеризующих раздельно сосудистые (КИП), периваскулярные (КИП) и внут-

рисосудистые изменения (КИП) [3].

Всем больным проводили исследование реологических свойств крови. Использовали методы определения спонтанной агрегации тромбоцитов (Wu K.K. and Hoak J.C.) (1974), эритроцитов по В.А. Лапотникову, Л.М. Хараш, (1982) и косвенный метод определения деформируемости эритроцитов по степени их пакуемости по С.И. Моисееву с соавт. [9].

В исследование не включали больных с обструктивными заболеваниями легких, с брадикардией (ЧСС менее 50 уд/мин), атриовентрикулярной блокадой, почечной и печеночной недостаточностью.

У 19 больных была диагностирована мягкая, у 11 – умеренная АГ (ВОЗ, 1999). Всем больным назначали бетаксолол в дозе 20 мг 1 раз в сутки утром в течение 14 дней. За 3-4 дня до назначения препарата отменяли гипотензивную терапию. За время наблюдения больной вел дневник самонаблюдения с записями самочувствия и измерения АД утром и вечером. Все указанные исследования проводились до и после лечения бетаксололом. АД по методу Короткова измерялось ежедневно. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Медико-биологическая статистика», с расчетом парного критерия Стьюдента для оценки эффективности лечения.

Результаты

На фоне лечения, начиная с 7 дня, отмечено снижение САД и ДАД. Улучшение самочувствия (уменьшение головных болей и исчезновение сердцебиения) наблюдалось у 27(90%) больных. Урежение приступов стенокардии, увеличение переносимости физической нагрузки и уменьшение потребности в приеме таблеток нитроглицерина отметили все больные с ИБС. У одной больной из-за непереносимости препарата, проявившейся выраженным головок-

Таблица 1

Гипотензивный эффект лечения АГ бетаксололом при истинной полицитемии по данным СМАД

Показатели	Мягкая АГ		Умеренная АГ	
	до лечения (n=19)	после лечения (n=19)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)
Макс. САД, мм рт.ст.	167,8±3,9	157,4±2,9	200,4±5,9	174,4±8,9
сред. САД, мм рт.ст.	135,9±2,1	129,2±2,3*	158,2±2,9	141,8±5,3*
мин. САД, мм рт.ст.	106,1±2,4	103,3±1,9**	121,0±3,6	113,8±5,1
макс. ДАД, мм рт.ст.	111,0±3,8	100,8±4,6*	124,8±2,6	99,6±3,7**
сред. ДАД, мм.рт.ст.	79,2±2,0	72,5±2,6**	88,0±2,5	73,8±2,9**
мин. ДАД, мм рт.ст.	59,5±2,1	53,3±2,6**	63,4±6,5	51,8±3,1*
сред. ЧСС, в мин.	71,9±2,6	63,4±3,4*	76,4±6,3	56,0±2,5*
ИВ САД, %	33,1±6,0	20,3±4,9*	84,0±3,9	52,5±12,1*
ИВ ДАД, %	18,7±4,3	8,6±2,9**	37,1±6,1	11,3±5,6**
STD САД, мм.рт.ст.	14,98±0,7	11,75±0,99*	17,54±0,9	15,53±1,8*
STD ДАД, мм.рт.ст.	11,47±0,6	9,75±0,8*	12,12±0,4	10,28±1,2*
STD ЧСС, в мин	8,4±0,9	6,8±1,4*	9,57±1,4	7,3±1,6*

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; – различия достоверны по сравнению с группой до лечения

Таблица 2

Центральная и внутрисердечная гемодинамика до и после лечения бетаксололом артериальной гипертензии при истинной полицитемии

Показатели	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)
МЖП, см	1,25±0,07	1,11±0,12
ТЗСЛЖ, см	1,18±0,05	1,05±0,06
ММЛЖ, г	179,0±13,01	157,0±6,53
ИММЛЖ, ед.	98,0±13,02	89,0±4,82
КДО, мл	115,0±9,13	125,0±10,02
КСО, мл	42,9±5,65	52,9±6,41
УО, мл	71,9±6,62	71,2±4,86
МО, мл	4,73±0,61	5,14±0,87
ФВ, %	62,4±3,85	59,0±2,72
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1952,0±215,02	1768,0±160,0
VE/VA, ед.	0,72±0,03	0,87±0,12

Примечание: разница показателей до и после лечения не достоверна

ружением и слабостью, бетаксолол был отменен.

Через 14 дней достоверное снижение АД, после лечения бетаксололом, привело к снижению среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей (табл. 1). Отмечено также достоверное снижение среднего и минимального САД, максимального, среднего и минимального ДАД у больных с мягкой АГ. В группе с умеренной АГ наблюдалось достоверное снижение только среднего САД и всех показателей ДАД. Достоверное снижение ЧСС, индекса времени (ИВ или «нагрузки давлением») вариабельности САД, ДАД и ЧСС отмечено в обеих группах. У больных с мягкой артериальной гипертензией ИВ САД и ИВ ДАД снизился на 15,2% ночью и на 12,3% днем. В группе с умеренной артериальной гипертензией ИВ ДАД снизился в большей степени, чем ИВ САД. Так, за сутки ИВ САД снизился на 17,6% и ИВ САД – на 24,5%.

У больных артериальной гипертензией при истинной полицитемии до лечения у большинства больных был отмечен измененный суточный профиль. После лечения бетаксололом наблюдалось повышение количества больных с типом суточного профиля «dipper» по САД до 33,3% и ДАД до 43,3%, снижение типа суточного профиля «night reaker» на 20% по САД и 13,3% по ДАД.

На фоне проводимой терапии отмечался выраженный, стабильный отрицательный хронотропный эффект с 7-го дня наблюдения, максимальный - к 14 дню лечения, а затем, при продолжении лечения, существенной динамики ЧСС не отмечено и эффект сохранялся продолжительное время.

По данным эхокардиографии, после курса лечения бетаксололом наблюдалась тенденция снижения гипертрофии миокарда левого желудочка, характеризующаяся недо-

Таблица 3

Данные биомикроскопии лимба больных артериальной гипертензией при истинной полицитемии до и после лечения бетаксололом

Показатели		До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	p
Изменение калибра		18(60%)	14(46,7%)	>0,05
Меандрическая извитость		28(93,3%)	14(46,7%)	>0,05
Микроаневризмы		28(93,3%)	12(40%)	<0,05
Амплообразные расширения		2(6,7%)	2(6,7%)	>0,05
Функционирующие капилляры:				
увеличены		18(60%)	0	<0,01
уменьшены		6(20%)	4(13,3%)	>0,05
Увеличение анастомозов		26(86,7%)	14(46,7%)	<0,05
Увеличение коллатералей		26(86,7%)	14(46,7%)	<0,05
Артерии: вены	1:3	10(33,3%)	14(46,7%)	>0,05
	1:5	20(66,7%)	16(53,3%)	>0,05
Замедление скорости кровотока		26(86,7%)	2(6,7%)	<0,05
Фрагментация кровотока		22(73,3%)	10(33,3%)	<0,05
Агрегация эритроцитов		14(46,7%)	2(6,7%)	<0,01
Сладж-синдром		26(86,7%)	8(26,7%)	<0,05
Микротромбообразование		10(33,3%)	2(6,7%)	>0,05
Плазморагии		6(20%)	2(6,7%)	>0,05
Геморрагии		4(13,3%)	0	>0,05

Примечание: маятникообразный кровоток и периваскулярный отек не были обнаружены ни до, ни после лечения

верным снижением толщины ЗСЛЖ, МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ. Отмечалась также тенденция изменений центральной гемодинамики - недостоверное снижение ОПСС с увеличением МО, снижение коэффициента VE/VA с незначительным снижением ФВ и без изменения УО (табл.2).

После курса лечения бетаксололом отмечена положительная динамика показателей конъюнктивальной биомикроскопии лимба (табл. 3). Выявлено достоверное уменьшение микроаневризм и динамических сосудистых изменений: уменьшение количества анастомозов, коллатералей, функционирующих капилляров. Соотношение артериол и венул у большинства больных не было изменено.

Наблюдалась также положительная динамика и внутрисосудистых изменений: скорости и непрерывности кровотока с исчезновением фрагментации, уменьшение агрегации эритроцитов, сладж-синдрома, микротромбообразования, геморрагий.

После лечения произошло достоверное уменьшение исходно увеличенных сосудистого (КИП), внутрисосудистого (КИПВ) и общего (КИО) конъюнктивальных индексов. Периваскулярный индекс (КИП) достоверно увеличен не был (рис.1).

Следует отметить, что после лечения КИПВ, характеризующий внутрисосудистые изменения микроциркуляции (скорость, фрагментация кровотока, агрегация эритроцитов, сладж-синдром) нормализовался и не отличался от группы контроля.

Произошли положительные сдвиги реологических

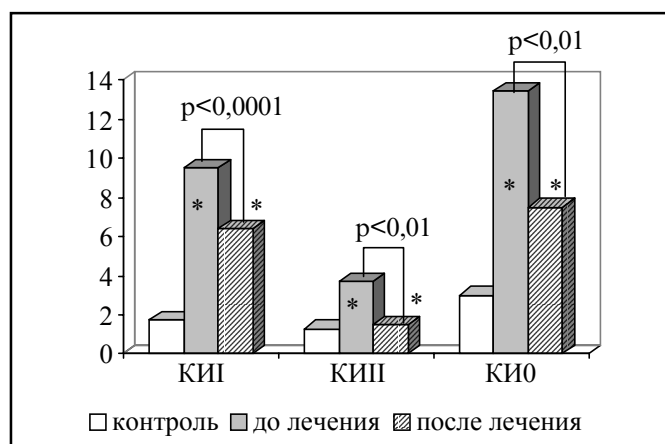


Рис. 1. Результаты биомикроскопии лимба по данным конъюнктивных индексов до и после лечения артериальной гипертензии при истинной полицитемии бетаксололом

Примечание: * - $p < 0,0001$ - различия достоверны по сравнению с группой контроля

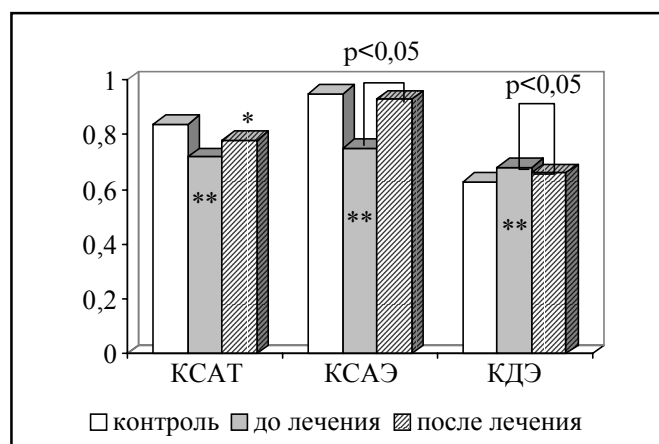


Рис. 2. Показатели реологических свойств крови до и после лечения артериальной гипертензии при истинной полицитемии бетаксололом

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,0001$ - различия достоверны по сравнению с группой контроля

свойств крови. Они выразились в достоверном увеличении КСАЭ и достоверном снижении КДЭ. Отмечалось некоторое увеличение КСАТ, однако достоверного отличия от данных до лечения не было (рис.2).

Динамика этих показателей отражает уменьшение степени спонтанной агрегации эритроцитов и улучшение эластических свойств их мембраны – увеличение деформируемости, но без достоверной спонтанной агрегации тромбоцитов.

Обсуждение

Бетаксолол в дозе 20мг в сутки при однократном приеме утром является эффективным гипотензивным препаратом. В течение 14 дней лечения бетаксололом достоверных изменений гемодинамики отмечено не было. Однако, была выявлена тенденция к уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка. Установлено некоторое положительное влияние препарата на показатели центральной

гемодинамики без изменения сократительной функции миокарда. После курса лечения бетаксололом наблюдалась положительная динамика показателей конъюнктивной биомикроскопии лимба и реологических свойств крови. Возможно, эффект положительного действия бетаксолола на реологические показатели эритроцитов можно связать с угнетением внутриклеточного метаболизма адреналина и с влиянием на внутриклеточный обменный транспорт ионов Ca^{++} . Полученная при лечении бетаксололом положительная динамика на агрегацию, деформируемость эритроцитов и показатели микроциркуляции не противоречит данным о применении бета-адреноблокаторов. В то же время, положительное действие бета-адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов, отмечаемое в литературе, в нашем исследовании не получено [6, 15, 16]. Это, возможно, связано с уже существующим снижением индуцированной агрегации тромбоцитов при истинной полицитемии [12].

Литература

- Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия. //Клин. медицина. -1990; 12: 88-94.
- Арабидзе Г. Симптоматическая артериальная гипертензия. / В кн.: Болезни сердца и сосудов. Под. Ред. Е.И.Чазова. –М., 1992; 3: 197-204.
- Волков В.С., Аникин В.А., Троцок В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивной биомикроскопии). // Кардиология. -1977; 5(17): 41-44.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. –М.: Известия. 1997.
- Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Гипертензии и нарушения состава крови. / Артериальные гипертензии. -М., 1978. 178-200.
- Задонченко В.С., Богатырова К.М., Станкевич Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении тенололом больных гипертензивной болезнью. // Кардиология. -1993; 3: 40-42.
- Ивлева А.Я. Новое в профилактике внезапной смерти при гипертензии. // Топ. медицина. –1997; 6: 10-11.
- Коцюбинский Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных истинной полицитемией. // Клин. мед. -1985; 3: 87-89.
- Моисеев С.И., Осипов В.К., Ефимов К.В., Морозова Е.В. Быстрый способ оценки реологических свойств крови. // Гемат. и трансфуз. -1990; 10: 36-37.
- Соболева Г.Н., Карпов Ю.А., Рогоза А.Н., Кухарчук В.В. Влияние β_1 -блокатора пролонгированного действия бетаксолола на суточный профиль артериального давления у больных гипертензивной болезнью. // Кардиология. –1997; 5(37): 26-30.
- Bergis K. Long-term Efficacy and Safety of Betaxolol and Propranolol in Hypertensive Patients. Betaxolol and others β_1 -adrenoceptor antagonists. –1983; 353-357.
- Ornaldi E., Castelli G., Brusamolina L. Hemorrhagic and Trombotic Complications in Polycythemia Vera. A Clinic. Study.// Hematologica. –1989; 74: 45-49.
- Waller P.C., Solomon S.A., Ramsay L.E. Comparison of ketanserin and slow-release nifedipine added to the treatment of

- hypertensive patients uncontrolled by a thiazide diuretic plus beta-adrenoreceptor blockers.// Brit. J. Clin. Pharmacol. –1987; 24(5): 591-597.
14. Weinberger M. Optimizing of blood pressure reduction by minimizing risk factors for cardiovascular disease.// Am.J.Med. - 1987; 82: 44-49.
15. Werslei B.B. Beta-adrenoreceptor blockers and platelets.// Circulation. –1981; 112: 101-112.
16. White W. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials.// J. Hypertens. –1991; 19(1): 27-32.

Поступила 07/09-2000

* * *

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОМОЩЬЮ НЕБИЛЕТА

Лойфман В.М., Островский А.Б., Журнова З.П., Хорук Л.Г.

Краевая клиническая больница №1 - Дальмедцентр, кафедра терапии УПО и С Дальневосточного государственного медицинского университета, поликлиника Медкрайстрой

Резюме

Небилет - препарат нового поколения группы β -блокаторов, обладающий сверхвысокой селективностью и способностью к стимуляции выработки оксида азота (NO) в сосудистом эндотелии. Была оценена эффективность и безопасность монотерапии небилетом у 20 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, которые в течение 8 недель получали препарат в дозе 5 мг/сут.

У большинства больных достигнут устойчивый гипотензивный эффект, уровень среднесуточного САД снизился со 144 ± 3 мм.рт.ст. до 133 ± 3 мм.рт.ст., а среднесуточного ДАД - с 89 ± 2 мм.рт.ст. до 80 ± 2 мм.рт.ст. Выявлено заметное снижение (на 80%) общей продолжительности болевой и безболевой ишемии миокарда на фоне лечения небилетом. Не обнаружено свойственного для других β -блокаторов угнетения сократительной способности миокарда. В то же время, отмечено положительное влияние на процессы ремоделирования в сердце. Значимых побочных реакций в период приема небилета зарегистрировано не было.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, гемодинамика, ишемическая болезнь сердца

Бета-блокаторы много лет с успехом применяются в кардиологической практике при лечении ИБС, артериальной гипертензии и нарушениях сердечного ритма, а в последние годы включаются в схемы терапии хронической сердечной недостаточности. Однако, за счет тотальной β -адреноблокады, прием традиционных β -блокаторов приводит к развитию неблагоприятных эффектов, в том числе - гемодинамических. Назрела необходимость в поиске нового поколения препаратов этой группы, которые, с одной стороны, обладали бы высокой кардиоселективностью, с другой - благоприятно влияли на сосудистый тонус.

Созданный недавно препарат НЕБИВОЛОЛ отвечает всем этим требованиям. Его особенностью является суперселективность (индекс селективности 288), в десятки раз превышающая аналогичный показатель других β -блокаторов, и совершенно уникальное свойство модулировать образование эндотелием оксида азота (NO) [1,2]. Сосудистый эндотелий в настоящее время признается мощным секреторирующим органом. Он во многом определяет кардиоваскулярный гомеостаз, контролируя сосудистый тонус через высвобождение вазодилирующих и вазоконстрикторных факторов, и модулирует сократительную активность гладкомышечного элемента [3]. Дисфункция эндотелия вносит огромный вклад в патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, стенокардия Х, сахарный диабет и т.д.). Доказано, что его нормальное функционирование во многом определяется системой оксида азота (NO), который синтезируется эндотелием в ответ на раздражение хеморецепторного аппарата сосудов. Среди основных свойств молекулы NO - антиагрегантный и антиоксидантный эффекты, артерио- и венодилатация, торможение пролиферации гладкомышечных клеток [4]. За работы по изучению физиологической роли NO группе ученых в 1998 году была присуждена Нобелевская премия в области медицины.

Учитывая совершенно новые свойства НЕБИВОЛОЛА, не присущие другим β -блокаторам, было чрезвычайно интересно оценить его антигипертензивную и антиишемическую активность, а также влияние на гемодинамику.

Материал и методы

В ходе открытого несравнительного контролируемого исследования 20 больных обоего пола в возрасте 25-65 лет, страдающих эссенциальной гипертензией с уровнем диастолического АД (ДАД) 90-110 мм.рт.ст., получали препарат НЕБИЛЕТ (небиволола гидрохлорид), производимый итало-германской фармацевтической компанией БЕРЛИН-ХЕМИ/ГРУППА МЕНАРИНИ. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших небилет

Показатель	Количество больных
Всего больных (муж/жен)	20 (5/15)
Средний возраст, годы	$54,8 \pm 0,7$
Возрастные группы, годы:	
до 45	2
от 45 до 65	18
Давность АГ, годы:	$4,9 \pm 0,6$
менее 10	16
более 10	4
Наличие поражения органов-мишеней	19
Отсутствие поражения органов-мишеней	1
Распределение АГ по степени тяжести:	
1 степень (мягкая) (САД 140-159 мм.рт.ст., ДАД 90-99 мм.рт.ст.)	15
2 степень (умеренная) (САД 160-179 мм.рт.ст., ДАД 100-109 мм.рт.ст.)	5
Наличие подтвержденной ИБС в анамнезе	7

Таблица 2

Дизайн исследования

Визиты	0	1	2	3	4	5
Дни посещений	- 2-5	1 день приема	7-10	21-23	36-38	56-60
АД, ЧСС	+	+	+	+	+	+
ЭКГ		+				+
УЗИ сердца		+				+
Лаб. анализы		+				+
СМАД		+				+
Холтермониторинг		+				+

По условиям протокола в исследование не включались лица с:

- ✓ злокачественной или симптоматической АГ
- ✓ цереброваскулярными расстройствами в последние 6 мес.
- ✓ инфарктом миокарда давностью 6 мес.
- ✓ нестабильной стенокардией, а также стенокардией напряжения, требующей ежедневного приема нитроглицерина
- ✓ застойной сердечной недостаточностью 3-4 ст. по NYHA
- ✓ тяжелыми сопутствующими заболеваниями, требующими дополнительной терапии и затрудняющими оценку эффективности и переносимости
- ✓ сопутствующей терапией другими гипотензивными препаратами
- ✓ печеночной недостаточностью
- ✓ непереносимостью и противопоказаниями к β -блокаторам

До начала исследования больные, получавшие ранее те или иные гипотензивные препараты, проходили отмывочный период продолжительностью до 10 дней.

Пациентам в течение 8 недель назначался небилет в дозе 5 мг в сутки однократно утром. При необходимости через 4 недели доза препарата могла быть уменьшена до 2,5 мг или увеличена до 10 мг в сутки. При недостаточном эффекте монотерапии допускалась возможность добавления гипотиазида 12,5 мг/сут. Пациенты осматривались в начале лечения, а также в конце 1,3,5,8 недель лечения для оценки эффективности и безопасности терапии. Дизайн исследования представлен в табл.2.

Во время каждой явки регистрировалось казуальное АД в положении лежа, стоя, сидя. До начала терапии, а также по завершении 8 недель, записывалась ЭКГ; на эхокамере Aloka SSD-650 (Япония) исследовались показатели гемодинамики: фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО), рассчитывался конечный диастолический размер (КДР) полости левого желудочка и толщина миокарда; проводилось суточное мониторирование ЭКГ и АД в стандартном автоматическом режиме с использованием регистраторов АВРМ-04 и CardioTens-01 фирмы Meditech, Венгрия, при котором определялись среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели САД и ДАД, оценивался профиль АД и его возможные искажения (утренний подъем АД в виде абсолютного прироста значений САД на 56,5 мм.рт.ст. и более, неадекватное ночное снижение АД - тип non-dipper, либо его повышение-тип night-peacker, регистрировались ишемические смещения сегмента ST, подсчитывалось количество эпизодов болевой и безболевой ишемии, а также их суммарная продолжительность. Кроме этого, оценивался ряд лабораторных показателей крови (содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень глюкозы, креатинина, билирубина, общего холестерина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка, электролитов). Оценка эффективности проводилась после окончания исследования. Критерием отличного эффекта служила нормализация ДАД (достижение среднесуточного уровня 85 мм.рт.ст. и ниже). Хороший эффект регистрировался в случае снижения ДАД не менее, чем на 10%, но без его нормализации; удовлетворительный - при значении дельта-ДАД более 0, но менее 10%. При отсутствии

снижения ДАД, либо его повышении эффект расценивался как неудовлетворительный.

В ходе исследования регистрировались все нежелательные явления в специальном дневнике пациента, оценивалась их тяжесть, продолжительность, связь с лечением. Отличной переносимостью считалось отсутствие жалоб, побочных эффектов и отклонений в лабораторных анализах, хорошей - появление легких и кратковременных побочных реакций, не требующих коррекции в лечении; удовлетворительной - развитие умеренно тяжелых побочных эффектов или отклонений в анализах, требующих коррекции лечения; плохой - развитие тяжелых побочных эффектов или значимых лабораторных отклонений, требующих отмены препарата.

Результаты и обсуждение

Через 8 недель отличный эффект от терапии небилетом был зарегистрирован у 11 (58%) больных (среди них 10 пациентов имели артериальную гипертензию 1 степени, 1 - артериальную гипертензию 2 степени), хороший - у 4 (21%) (по 2 больных с 1 и 2 степенью АГ), удовлетворительный - у 3 (16%) исследуемых (2 больных с 1 степенью, 1 больной со 2 степенью АГ), неудовлетворительный (плохой) у 1 (5%) пациента со 2 степенью артериальной гипертензии. Еще одна больная по собственному желанию досрочно выбыла из исследования.

Только у 2 больных потребовалось увеличение дозы небилета до 10 мг/сут., в последующем одному из них дополнительно был назначен гипотиазид в дозе 12,5 мг/сут, однако адекватный эффект у них зарегистрирован не был.

Динамика среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД представлена в табл. 3.

Статистически недостоверное снижение уровня средненочного АД, вероятнее всего, было обусловлено отсутствием значимого исходного его повышения (практически все больные относились к так называемой категории «дипперов»), а не тем, что прием препарата осуществлялся в утренние часы (поскольку индекс остаточного эффекта препарата Т/Р равен 90 %).

В нашем исследовании небилет не искажал, а в ряде случаев улучшал суточный профиль АД. Так, у 9 (64%) пациентов из 14 после лечения не зарегистрированы утренние подъемы АД. Кроме того, отмечено благоприятное влияние на нарушенный ночной тренд АД с переходом

Таблица 3

Динамика среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АД на фоне 8 недель терапии небилетом

Показатель	До начала терапии	Через 8 нед	p
Среднесуточное САД, мм.рт.ст.	144,1±2,5	132,5±3,4	p<0,05
Среднесуточное ДАД, мм.рт.ст.	88,8±1,5	79,5±2,30	p<0,01
Среднедневное САД, мм.рт.ст.	150,4±3,0	135,8±3,5	p<0,01
Среднедневное ДАД, мм.рт.ст.	93,7±1,4	82,3±2,4	p<0,001
Средненочное САД, мм.рт.ст.	128,5±2,9	123,6±3,4	нд
Средненочное ДАД, мм.рт.ст.	77,3±2,3	72,6±2,3	нд

единственного «найт-пикера» в разряд «нон-дипперов» и одного «нон-диппера» в категорию «дипперов».

Особый интерес представляла антиишемическая активность препарата. По данным суточного холтеровского мониторирования исходно у 15 (79%) больных были выявлены эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, причем значительно преобладал безболевой тип (соотношение приблизительно 6:1). Общее количество таких эпизодов составляло 47, их суммарная продолжительность - 525 минут. После 8 недель лечения небилетом преходящие ишемические изменения ЭКГ были выявлены только у 9 человек (47%); количество эпизодов ишемии уменьшилось на 72%, а их суммарная продолжительность - на 80 % (табл.4).

Существенного угнетения функций автоматизма и проводимости по ЭКГ зарегистрировано не было.

Динамика эхокардиографических параметров представлена в табл.5.

Данные литературы указывают на свойство небилета улучшать сократительную способность миокарда в сравнении с другими β-блокаторами за счет роста ударного и минутного объема, фракции выброса [5].

Однако, в нашем случае прослеживаемая тенденция к увеличению ФВ и уменьшению УО оказалась статистически недостоверной, что, в принципе, можно объяснить недостаточной продолжительностью терапии, поскольку в других исследованиях, изучавших влияние препарата на гемодинамику, период лечения составлял от 4 до 8 меся-

Таблица 4

Влияние терапии небилетом на частоту и продолжительность ишемии миокарда

Показатель	До начала терапии	Через 8 недель	p
Количество эпизодов на 1 больного	3,4±0,5	0,9±0,2	p<0,001
Общая продолжительность ишемии на 1 больного, мин.	38,5±12,1	7,4±2,3	p<0,05

цев. Хотя уже сам факт отсутствия статистически подтвержденного отрицательного инотропного влияния на миокард при коротком курсе приема небилета, несомненно, является достоинством препарата, выгодно отличающим его от других β-блокаторов.

Статистически достоверное уменьшение степени гипертрофии левого желудочка и диастолического размера его полости отражает свойство препарата положительно влиять на процессы ремоделирования миокарда, что отмечается и в ряде других работ [6].

На фоне приема небилета нами не было отмечено каких-либо патологических лабораторных изменений. Динамика уровня общего холестерина оказалась недостоверной (6,4±0,2 ммоль/л в начале наблюдения против 6,0±0,3 ммоль/л - в конце).

Не было зарегистрировано и серьезных побочных реакций за период исследования. У 14 больных (74%) переносимость препарата была расценена, как отличная, у 5 (26%) - как хорошая. У одной пациентки на 2-й неделе терапии появились скудные розеолезные высыпания на коже, которые самостоятельно разрешились через несколько дней без отмены препарата. У 4 (21%) больных отмечался седативный эффект, сопровождавшийся сонливостью, которая у половины из них к концу лечения прошла. Любопытно, что сами больные, имея исходно легкие невротические расстройства, оценили данный эффект, как достоинство препарата, посчитав, что качество их жизни даже улучшилось.

Выводы

1. Небилет при однократном суточном приеме в дозе 5 мг оказывает отличный и хороший гипотензивный эффект у большинства (79%) больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией.
2. В аналогичной дозе препарат, приблизительно, в 4 раза уменьшает количество эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда и в 5 раз - их суммарную продолжительность.
3. В отличие от других β-блокаторов, небилет не ухудшает сократительную способность миокарда; способен влиять на процессы ремоделирования миокарда с их обратным развитием.
4. Не вызывает серьезных побочных реакций и лабораторных изменений во время лечения.

Таблица 5

Изменения ЭхоКГ показателей на фоне 8 недель терапии небилетом

Показатель	До начала терапии	Через 8 недель	p
Фракция выброса (ФВ), %	60,1±1,7	62,1±1,3	нд
Ударный объем (УО), мл	65,4±2,3	64,7 ±2,2	нд
КДР левого желудочка, см	5,64±0,07	5,37 ± 0,07	p<0,05
Толщина миокарда левого желудочка, см	1,14±0,03	1,04±0,03	p<0,05

Литература

1. Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. JRF Preclinical Research Report on R67555. December 1994.
2. Van Nueten L., Walgraeve H. Pharmacodynamic effect of Nebivolol. JRF Clinical Research Report on R67555. January 1995.
3. Vanhoutte P.M.: Endothelium vasculaire et tonus vasomoteur. // Rev. Med. Liege 50 (10):418-426, 1995.
4. Небилет (небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения. / Под ред. проф. Н.А. Мазура, 1999.
5. Stoleru L. et al. Administration of Nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1993; 22: 253-258.
6. De Cree J., Vanwelden J., Geukens H., Verhaegen H.: Non-invasive cardiac haemodynamics of nebivolol in men. // Acta Antwerpiensia 6(2):2-21, 1989.

Abstract

Nebilet – is a new β -adrenoceptor blocking agent possessing both superselective and NO-producing properties. Efficacy and safety of nebilet monotherapy of 5 mg/d were evaluated for 20 patients with mild and moderate essential hypertension during 8 weeks of treatment. Positive hypotensive effect was achieved in 79% of patients, average daily level of systolic and diastolic pressure decreased from $144,1 \pm 2,5$ to $132,5 \pm 3,4$ mm Hg and from $88,8 \pm 1,5$ to $79,5 \pm 2,3$ mm Hg respectively. A marked diminishing (by 80 %) of painful and painless myocardial ischemia overall duration was also observed. We didn't reveal the inhibition of inotropic action, whereas good influences to the remodelling of myocardium have occurred. There were no serious adverse effects and laboratory deviations during the therapy.

Keywords: arterial hypertension, β -adrenoreceptor blocker, hemodynamic, heart ischemic disease.

Поступила 21/10-2000

* * *

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫСЫ: ВЛИЯНИЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПЕЧЕНИ, ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ И ИНТРАПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АТРОПИНА

Парфенова Н.С., Кузнецов А.С.

Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Резюме

Изучали физико-химические свойства липопропротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и двух форм липопропротеидов высокой плотности (ЛПВП) - Апо А- и Апо Е-богатой в плазме крови крыс после симпатической и парасимпатической денервации печени, частичной гепатэктомии и интрапортального введения атропина. Поверхностный потенциал ЛПОНП и Е-ЛПВП во всех экспериментальных группах был значительно ниже, чем в контроле, но наиболее выраженное снижение наблюдалось после интрапортального введения атропина и через неделю после 70%-й гепатэктомии. Радиус частиц ЛПОНП и Е-ЛПВП значительно снизился после 70%-й гепатэктомии и интрапортального введения атропина, в меньшей степени - после перерезки чревных нервов и ваготомии, тогда как радиус частиц А-ЛПВП не изменился. Вязкость ядра ЛПОНП и А-ЛПВП увеличилась после симпатической денервации печени, гепатэктомии и ваготомии, причем степень увеличения для ЛПОНП при этих воздействиях была большей, чем для А-ЛПВП. В Е-ЛПВП этот параметр оставался неизменным. Доля белка в водном окружении в ЛПОНП и Е-ЛПВП была большей после ваготомии и введения атропина и не менялась в случае билатеральной перерезки чревных нервов и гепатэктомии. В А-ЛПВП этот параметр был постоянным.

Так как все названные параметры отражают сборку, структуру и трансформацию ЛП, наши результаты подтверждают предположение, что автономные нейрональные факторы влияют на продукцию ЛП в печени, действуя на посттранскрипционном уровне.

Ключевые слова: печень, денервация, гепатэктомия, атропин, липопропротеиды.

В настоящее время внимание исследователей всего мира приковано к изучению конкретных нейрорегуляторных механизмов, обеспечивающих функционирование тканей в норме и патологии. Вегетативная нервная система, берущая свое начало в гипоталамусе, вовлечена в регуляцию метаболизма, модулируя различные метаболические пути, такие, как продукция глюкозы печенью, утилизация глюкозы различными тканями, липолиз и липогенез в бурой и белой жировой ткани. [1,2,3,4,5]. Эти метаболические регуляции базируются на реципрокности симпатической и парасимпатической нервной системы. Вместе с тем, регуляция обмена липопропротеидов (ЛП) симпатическими и парасимпатическими нейрональными факторами остается совершенно неизученной. Мы изучали физико-химические свойства липопропротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и двух форм липопропротеидов высокой плотности (ЛПВП) - Апо А- и Апо Е-богатой в плазме крови крыс после симпатической и парасимпатической денервации печени, частичной гепатэктомии и интрапортального введения атропина.

Материалы и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах весом 180-200 г.

Билатеральную перерезку чревных нервов производили за брюшиной с помощью бинокулярной лупы. 70%-я гепатэктомия также использовалась как модель десимпатизации (содержание норадреналина в регенерирующей

печени резко падает). Для парасимпатической денервации печени производили двустороннюю поддиафрагмальную ваготомию. Атропин вводили интрапортально из расчета 0,2-0,4 мг на кг веса. Для наркотизации животных вводили барбитал внутривенно в дозе 50 мг на 1 кг веса. Животных брали в опыт через неделю после операции.

Общую фракцию ЛП, полученную ультрацентрифугированием в плотности $d=1,21$ г/мл, разделяли на сефарозе 6В на ЛПОНП и ЛПВП [6], затем последние разделяли на гепарин-сефарозе, чтобы получить Апо А- и Апо Е-богатые ЛПВП [7]. Свойства ЛП оценивались с помощью флуоресцентных зондов: 8-анилинонафталинсульфонат - для измерения поверхностного потенциала, антрацен и п-терфенил - для измерения радиуса частиц, пирен - для определения их микровязкости. Тушение триптофана пиреном использовали для определения доли белка в водном окружении [8].

Результаты и обсуждение

Поверхностный потенциал ЛПОНП и Е-ЛПВП во всех экспериментальных группах был значительно ниже, чем в контроле, но наиболее выраженное снижение наблюдалось после интрапортального введения атропина - на 27,8% и 21,4%, и через неделю после 70%-й гепатэктомии - на 25,2% и 19,1%, соответственно. В А-ЛПВП этот параметр существенно не изменялся (рис. 1).

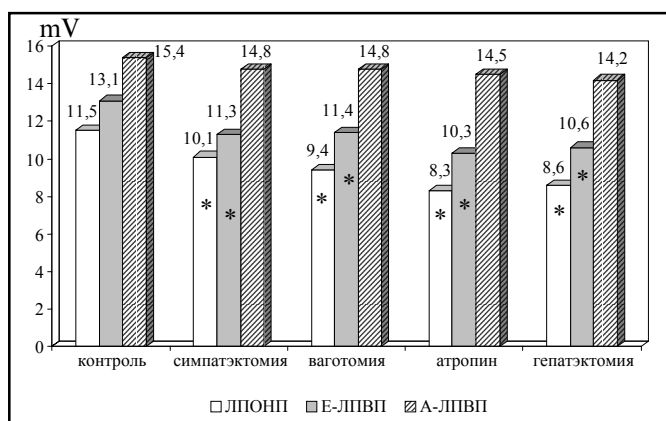


Рис. 1. Поверхностный потенциал изучаемых фракций липопротеидов при различных воздействиях на печень (n=15)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

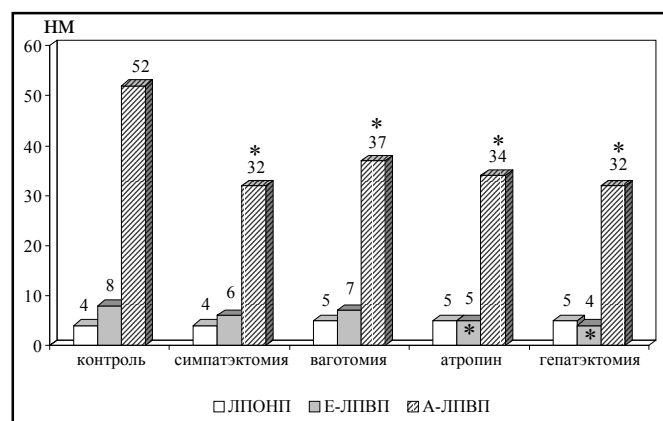


Рис. 2. Радиус частиц (п-терфенил → антрацен) изучаемых фракций липопротеидов при различных воздействиях на печень (n=15)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Радиус частиц ЛПОНП и Е-ЛПВП значительно снизился после гепатэктомии - на 38,5% и 50% и интрапортального введения атропина - на 34,6% и 37,5%, в меньшей степени - через 7 дней после перерезки чревных нервов и ваготомии, тогда как радиус частиц А-ЛПВП не изменился (рис. 2).

Вязкость ядра ЛПОНП и А-ЛПВП увеличилась после симпатической денервации печени, 70%-й гепатэктомии и ваготомии. Причем степень увеличения для ЛПОНП при этих воздействиях была большей (37,5%, 34,4%, и 31,3%), чем для А-ЛПВП (11%, 9,8% и 9,8%, соответственно). Что касается Е-ЛПВП, то этот параметр оставался неизменным (рис. 3).

Доля белка в водном окружении в ЛПОНП и Е-ЛПВП была большей после ваготомии (на 23,3% и 66,7%) и введения атропина (на 10,8% и 50%) и не менялась в случае билатеральной перерезки чревных нервов и гепатэктомии. В А-ЛПВП этот параметр был постоянным (рис. 4).

На данном этапе исследования трудно объяснить направленность тех или иных изменений. Однако, так как все эти параметры отражают сборку, структуру и трансформацию ЛП, мы можем предположить, что автономные нейрональные факторы влияют на продукцию ЛП в печени, действуя на посттранскрипционном уровне. Фракции липопротеидов ЛПОНП и ЛПВП были выбраны нами не случайно - большая часть их пула синтезируется именно в печени. [9]. В дальнейшем мы планируем провести фармакологический анализ, используя избирательно действующие симпато-, адрено- и холинолитики.

Из исследований последних десятилетий очевидно, что процессы паракринной и аутокринной регуляции, сигнальные молекулы, к которым относятся цитокины, простаноиды, симпатические нейропептиды печени (галанин, нейропептид Y), иначе называемые ко-трансммиттерами, субстанция Р, находятся под контролем факторов гипоталамической нейрональной природы. Морфологическими методами

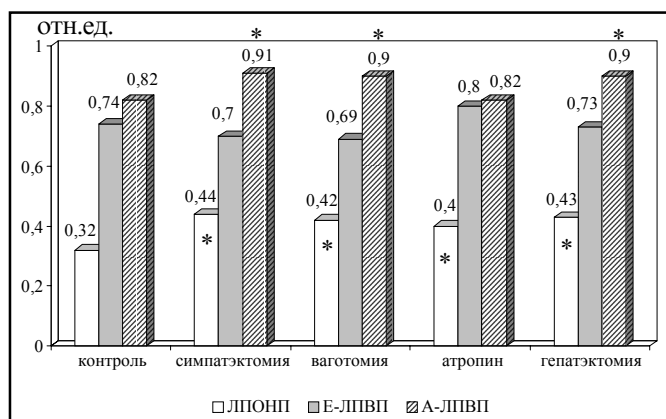


Рис. 3. Вязкость ядра изучаемых фракций липопротеидов при различных воздействиях на печень (n=15)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

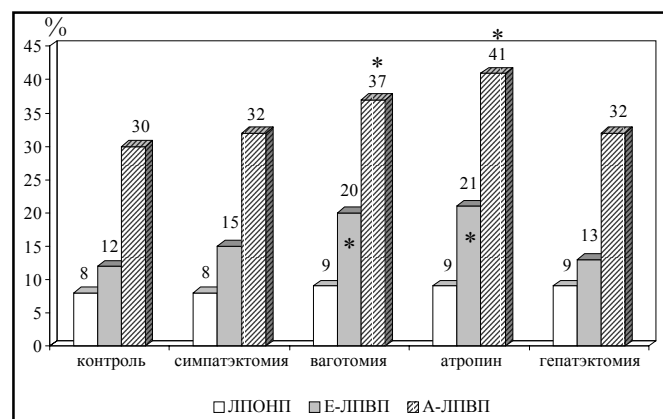


Рис. 4. Доля белка в водном окружении (триптофан → пириден) изучаемых фракций липопротеидов при различных воздействиях на печень (n=15)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

установлено, что паренхиматозные клетки печени снабжены симпатическими и парасимпатическими нервными окончаниями [10, 11]. До последнего времени оставалось неясным, как осуществляются трофические влияния на обменные процессы в тканях. Совсем недавно описано функционирование щелевых контактов печени (gap junctions), которые связывают сигнал, поступающий по вегетативным нервам и определенные метаболические пути [5]. По существующим представлениям именно ко-трансммиттеры, которые обнаружены как в адренергических, так и в холинергических нервах, осуществляют метаболическую функцию вегетативной нервной системы. Интересно отметить, что в

регенерирующей печени крысы содержание основного белка gap junctions - коннексина 32 - значительно снижается [12], что подтверждает правомочность выбранной нами модели десимпатизации путем гепатэктомии.

В настоящей работе нам удалось показать, что даже такие тонкие биофизические характеристики липопротеидов как поверхностный потенциал, радиус частиц, микровязкость, доля белка в водном окружении - находятся под контролем нейрорегуляторных факторов, что в дальнейшем позволит подойти к вопросу о нарушениях регуляции обмена липопротеидов вегетативной нервной системой, лежащих в основе атерогенеза.

Литература

1. Парфенова Н.С. Влияние двусторонней поддиафрагмальной ваготомии на активность некоторых ферментов энергетического обмена в печени. // Бюлл. эксп. биол. мед. - 1976; 82(7): 814-816.
2. Шаныгина К.И., Парфенова Н.С. Влияние перерезки чревных и блуждающих нервов на активность и изоферментный состав лактатдегидрогеназы печени крыс. // Вопр. мед. химии. - 1977; 23(5): 650-652.
3. Shimazu T., Fujimoto T. Regulation of glycogen metabolism in liver by the autonomic nervous system. III. Differential effects of sympathetic-nerve stimulation and of catecholamines on liver phosphorylase. // Biochim. Biophys. Acta. - 1968; 165:349-356.
4. Shinazu T. Innervation of the liver and glucoregulation: roles of the hypothalamus and autonomic nerves. // Nutrition. - 1996; 12:65-66.
5. Shimazu T. Progress and perspective of neuro-hepatology. / In: Liver Innervation and the Neural Control of Hepatic Function, edited by T. Shimazu, John Libbey, London. - 1996; - pp. 3-13.
6. Ha Y.C., Barter P.Y. Rapid separation of plasma lipoproteins by gel permeation chromatography on agarose gel superose 6 B. // J. Chromatogr. - 1985; 341(1):154-157.
7. Weisgraber K.H., Mahley R.N. Subfraction of high density lipoproteins by heparin-sepharose affinity chromatography. // J. Lipid. Res. - 1980; 21(3):316-325.
8. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и цитопроотеидов. / М. - "Наука", 1989, 277с.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. / СПб - "Питер Ком", 1999, 512с.
10. Metz W., Forssman W.G. Comparative morphology of liver innervation. / In: Communications of liver cells, eds. H. Popper, L. Bianchi, F. Gudat and W. Reutter, Lancaster: MTP Press. - 1980; - pp. 121-127.
11. Tsuneki K., Ichihara K. Electron microscope study of vertebrate liver innervation. // Arch. Histol. Jpn. - 1981; 44:1-13.
12. Miyashita T., Takeda A., Iwai M., Shimazu T. Single administration of hepatotoxic chemicals transiently decreases the gap-junction-protein levels of connexin 32 in rat liver. // Eur. J. Biochem. - 1991; 196:37-42.

Abstract

Physical-chemical properties of very low density (VLDL) and two forms of high density lipoproteins (LP) - apo E-rich HDL and apo A-rich HDL in rat blood plasma after sympathetic and parasympathetic denervation of the liver, partial hepatectomy and intraportal atropine administration were investigated. Surface potential of VLDL and E-HDL in all experimental groups was significantly lower than in sham operated controls, but the most pronounced decrease was after intraportal atropine administration and in 7 days after partial hepatectomy. In A-HDL this parameter was essentially the same. VLDL and E-HDL particle radius significantly decreased after 70% hepatectomy and intraportal atropine administration, was slightly lower in 7 days after section of splanchnic nerves and vagotomy and was invariable in the case of A-HDL. VLDL and A-HDL lipid microviscosity increased after sympathetic denervation, partial hepatectomy and vagotomy. The degree of increase for VLDL under such conditions was higher than for A-HDL. As to E-HDL this parameter did not change. Percent of protein in water equipment in VLDL and E-HDL was greater after vagotomy and atropine administration and did not change in case of bilateral section of splanchnic nerves and hepatectomy. In A-HDL, this parameter was constant.

As all these parameters reflect the LP assembling, structure and transformation, our results confirm the suggestion that autonomic neuronal factors influence the LP production, acting on post-transcriptional processes.

Keywords: liver, denervation, hepatectomy, atropine, lipoproteins.

Поступила 28/08-2000

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛЕБАНИЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Кузьмичев И.А., Мартынов А.И.

Кафедра внутренних болезней №1 Московского государственного медико-стоматологического университета

В настоящее время одним из наиболее информативных методов, позволяющим оценить состояние тонуса вегетативной нервной системы, является анализ вариабельности интервалов R-R [2,3]. Известно, что вследствие постоянного изменения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при достаточно продолжительной (от 2 мин. до 24 час.) записи ЭКГ регистрируются незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты [2,42]. Изменение продолжительности интервалов R-R последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма называют вариабельностью ритма сердца (BPC) [2,3]. Изучение BPC позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы через их влияние на функцию синусового узла [3,6]. Для исследования BPC применяют запись ЭКГ за короткий период времени (обычно 2-10 минут) или в течение суток при холтеровском мониторировании ЭКГ [3].

Методика математического анализа ритма сердца заключается в измерении продолжительностей динамического ряда кардиоинтервалов и обработке полученного числового массива с помощью различных математико-статистических методов. Существуют два основных метода оценки вариабельности ритма сердца [3,24]. Временной анализ BPC (time domain) основывается на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов [3,36]. Особое внимание уделяют оценке стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов R-R (SDNN, мс). Это - интегральный показатель, характеризующий BPC в целом за период записи и зависящий от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также от длительности анализируемой записи ЭКГ [3,36]. В настоящее время наиболее предпочтительным методом оценки BPC является спектральный анализ [4]. Спектральный анализ BPC (frequency domain measurements, power spectral analysis) позволяет выявить и количественно охарактеризовать периодические изменения частоты синусового ритма с помощью специальных математических алгоритмов [13,42]. При этом последовательность синусовых сокращений преобразуется в спектр мощности (power spectrum) колебаний длительности интервалов R-R, представляющий собой последовательность частот, характеризующих BPC. Различают следующие компоненты спектральной мощности:

- ✓ высокочастотный (High Frequency, HF) с диапазоном частот 0,15-0,50 Гц; мощность в этом частотном диапазоне, в основном, опосредуется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы и обусловлена дыхательной синусовой аритмией [6,24];
- ✓ низкочастотный (Low Frequency, LF) с диапазоном частот 0,05-0,15 Гц. На мощность в этом диапазоне оказывает влияние изменение тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы, происходящее, в основном, под влиянием механизмов регуляции сосудистого тонуса (через барорефлекс) [3,6]. По мнению большинства авторов, мощность LF компонента может выступать в качестве маркера активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [3,36];
- ✓ соотношение симпатических и парасимпатических влияний на вариабельность ритма сердца отражает индекс LF/HF [3,21];
- ✓ очень низкочастотный (Very Low Frequency, VLF) - 0,003-0,05 Гц и ультранизкочастотный (Ultra Low Frequency, ULF) - диапазон частот менее 0,003 Гц. Физиологическое значение и факторы, влияющие на мощность этих частотных компонентов, в настоящее время не установлены. Предполагают, что мощность может зависеть от изменений активности нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови) и систем терморегуляции [24,4];
- ✓ полный спектр частот (Total Frequency, TF) - менее 0,50 Гц. Мощность в этом диапазоне частот опосредуется влиянием как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [3].

По мнению В. Pomeranz и соавт. [31], показатели, полученные при спектральном анализе вариабельности ритма сердца, оценивают не столько тонус различных отделов вегетативной нервной системы, сколько изменения их модулирующих воздействий на синусовый узел в ответ на воздействие различных регуляторных механизмов.

На BPC у здоровых людей оказывает влияние ряд факторов - возраст, род деятельности, курение, положение тела, время суток, параметры дыхания [9,19]. Так, с возрастом BPC уменьшается. G.Parati и соавт. [29] выявили достоверное снижение BPC у пациентов старше 70 лет с нормальным АД по сравнению с лицами моложе 45 лет. Подобная закономерность выявлена у курильщиков [9], а у спортсменов обнаружена противоположная тенденция [10,32]. В положении лежа и в ночное время у здоровых лиц колебания частоты сердечного ритма детерминированы влиянием

n.vagus (HF), в то время как в положении стоя преобладает симпатический (LF) компонент [2,6]. Мощность LF-компонента увеличивается также при умеренной физической нагрузке [45], а после приема пищи она уменьшается [14]. Т.Е. Brown и соавт. [7] обнаружили, что мощность LF-компонента находится в обратной зависимости от частоты дыхания, а мощность HF - в прямой от дыхательного объема.

В настоящее время наиболее изучены изменения показателей ВРС у больных инфарктом миокарда. Показано, что у пациентов, имеющих пониженную ВРС, повышен риск развития нарушений ритма сердца, в том числе приводящих к летальному исходу [3,36]. Снижение ВРС также выявлено у части больных с другими формами ишемической болезни сердца, сердечной недостаточностью, некоронарогенными поражениями миокарда, диабетической нейропатией [36,38]. Это снижение является предиктором желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти [2,38]. Н. Molgaard и соавт. [25] сообщают о прогностическом значении низкой ВРС как маркера внезапной смерти практически здоровых людей.

Таким образом, анализ вариабельности R-R интервалов является высокоинформативным неинвазивным методом, позволяющим оценить состояние тонуса отделов вегетативной нервной системы и выделить группу лиц с повышенным риском развития серьезных осложнений, таких, как пароксизмальные нарушения ритма сердца и внезапная смерть.

У больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) выявлены некоторые особенности соотношения тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, по сравнению с лицами с нормальным АД. Так, А.О. Конради и соавт. [1] изучали ВРС у 40 больных с мягкой и умеренной формой эссенциальной АГ и у 15 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц. Показатели ВРС оценивали в покое и при пассивном ортостазе. При этом у пациентов с АГ отмечены уменьшение ВРС, относительное преобладание симпатического компонента над парасимпатическим, а также нарушение адаптивной функции на ортостаз. S. Guzzetti и соавт. [12] отметили у пациентов с эссенциальной АГ большие значения низкочастотных компонентов спектра и меньшие - высокочастотных, чем у обследованных контрольной группы. При пассивном наклоне головы (проба на активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы) у больных с эссенциальной АГ авторы выявили менее выраженные изменения соотношения между высоко- и низкочастотными компонентами спектральной мощности по сравнению с лицами с нормальным АД. Сходные результаты получены G. Piccirillo и соавт. [30], которые исследовали ВРС у больных с АГ и без таковой в покое и при пассивном наклоне головы. Обнаружено, что пациенты с АГ имели достоверно большие значения LF и индекса LF/HF в покое по сравнению с контролем. У этих больных также выявлена менее выраженная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при наклоне головы. Об усилении симпатического влияния на ВРС при АГ сообщали также Н. V. Huikuri и соавт. [20] и Н. Molgaard [34].

Таким образом, для больных с АГ характерно снижение ВРС, повышение симпатических влияний на сердечный ритм и нарушение адаптационных реакций при проведении функциональных проб.

В настоящее время вопрос, является ли выявленный у больных с АГ вегетативный дисбаланс причиной или следствием повышения АД, окончательно не решен. Имеется ряд данных, свидетельствующих о том, что нарушения вегетативной регуляции предшествуют развитию АГ. Так, в проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities cohort) [18] было обследовано более 2-х тысяч добровольцев, которым проводили анализ ВРС в положении лежа. В течение 3-х летнего периода наблюдения возникновение АГ выявлено у 64 из 1338 человек, у которых при первичном обследовании уровень АД находился в пределах нормы. При этом установлена статистически достоверная взаимосвязь развития АГ с базовым уровнем HF и коэффициентом LF/HF. Это позволяет сделать вывод о том, что снижение вагусных влияний на ВРС и нарушение соотношения тонуса отделов вегетативной нервной системы обуславливают повышенный риск развития АГ. Группа американских авторов [35] представила результаты широкомасштабного (991 мужчина и 1111 женщин) исследования, посвященного, в том числе, изучению роли ВРС как предиктора развития АГ. По результатам спектрального анализа ВРС была выявлена достоверная взаимосвязь возникновения АГ с исходным уровнем LF у мужчин с АГ, тогда как у женщин подобной закономерности не обнаружено. Кроме того, у лиц с нормальным АД снижение ВРС было прямо пропорционально риску развития АГ. В. Dabrowska и соавт. [11] у 13 женщин с мягкой эссенциальной гипертензией провели одновременное суточное мониторирование АД и ЭКГ с последующим спектральным анализом ВРС с лент холтеровской записи ЭКГ. При этом обнаружено достоверное снижение парасимпатических влияний за 20 и за 10 мин. до эпизодов подъема АД. В то же время, в течение 10 минут непосредственно перед повышением АД и сразу же после снижения отмечено достоверное снижение симпатического тонуса.

Однако, увеличение симпатических влияний на сердечный ритм при АГ может быть и следствием повышения АД. Так, J. E. Tetzlaff и соавт. [37] оценили параметры спектрального анализа ВРС у 21 здорового добровольца, каждому из которых провоцировали подъем АД. Наличие индуцированной АГ регистрировали при увеличении АД на 30% от исходного уровня. В результате исследования обследованные лица были разделены на 2 группы: 1-я включала 11 человек с индуцированной АГ, 2-я - 10 человек, у которых был отмечен менее выраженный подъем АД. При этом у лиц с индуцированной АГ установлено достоверно большее повышение значений LF и LF/HF. Авторы делают вывод о том, что индуцированная АГ приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таким образом, литературные данные о причинно-следственных взаимосвязях повышения АД и увеличения симпатической активности неоднозначны.

Изменения ВРС у пожилых больных с АГ изучены мало. К. Kohara и соавт. [17] сравнили соотношение тонуса отделов вегетативной нервной системы у двух групп пациентов с АГ - старше и моложе 60 лет. Всем обследуемым проводили 24-часовое мониторирование АД и спектральный анализ ВРС с лент холтеровского мониторирования ЭКГ. У пожилых больных авторы выявили достоверно более низкие значения как низко-, так и высокочастотного компонентов спектра, по сравнению с более молодыми пациентами. При корреляционном анализе авторы отметили достоверную обратную взаимосвязь возраста со значениями LF и HF, особенно у пациентов с недостаточной редукцией АД в ночное время (non-dipper тип суточного профиля АД). Т. Аопо и соавт. [5] изучали ВРС в покое и в момент ортостаза у пожилых больных с АГ и у сопоставимых по возрасту и полу лиц с нормальным АД, однако достоверных различий между двумя группами не обнаружили.

Литературные данные об особенностях вегетативного статуса у больных с АГ, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка, малочисленны и противоречивы. Так, G. Piccirillo и соавт. [30] у больных с мягкой АГ выявили достоверную прямую корреляционную взаимосвязь индекса массы миокарда левого желудочка со значениями LF, VLF, LF/HF и систолического АД. Это свидетельствует о том, что наличие гипертрофии миокарда левого желудочка может быть, в том числе, связано и с повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. D. Herpin и соавт. [15], напротив, у больных с мягкой и умеренной АГ и наличием гипертрофии миокарда левого желудочка обнаружили снижение симпатических влияний, по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой миокарда левого желудочка. В то же время, группа французских авторов [34] не отметила достоверных различий в значениях показателей спектрального анализа ВРС у больных с АГ, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка.

Таким образом, результаты единичных исследований свидетельствуют о том, что у больных с АГ пожилого возраста происходит снижение симпатической активности. Особенности вегетативного баланса, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка, требуют уточнения.

Спектральный анализ мощности колебаний ЧСС может также использоваться для изучения влияния на вегетативную регуляцию сердечной деятельности различных гипотензивных препаратов. Две группы авторов исследовали воздействие ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) спираприла на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с АГ [23,30]. Было отмечено снижение симпатической составляющей ВРС и отсутствие изменений со стороны парасимпатической. Кроме того, после лечения спираприлом авторы выявили исчезновение поздних потенциалов, а также достоверное уменьшение количества желудочковых аритмий. В исследовании М. Pagani и соавт. [28] представлены данные о влиянии приема 5 мг цилазаприла на показатели спектрального анализа мощности ЧСС в покое и при ак-

тивном ортостазе у больных с мягкой АГ - до лечения при нагрузке возникало повышение низкочастотного компонента ВРС. Через четыре недели приема препарата отмечено достоверное снижение АД, тогда как показатели ВРС остались без изменений.

В двух исследованиях изучали воздействие на ВРС различных антагонистов кальция. Так, J. Minani и соавт. [22] сравнивали влияние 4-х недельного приема цилнидипина (5-10 мг один раз в сутки) и нифедипина-ретарда (10-20 мг 2 раза в сутки) на суточные показатели АД, пульса и тонус отделов вегетативной нервной системы у пожилых пациентов с АГ. Оба препарата достоверно снижали АД, при этом нифедипин-ретард достоверно повышал коэффициент LF/HF как днем, так и ночью, а цилнидипин - только в дневные часы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что цилнидипин оказывает меньшее влияние на вегетативную нервную систему, чем нифедипин-ретард. Т. Namada и соавт. [43] у больных с эссенциальной АГ сравнивали влияние амлодипина, нифедипина короткого действия и медленно высвобождающегося нифедипина на активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. После 4-х недель лечения коэффициент LF/HF достоверно повысился на фоне приема нифедипина короткого действия, незначительно увеличился - при назначении медленно высвобождающегося нифедипина, тогда как после лечения амлодипином отмечено снижение значений коэффициента LF/HF. Следовательно, назначение медленно высвобождающегося нифедипина вызывает менее выраженную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, чем нифедипин короткого действия. В то же время, амлодипин не вызывает повышения симпатической активности у пациентов с АГ.

В нескольких работах авторы проводили сравнительную оценку влияния различных групп гипотензивных препаратов на параметры ВРС. Так, Н. Tomiyama и соавт. [39] изучали эффект делаприла (ингибитор АПФ) и манидипина (антагонист кальция) на вегетативную регуляцию ритма сердца у больных с мягкой и умеренной АГ. В результате исследования установлено, что после 20-ти недель приема делаприла у пациентов повысилась ВРС, чувствительность барорецепторов, а также эластичность сонных артерий. На фоне приема манидипина подобных изменений обнаружено не было. J. Okabayashi и соавт. [27] оценивали влияние эналаприла и нифедипина на функцию вегетативной нервной системы у пожилых пациентов с АГ до и после 3-х месяцев лечения при проведении теста с изменением положения тела. На фоне приема нифедипина произошло достоверное снижение АД, однако, отмечено повышение LF-компонента ВРС, тогда как при приеме эналаприла подобных изменений не отмечено. Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительный прием нифедипина вызывает нежелательные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма, которые не наблюдаются при приеме эналаприла.

Польские авторы [44] сравнили эффект сублингвального приема нифедипина (10 мг) или каптоприла (25 мг) на ВРС пациентов с гипертоническим кризом. Спектральный

анализ ВРС проводили по 300-м сердечным комплексам до и через 60-90 мин. после приема препарата. На фоне приема нифедипина отмечены достоверное снижение ВРС на $63 \pm 6\%$, мощности HF-компонента на $72 \pm 8\%$, а также повышение соотношения LF/HF (на $870 \pm 336\%$) и ЧСС (на $14 \pm 3\%$). Напротив, после приема каптоприла выявлено достоверное повышение ВРС и мощности HF-компонента (на 176 ± 55 и $126 \pm 44\%$, соответственно), тогда как коэффициент LF/HF и ЧСС достоверно понизились (на 44 ± 19 и $4 \pm 1\%$, соответственно). Авторы делают вывод о том, что при выборе препарата для лечения гипертонических кризов предпочтение следует отдавать каптоприлу, поскольку этот препарат, в отличие от нифедипина, повышает ВРС и, следовательно, снижает риск развития аритмий.

Две работы посвящены сравнительной оценке влияния на спектральный анализ мощности ВРС больных с АГ ингибиторов АПФ и бета-блокаторов. R.K. Vesalainen и соавт. [41] в своем исследовании выявили достоверное повышение вагусной активности после 4-х недель лечения метопрололом (увеличение средней продолжительности R-R интервалов, мощности HF-компонента в положении лежа на спине, чувствительности барорецепторов). Применение рамиприла не оказало достоверного воздействия на вагусную регуляцию ритма сердца. По мнению авторов, обнаруженное увеличение парасимпатической активности может способствовать гипотензивному эффекту метопролола у больных с АГ. M. Campelo и соавт. [8] сравнивали выраженность симпатических влияний на ВРС у пациентов с мягкой и умеренной АГ при лечении цилазаприлом ($2,5-5$ мг/сут.) и атенололом ($50-100$ мг/сут.) в течение 8 недель. Установлено, что атенолол достоверно снижал мощность LF-компонента спектра в положении больного лежа и стоя, тогда как после приема цилазаприла подобных изменений не обнаружено.

Итальянские исследователи [20] у больных с умеренной АГ оценили изменения показателей спектрального анализа ВРС в покое, при активном ортостазе и умственной (устный счет) нагрузке до и после 2-х недель приема дигидропиридиновых антагонистов кальция (никардипин 2 раза в сутки или исрадипин один раз в сутки), атенолола или цилазаприла. Отмечен сопоставимый гипотензивный эффект всех препаратов, при этом на фоне приема антагонистов кальция обнаружены достоверно большие значения LF-компонента как в покое, так и при проведении функциональных проб, по сравнению с цилазаприлом и, особенно, с атенололом. Авторы делают вывод о том, что при АГ антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут индуцировать излишнее повышение симпатической активности. Таким образом, терапия бета-блокаторами обуславливает снижение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, и повышение - парасимпатического,

что позволяет устранить вегетативный дисбаланс, выявленный у больных с АГ.

Литературные данные о влиянии ингибиторов АПФ неоднозначны. Ряд авторов сообщает о благоприятных изменениях вегетативной регуляции ритма сердца (повышение ВРС, снижение симпатических и повышение парасимпатических влияний) при лечении препаратами этой группы. Другие исследователи констатировали лишь отсутствие отрицательных воздействий ингибиторов АПФ на вегетативный статус. В то же время, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, особенно короткого действия, могут приводить к еще большему повышению симпатической активности. Недигидропиридиновые антагонисты кальция не вызывают достоверных изменений ВРС.

Итак, результаты спектрального анализа ВРС свидетельствуют о том, что для больных с АГ характерно снижение ВРС, повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в покое и нарушение адаптационных реакций при переменах положения тела. В пожилом возрасте указанные изменения, по-видимому, нивелируются.

Литературные данные о причинно-следственных взаимосвязях АГ и увеличенной симпатической активности неоднозначны. Некоторые авторы сообщают, что нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма предшествуют развитию АГ. Другие исследователи в экспериментальной работе показали, что подъем АД провоцирует повышение симпатических влияний на ВРС. Противоречивы сведения об особенностях вегетативного баланса больных с АГ, в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка. Приведены данные как о повышении, так и о снижении симпатической активности у больных с гипертрофией, а некоторые авторы не обнаружили достоверных различий параметров спектрального анализа ВРС у больных АГ с наличием и отсутствием гипертрофии левого желудочка.

Спектральный анализ мощности колебаний ЧСС используется также для сравнительной оценки влияния на вегетативную регуляцию сердечной деятельности гипотензивных препаратов. Наиболее благоприятный эффект (снижение избыточной симпатической активности) оказывают бета-блокаторы. Напротив, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, особенно короткого действия, индуцируют нежелательные изменения вегетативной регуляции сердечного ритма (увеличение симпатической активности). Ингибиторы АПФ и недигидропиридиновые антагонисты кальция не оказывают отрицательного воздействия на соотношение тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. При этом некоторые авторы сообщают о положительном влиянии ингибиторов АПФ на вегетативный баланс.

Литература

1. Конради А.О., Усачев Н.И., Шляхто Е.В. и др. // Международный симпозиум «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение». Тезисы докладов. -Ижевск. - 1996. - С.41-42.
2. Потапова Н.В., Иванов Г.Г., Буланова Н.А. // Кардиология. - 1997; 2: 70-75.
3. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. // Кардиология. - 1997; 2: 61-69.

4. Akselrod S, Gordon D, Ubel F.A. et al. // Science. - 1981; 213: 220-222.
5. Aono T., Sato T., Nishinaga M. et al. // Hypertension Research. - 1996; 19(1): 9-16.
6. Bieniaszewski L., Rynkiewicz A., Furmanski J. et al. // Kardiolog. Pol. - 1991; 35(9): 165-169.
7. Brown T.E., Beightol L.A., Koh J., Eckberg D.L. // J. Appl. Physiol. - 1993; 75(5): 2310-2317.
8. Campelo M., Polonia J., Serrao P., Cerqueira-Gomes M. // Cardiology. - 1996; 87(5): 402-408.
9. Chorro F.J., Guerrero J., Bataller M. et al. // Rev. Esp. Cardiol. - 1994; 47(4): 209-220.
10. Costa O., Freitas J., Puig J. et al. // Rev. Port. Cardiol. - 1991; 10(1): 23-28.
11. Dabrowska B., Dabrowski A., Skrobowski A. // Cardiology. - 1996; 87(2): 119-124.
12. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. et al. // J. Hypertens. - 1988; 6: 711-717.
13. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M. et al. // Am. J. Cardiol. - 1991; 67(2): 199-204.
14. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M. et al. // Am. J. Physiol. - 1990; 258(3, Pt 2): H642-H646.
15. Herpin D., Ragot S., Borderon P. et al. // Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux. - 1996; 89(8): 1059-1063.
16. Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. et al. // Am. J. Cardiology. - 1996; 77(12): 1073-1077.
17. Kohara K., Igase M., Maguchi M. et al. // Am. J. Hypertension. - 1996; 19(1L): 1084-1089.
18. Liao D., Cai J., Barnes R.W. et al. // Am. J. Hypertension. - 1996; 9(12, Pt 1): 1147-1156.
19. Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G.B., Goldberger A.L. // Circulation. - 1990; 81(6): 1803-1810.
20. Lucini D., Mela G.S., Malliani A., Pagani M. // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1997; 29(5): 676-683.
21. Malliani A., Lombardi P., Pagani M. // Br. Heart J. - 1994; 71(1): 1-2.
22. Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacology. - 1998; 32(2): 331-336.
23. Manolis A.J., Beldekos D., Handanis S., Haralabidis G. // Am. J. Hypertension. - 1998; 11(6, Pt 1): 640-648.
24. Miyamoto M., Ichimaru Y., Katayama S. // Nippon Rinsho. - 1992; 50(4): 717-722.
25. Molgaard H., Sorensen K. // Clin. Auton. Res. - 1991; 22:233-237.
26. Nolan J., Flapan A.D., Reid J. et al. // Br. Heart J. - 1994; 71(6): 515-520.
27. Okabayashi J., Matsubayashi K., Doi Y. et al. // Hypertension Research. - 1997; 20(1): 1-6.
28. Pagani M., Pizzinelli P., Mariani P. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1992; 19(Suppl 6): 110-116.
29. Parati G., Frattola A., Di Rienzo M. et al. // Hypertension. - 1997; 30(4): 803-808.
30. Piccirillo G., Munizzi M.R., Fimognari F.L., Marigliano V. // Intern. J. Cardiology. - 1996; 53(3): 291-298.
31. Pomeranz B., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. et al. // Am. J. Physiol. - 1985; 248: H151-H153.
32. Puig J., Freitas J., Carvalho M.J. et al. // J. Sports Med. Phys. Fitness. - 1993; 33(1): 44-48.
33. Ryabykina G.V., Sobolev A.V., Pushina E.A. et al. // Bratislavské Lekárske Listy. - 1996; 97(9): 526-530.
34. Siche J.P., Tremel F., Comparat V. et al. // J. Hypertens. - 1995; 13(1): 147-153.
35. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. // Hypertension. - 1998; 32(2): 293-297.
36. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Circulation. - 1996; 93: 1043-1065.
37. Tetzlaff J.E., O'Hara J.Jr., Yoon H.J., Schubert A. // J. Clin. Anesthesia. - 1997; 9(2): 138-142.
38. Tomaseth K., Cobelli K., Bellavere F. et al. // J. Auton. Nerv. Syst. - 1990; 30: 169-171.
39. Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y. et al. // Am. J. Hypertension. - 1998; 11(6, Pt 1): 682-689.
40. Veerman D.P., Douma C.E., Jacobs M.C. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1996; 41(1): 49-56.
41. Vesalainen R.K., Kantola I.M., Airaksinen K.E., Tahvanainen K.U. // Am. J. Hypertension. - 1998; 11(6, Pt 1): 649-658.
42. Vrana M., Fejfar Z., Horak O. et al. // Cor. Vasa. - 1993; 35(1): 32-40.
43. Watanabe M., Kaneda T., Ohtahara A. et al. // J. Hypertension. - 1998; 16(1): 111-118.
44. Wolk R., Kulakowski P., Ceremuzynski L. // J. Human Hypertension. - 1996; 10(5): 327-332.
45. Yutaka A., Saul J.P., Albrecht P. et al. // Am. J. Physiol. - 1989; 256: H132-H141.

Поступила 11/04-2000

* * *

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИН-КАЛИЕВАЯ СМЕСЬ - МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Сторожаков Г.И., Омельченко А.В., Гендлин Г.Е.

Кафедра госпитальной терапии №2 Российского государственного медицинского университета

Несмотря на значимое снижение уровня смертности больных, госпитализированных с диагнозом острый инфаркт миокарда (ОИМ), с 17% до 5% после введения в практику лечения ОИМ таких групп препаратов и методов, как в/в нитраты, в/в β -блокаторы, тромболитическая терапия, организации специализированных кардиологических блоков интенсивной терапии, проблемы лечения ОИМ остаются в центре внимания исследователей всего мира. Это связано, с одной стороны, со значительной распространенностью ИБС и ОИМ и, соответственно, высокой смертностью при этом заболевании. С другой стороны, интерес к проблеме не ослабевает, так как имеется тенденция к старению населения в большинстве развитых стран и, соответственно, к росту доли ИБС в общей структуре заболеваемости. Кроме того, значительная часть больных, перенесших ОИМ, в дальнейшем страдает застойной сердечной недостаточностью – осложнением, существенно ухудшающим прогноз больных ИБС. Постоянно ведется поиск средств и методов, способных улучшить прогноз больных ОИМ. В последние годы возрос интерес к группе препаратов, обозначаемых как средства метаболической терапии. Многие препараты известны и применялись для терапии ОИМ уже много лет назад, затем их роль в лечении, по ряду причин, существенно уменьшилась, но сейчас, в связи с выяснением новых деталей патогенеза ишемии и ишемической гибели клетки, интерес к ним вновь возрастает, созданы новые препараты, способные влиять на метаболизм кардиомиоцитов. Во многом возросший интерес к метаболической терапии связан с распространением методов восстановления перфузии ишемизированного миокарда. Действительно, воздействие на метаболизм клетки миокарда возможно только в случае восстановления нормального или почти нормального кровотока в ишемизированной зоне.

Процессы, происходящие в миокарде в период ишемии/реперфузии, сложны и многофакторны и только использование современных представлений о метаболизме миокарда в нормальных условиях, во время ишемии и при реперфузии позволяет их корригировать и сохранить жизнеспособность миоцита средствами метаболической терапии.

Основные звенья метаболизма миокарда

Поддержание на необходимом уровне сократительной функции сердца требует постоянного приложения большого количества энергии. Основным источником энергии в миокарде является гидролиз АТФ. Запасы АТФ в миоцитах невелики и пополнению запасов АТФ служат 2 основных процесса – метаболизм углеводов и жирных кислот [1].

Метаболизм углеводов включает в себя две составляющие:

1. Гликолиз – процесс, протекающий без участия кислорода. В нормальном сердце гликолиз является источником примерно 5-10% всей вырабатываемой энергии и играет специальную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза [1].
2. Вторая составляющая метаболизма углеводов – аэробное окисление глюкозы, в котором пируват, произведенный во время гликолиза, поступает в митохондрии и там, под воздействием пируватдегидрогеназного комплекса, подвергается декарбоксилированию с образованием ацетилкоэнзима А.

В обычных условиях, однако, скорость аэробного окисления глюкозы существенно меньше, чем скорость накопления глюкозы и интенсивность гликолиза [2-3], вследствие чего большинство пирувата идет на образование молочной кислоты.

Другой источник энергии – наиболее важный в нормальных условиях – процесс окисления жирных кислот. Жирные кислоты, источником которых является либо триацилглицерол, содержащийся в хиломикронах или в ЛПОНП, либо свободные жирные кислоты (СЖК), связанные с альбумином, подвергаются β -окислению и являются еще одним источником ацетилкоэнзима А.

Ацетилкоэнзим А образуется либо в процессе окисления глюкозы, либо как результат β -окисления жирных кислот. В дальнейшем он поступает в цикл Кребса, где, окисляясь до CO_2 и H_2O , дает электроны для восстановления НАД и НАДФ в НАДН и НАДФН, соответственно, которые, в свою очередь, через дыхательную цепь, дают энергию для фосфорилирования АДФ с образованием АТФ. Важно, что ацетилКоА, образовавшийся как продукт β -окисления жирных кислот, конкурирует с ацетилКоА, образовавшимся в процессе окисления глюкозы, в качестве источника ацетилКоА для цикла Кребса [1]. Последствием этого процесса является подавление метаболизма глюкозы при интенсификации метаболизма жирных кислот. Это в полной мере относится и к гликолизу, который также подавляется при ускорении окисления жирных кислот, за счет накопления цитрата в цитоплазме, хотя степень угнетения гликолиза существенно меньше, чем подавление аэробного окисления глюкозы.

В аэробных условиях, когда поступление кислорода не ограничено, энергетически более выгодным является окисление жирных кислот, именно поэтому основной источник энергии в сердце – жирные кислоты. В условиях развивающейся ишемии миокарда энергетический баланс клетки начинает быстро меняться. Утилизируется несвязанный с гемоглобином кислород, в связи с истощением запасов кислорода угнетается окислительный метаболизм в митохон-

дриях, начинается снижение продукции АТФ, истощаются запасы креатинфосфата. При продолжении ишемии уменьшаются запасы АТФ, происходит стимуляция гликолиза, стимулируется гликогенолиз, постепенно происходит полное угнетение окислительного метаболизма в митохондриях, угнетается окисление жирных кислот. Со временем, при отсутствии поступления субстрата и в связи с истощением запасов гликогена, происходит постепенное угнетение гликолиза, что усугубляется происходящим параллельно накоплением метаболитов гликолиза.

Все эти процессы, а длительность их проявления – несколько минут от времени возникновения ишемии, сопровождаются рядом физиологических последствий. Уже с первых секунд изменяются трансмембранные ионные потоки, нарушается ионный баланс, K^+ покидает клетку, в клетке накапливается Na и Cl , падает амплитуда потенциала действия. При продолжающейся ишемии происходит аккумуляция неорганического фосфата, двуокиси углерода, протонов, молочной кислоты. Развивается внутриклеточный ацидоз, нарушается деятельность кальциевой помпы, начинается набухание клетки. На органном уровне эти процессы проявляются падением сердечного выброса, появлением типичных изменений ЭКГ. Если адекватное восстановление перфузии не происходит, то развиваются необратимые ультраструктурные изменения, нарушается целостность клеточных мембран и возникают участки некроза миокарда [4].

Однако, и восстановление перфузии также может приводить к появлению неблагоприятных изменений, причем, чем более длительный период ишемии предшествовал реперфузии, тем более тяжелые и длительно существующие нарушения вызывает сама реперфузия. Более 2-х десятилетий назад Hearse et al. продемонстрировали, как реоксигенация после эпизода тяжелой гипоксии запускает выраженное клеточное повреждение, наличие которого определяли по массивному выбросу ферментов, сарколемальной дезорганизации, появлению гиперконтрактуры [5]. Причин подобного повреждения, в период восстановления кровотока, несколько.

В первую очередь, это – поступление большого количества кислорода, которое в условиях нарушенной деятельности систем, призванных утилизировать кислород, запускает так называемый каскад оксидантного стресса, активизирует механизм свободнорадикального окисления. Помимо оксидантного стресса, реперфузия приводит к восстановлению энергетики сердца и быстрой нормализации pH интерстициального пространства. Эти, казалось бы, благоприятные изменения, лежат в основе ряда парадоксов:

- 1) возобновление энергетической продукции в миоците восстанавливает функцию кальциевого насоса саркоплазматического ретикула, что служит причиной избыточного накопления внутриклеточного кальция, а это, в свою очередь, запускает циклы высвобождения-накопления кальция, требующие значительного приложения энергии [6];
- 2) перегрузка миофибрилл кальцием, при восстановлении их энергетического потенциала, приводит к развитию

гиперконтрактуры миокарда, а в гладкомышечных клетках сосудов – к повышению тонуса, что может ухудшить кровоток в миокарде в раннем периоде реперфузии.

Быстрое восстановление pH интерстициального пространства, при возобновлении кровотока, также может вызвать ряд неблагоприятных изменений. Вымывание протонов из интерстициального пространства приводит к формированию градиента pH между интерстициальным и внутриклеточным пространством, где уровень протонов остается высоким. Этот процесс, в свою очередь, активизирует $Na-H$ -обменного и Na/HCO_3^- -котранспорта [7], следствием чего является:

- 1) поступление Na в клетку;
- 2) нарастание осмотического давления внутриклеточной среды, что приводит к накоплению воды и отеку клетки.

Наиболее значимым и показательным примером реперфузионного повреждения тканей служит синдром «оглушенного миокарда» – обратимое состояние миокарда, подвергшегося воздействию ишемии [8-9]. Длительность периода «оглушенности» существенно превышает время, в течение которого имела место ишемия тканей. Несмотря на свою обратимость, это состояние может быть значимой клинической проблемой, являясь во многих случаях причиной сердечной недостаточности у больных после хирургических операций на сердце, тромболитической и хирургической реперфузии при инфаркте миокарда, после тяжелых ангинозных приступов.

Помимо нарушений ионного гомеостаза, обмена кальция и оксидантного стресса, также обсуждается ряд других возможных причин «оглушенного» миокарда, в том числе, снижение ресинтеза АТФ, функциональная симпатическая денервация, уменьшение активности креатинкиназного комплекса, повреждение миокардиального коллагена, неполноценность реперфузии, вследствие нарушения микроциркуляции, с формированием картины гетерогенной перфузии. Однако, именно нарушения кальциевого гомеостаза и активизация свободнорадикального механизма рассматриваются в настоящее время как основные причины этого феномена [8, 10-13].

Другое проявление реперфузионного повреждения миокарда - многообразные нарушения ритма сердца, часто встречающиеся у больных. Среди многих обсуждаемых механизмов появления этих аритмий, также существенная роль отводится нарушениям ионного гомеостаза и свободнорадикального повреждения [10].

Тем не менее, достижение реперфузии является необходимым условием для выживания миокарда. В связи с этим, можно выделить следующие подходы к воздействию на ишемизированный миокард: во-первых, максимально возможно быстрое восстановление коронарного кровотока; во - вторых, применение агентов, замедляющих развитие ишемического повреждения и позволяющих клетке пережить ишемию до того момента, когда будет достигнута реперфузия; в-третьих, воздействия, минимизирующие реперфузионное повреждение миокарда.

Несомненно, восстановление коронарного кровотока является приоритетным, но, несмотря на постоянное со-

вершенствование как хирургических, так и терапевтических методов достижения реперфузии, своевременное восстановление кровотока по коронарным артериям не всегда возможно [14], и сама реперфузионная процедура может приводить к возникновению повреждения миокарда [15]. Этот факт существенно повышает ценность методов, воздействующих на сердечный метаболизм и уменьшающих ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда.

Для замедления и предотвращения ишемического и реперфузионного повреждений возможны следующие воздействия на миокард [16]:

1. Уменьшение кислородного запроса миокарда.
2. Ограничение потери высокоэнергетических соединений.
3. Предотвращение потери К, Mg из клетки.
4. Ограничение повреждения нуклеопотеида миоцита.
5. Снижение активности литических ферментов и лейкоцитов.
6. Ограничение накопления в клетке протонов и развития ацидоза.
7. Уменьшение перегрузки клетки Na и Ca.
8. Увеличение уровня метаболизма глюкозы и снижение уровня метаболизма жирных кислот.
9. Увеличение транспорта кислорода в миокарде.
10. Увеличение доставки субстрата к кардиомиоцитам.

Характер изменений взаимоотношения метаболизма жирных кислот и глюкозы при ишемии миокарда

Один из возможных путей ограничения как ишемического, так и реперфузионного повреждения миокарда – увеличение роли глюкозы в качестве основного метаболического субстрата [17-20]. В норме основной источник энергии в кардиомиоците – метаболизм жирных кислот [1]. В условиях ишемии/реперфузии их использование является неблагоприятным для миокарда. Связано это с несколькими причинами. Во-первых, окисление СЖК является более кислородоемким процессом, чем окисление глюкозы. Хотя в его исходе образуется на 29% больше АТФ, чем при окислении глюкозы, объём кислорода, затрачиваемый на этот процесс, также выше на 12% [21]. В условиях нормоксии это не имеет значения, но в условиях выраженной гипоксии эта особенность связана с ухудшением энергетики миокарда. Вторая причина – собственно негативное действие СЖК на работу сердца. Известно, что при инфаркте миокарда происходит значительный подъем уровня СЖК [22]. Связано это, прежде всего, с сопутствующей данному состоянию активизацией симпатической нервной системы [23]. Кроме того, существенный вклад вносит частое применение экзогенных катехоламинов и гепарина. Эти процессы способствуют активации триглицеридлипазы с последующей мобилизацией СЖК из жировых депо. Повышение плазменного уровня СЖК приводит к параллельному росту их тканевого уровня.

Отрицательное действие высокого уровня СЖК на метаболизм миокарда показано в эксперименте и в клинических исследованиях. Высокий уровень тканевых СЖК приводит к угнетению аэробного и анаэробного гликолиза, увеличивает уровень цАМФ, приводит к повышению кислородного запроса без сопутствующего повышения со-

кратительной активности [1], вызывает уменьшение миокардиальной сократимости, приводит к накоплению токсических дериватов СЖК, которые служат причиной повреждения клеточных мембран и способствуют развитию нарушений ритма [23-26].

Кроме того, большое количество циркулирующих СЖК приводит к активизации симпатической нервной системы и запускает порочный цикл, стимулируя ещё большее высвобождение СЖК, увеличивая потребность миокарда в кислороде, повышая вероятность развития нарушений ритма. Поэтому любой процесс, тормозящий продукцию СЖК, либо подавляющий метаболизм СЖК в кардиомиоцитах, или стимулирующий метаболизм глюкозы (как аэробный, так и анаэробный) может благоприятно влиять на трофику миокарда в периоде ишемии/реперфузии [27].

Представляется целесообразным отдельно оценивать нарушения метаболизма миокарда, находящегося в бассейне «инфаркт-связанной» артерии и лежащего вне этой зоны. Участок миокарда, кровоснабжаемый «инфаркт-связанной» артерией, представляет собой типичный пример ишемии с наиболее тяжелой гипоксией тканей (хотя и он не является полностью однородным [28]). В этой зоне происходит наиболее значимое угнетение аэробного метаболизма и гликолиз становится единственным источником энергии. С другой стороны, зона, находящаяся вне бассейна «инфаркт-связанной» артерии также не является полностью интактной. Выключение из процесса сокращения пораженного миокарда закономерно приводит к компенсаторному усилению сократимости исходно неишемизированных участков с соответствующим увеличением кислородного запроса миокарда. Этому способствует и значительное возрастание уровня циркулирующих катехоламинов, часто отмечающееся при инфаркте миокарда. В условиях снижения коронарного резерва при многосудистом поражении, подобное увеличение кислородного запроса может приводить к возникновению ишемии вне бассейна «инфаркт-связанной» артерии, с такими функциональными расстройствами, как падение сократимости, нарушения ритма и проводимости, нарастанием гемодинамических расстройств. Обратимость ишемических изменений в этой зоне существенно связана с характером изменений метаболизма глюкозы и СЖК. Изменения метаболизма глюкозы в ишемизированном миокарде определяются выраженностью и длительностью гипоксии тканей. Сначала, при развитии ишемии, происходит снижение уровня аэробного гликолиза и увеличение доли окисления СЖК. Анаэробный гликолиз также подавляется из-за накопления в цитоплазме цитрата, продукта метаболизма СЖК, однако, степень подавления гликолиза существенно меньше, чем угнетения аэробного окисления глюкозы. Этот процесс приводит к разобщению двух последовательных этапов метаболизма глюкозы и росту концентрации продуктов гликолиза – лактата и ионов H⁺. Помимо возникновения внутриклеточного ацидоза, подобное переключение метаболизма глюкозы исключительно на гликолиз приводит к тому, что энергия, вырабатываемая в процессе метаболизма глюкозы, расходуется преимущественно на сохранение ионного гомеостаза, а не на поддержание контрактильной функции [29,30]. Этот механизм связан с определенным

расположением ферментных систем гликолиза в клетке. Он носит цитопротективный характер, но, в условиях острого инфаркта миокарда, может усугублять снижение сократительной способности миокарда. При прогрессировании клеточной гипоксии метаболизм СЖК угнетается и единственным источником энергии в ишемизированном миокарде может остаться анаэробный гликолиз, скорость которого при этом определяется, с одной стороны, уровнем доставки субстрата, с другой – накоплением продуктов метаболизма глюкозы. В последнюю очередь, из-за выраженного ацидоза и подавления ферментных систем, происходит угнетение гликолиза.

Выделяют несколько вариантов возможного воздействия на метаболизм СЖК и глюкозы, способных благоприятно повлиять на течение периода ишемии/реперфузии.

Один из вариантов – стимуляция метаболизма глюкозы, оптимального для миокарда источника энергии. Даже при минимальном поступлении кислорода к ишемизированным тканям, усиление аэробного гликолиза должно приводить к уменьшению кислородного запроса миокарда, увеличивать эффективность использования образующейся АТФ, уменьшать развивающийся ацидоз тканей.

Стимуляция анаэробного гликолиза и, особенно, в условиях нарастающей гипоксии, способствует, несмотря на развивающийся ацидоз, сохранению целостности клеточных мембран, предотвращает нарушения ионного гомеостаза, позволяет кардиомиоциту функционировать и в период тяжелой гипоксии, восстанавливать функциональную способность миокарда после достижения реперфузии.

Другой вариант воздействия – непрямая стимуляция метаболизма глюкозы при подавлении высвобождения СЖК из адипоцитов или уменьшении интенсивности метаболизма СЖК в клетке. Замедление скорости метаболизма СЖК стимулирует усиление метаболизма глюкозы по механизму обратной связи.

Среди веществ – стимуляторов аэробного гликолиза можно выделить следующие [31]:

Дихлорацетат

Дихлорацетат прямо стимулирует активность ферментов аэробного метаболизма глюкозы, в том числе – активность пируватдегидрогеназного комплекса. Повышая количество ацетил-КоА, источником которого является глюкоза, дихлорацетат стимулирует аэробный гликолиз и угнетает метаболизм СЖК. В ряде экспериментальных работ была отмечена способность дихлорацетата ускорять восстановление механической активности сердца в постишемическом периоде. [32-34]. Активность дихлорацетата была отмечена и в некоторых клинических испытаниях [35], однако его широкому клиническому применению препятствует необходимость создания высокой плазменной концентрации препарата для эффективного воздействия на метаболизм глюкозы и короткий период полураспада, также затрудняющий его применение.

L-карнитин

Этот стимулятор также увеличивает активность пируватдегидрогеназного комплекса за счет блокады поступления в митохондрии ацетил-КоА – продукта β-окис-

ления СЖК. Препарат обладает антиишемической активностью и уменьшает выраженность левожелудочковой дилатации у больных с острым инфарктом миокарда и через 12 месяцев после его развития [35].

Триметазидин

Кардиопротективная эффективность препарата была показана в ряде экспериментальных и клинических исследований [36-42]. Механизм действия триметазидина состоит в усилении аэробного окисления глюкозы. Активация происходит вторично, за счет ингибиции митохондриального метаболизма СЖК, вследствие чего карбоангидратный механизм становится основным источником АТФ в сердце [42,43]. Уменьшение потребления СЖК приводит к увеличению количества пирувата. Следствием этого является значительное усиление аэробного метаболизма глюкозы с вытекающими отсюда благоприятными особенностями: уменьшением кислородного запроса миокарда, снижением продукции лактата, уменьшением внутриклеточного ацидоза и, соответственно, в дальнейшем – ускоренным восстановлением функциональной способности миокарда в реперфузионном периоде [35,42,44-46]. Помимо способности стимулировать метаболизм глюкозы, у триметазидина отмечено наличие антиоксидантных свойств [47-50]; в эксперименте показана способность триметазидина уменьшать инфильтрацию ишемизированного миокарда полиморфноядерными клетками [51].

Триметазидин широко используется в терапии стабильной стенокардии, имеет схожую с нифедипином эффективность по данным оценки времени депрессии ST при проведении нагрузочных тестов [37]. В исследовании TEMS у препарата отмечен примерно равный эффект с пропранололом. Он усиливал действие пропранолола при совместном назначении [38, 39] и имел схожую с нитратами антиангинальную активность. Показана эффективность комбинации триметазидина с дилтиаземом [52]. Триметазидин нашел применение в качестве кардиопротектора при хирургическом лечении ИБС – операциях АКШ и транслюминальной баллонной ангиопластики [40, 41].

Применение триметазидина в остром периоде инфаркта миокарда сравнительно мало изучено. В эксперименте показана возможность уменьшения размеров инфаркта миокарда при применении триметазидина [53]. По данным, полученным в исследовании TEMS, применение триметазидина существенно уменьшало смертность у больных с ОИМ, не подвергавшихся тромболитической терапии. Сходные данные получены по результатам крупного международного исследования (более 19000 человек) EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project-Free Radicals) (неопубликованные данные) [54]. В исследовании LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) триметазидин применялся в качестве дополнительной терапии у больных с острым инфарктом миокарда, которым проводилась первичная транслюминальная баллонная ангиопластика. В результате, в группе лечения наблюдалась меньшая степень элевации и более быстрая нормализация сегмента ST, в сравнении с группой контроля [55].

Ранолазин

Препарат, по структуре напоминающий триметазидин. Действие его основано на подавлении окисления СЖК и вторичном усилении метаболизма глюкозы, хотя до конца механизм действия не ясен [56]. При применении ранолазина улучшается переносимость физических нагрузок, однако хороший клинический эффект достигается только при частом (свыше 3-х раз в день) назначении, что затрудняет широкое применение [57].

Глюкозо-инсулин-калиевая смесь (ГИК)

Применение ГИК или ее компонентов имеет длинную историю. Ещё в 1912 г. Goulston применил глюкозу для терапии ряда заболеваний сердца, а в 1933 г. Shirley-Smith рекомендовал глюкозу и инсулин для лечения ишемической болезни сердца. Тридцатью годами позже, Laborit отметил, что лечение кроликов раствором глюкозы и инсулина предотвращало появление фибрилляции желудочков, вызванную хлоридом калия. В 1961 г. Sodi-Pollares et al. было впервые проведено нерандомизированное исследование эффективности ГИК при ОИМ, которое показало благоприятное влияние ГИК на течение ОИМ [58], что выражалось в уменьшении случаев желудочковых нарушений ритма, увеличении выживаемости в раннем периоде после ОИМ. В то время эффект инфузии ГИК объясняли усилением процесса гликолиза и нормализацией ионного гомеостаза в ишемизированном миокарде.

В настоящее время механизм действия ГИК рассматривается с нескольких позиций. По-видимому, наиболее важной является способность ГИК блокировать высвобождение СЖК из адипоцитов. Это происходит вследствие регулирующего действия инсулина на уровень цАМФ в адипоцитах, что приводит к ограничению активности гормончувствительной триглицеридлипазы и, соответственно, уменьшению образования СЖК из триглицеридов. Высокий уровень СЖК оказывает повреждающее действие на миокард. В экспериментальных исследованиях показано, что повышение содержания СЖК в крови увеличивает вероятность возникновения нарушений ритма сердца, появления нарушений гемодинамики [22]. Есть мнение, что этим уровнем является двукратное превышение способности альбумина к связыванию СЖК [59]. Во второй половине 70-х годов в работах Reckley определена схема инфузии ГИК, позволяющая снизить содержание СЖК в крови. Эта схема подразумевает введение 30% раствора глюкозы в сочетании с 50 единицами инсулина и 80 ммоль калия на 1 л раствора, со скоростью 1,5 мл/кг/час [60-62]. Показано, что снижение уровня циркулирующих СЖК приводит к улучшению течения острого периода инфаркта миокарда [63]. Подавление плазменного уровня СЖК также благоприятно отражается на течении периода реперфузии. Известно, что при реперфузии уровень окислации СЖК, снижавшийся при выраженной ишемии, быстро восстанавливается до исходного, а это, в сочетании с высоким уровнем циркулирующих СЖК, приводит к тому, что окисление СЖК становится основным источником энергии в клетке, подавляя метаболизм глюкозы [64]. Подобное усиление метаболизма СЖК приводит к повышению

потребности миокарда в кислороде, усиливает ацидоз вследствие разобщения процессов гликолиза и аэробного окисления глюкозы [65-66], замедляет восстановление функциональной способности миокарда, что доказано в эксперименте с перфузией сердец раствором с высоким содержанием СЖК [67].

Другой механизм, оказывающий благоприятное действие при применении ГИК – прямая стимуляция, как анаэробного, так и аэробного метаболизма глюкозы в миокарде. Уровень метаболизма глюкозы в миокарде зависит от многих факторов – активности ферментных систем, степени ишемии миокарда, содержания в миоците других веществ (например, СЖК, цитрата и т. д.) и, в том числе, от уровня исходного субстрата – глюкозы. Источником глюкозы для кардиомиоцита является либо запас гликогена, либо глюкоза, поступающая извне с кровотоком. Запасы гликогена при ишемии быстро истощаются и основным источником субстрата становится глюкоза, которая захватывается клеткой из кровотока. В условиях ишемии захват глюкозы кардиомиоцитами резко повышается [68], что происходит вследствие значительного усиления проницаемости клеточной мембраны для глюкозы. Это объясняется следующим образом: под воздействием гипоксии происходит транслокация переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 из внутриклеточного пула в сарколемальную мембрану. Кроме того, под воздействием ишемии происходит, возможно, не только увеличение числа переносчиков глюкозы, но и возрастает степень активности уже имеющихся [69]. Подобное действие на проницаемость мембраны для глюкозы оказывает, помимо гипоксии, также и инсулин, вызывающий, кроме всего прочего, и увеличение активности гексокиназы – фермента, определяющего скорость гликолиза. Stenley et al. в экспериментальной работе по изучению гликолиза показали, что уровень гликолиза, повышенный в миокарде при ишемии, быстро падает при снижении поступления глюкозы [70]. Подобные данные говорят о необходимости создания высокой концентрации глюкозы в притекающей к миокарду крови. Возможность обеспечения доставки к ишемизированной клетке энергетического субстрата вытекает из концепции «сниженного» (low-flow) кровотока. Показано, что в условиях ОИМ, вследствие развития коллатерального кровотока, возникает мозаичная картина кровоснабжения миокарда с участками разной степени ишемии, но практически никогда не возникает ситуация «прекратившегося» (zero-flow) кровотока, причем степень сохраняющегося кровоснабжения достаточна, чтобы поддерживать жизнеспособность кардиомиоцитов достаточно длительное время [71-74]. Эта особенность позволяет воздействовать на метаболизм миокарда путем изменения концентрации веществ, содержащихся в крови. Важно отметить также следующий момент: как известно, уровень гликолиза во многом зависит от концентрации в клетке продуктов гликолиза – H^+ и лактата. Скептическое отношение к возможности усиления гликолиза ранее связывали с быстрым накоплением его метаболитов и последующим угнетением скорости процесса. Накоплением ионов H^+ и лактата также объяснялось возможное негативное воздействие при усилении гликолиза [75]. Однако, в ситуации

разной степени выраженности low-flow кровотока, уровень вымывания метаболитов зачастую достаточен для того, чтобы предотвратить угнетение гликолиза и даже незначительное усиление кровотока в ишемизированной зоне приводит к увеличению его скорости [76,77].

Поддержание и усиление гликолиза может играть важную роль при ОИМ. В условиях ишемии усиление гликолиза дает возможность получить энергию, позволяющую сохранить ионный гомеостаз, уменьшить выраженность отека кардиомиоцитов, снизить перегрузку кардиомиоцитов Ca^{2+} , избежать необратимой дезинтеграции клетки до момента восстановления адекватного кровотока, что смягчает проявления систолической и диастолической дисфункции, улучшает функциональное восстановление миокарда в постишемическом периоде [78].

Стимуляция аэробного окисления глюкозы происходит, по-видимому, вследствие способности инсулина стимулировать активность пируватдегидрогеназного комплекса. [79,80]. Перфузия кардиомиоцитов концентрированным раствором глюкозы и инсулина на 31% увеличивала активность пируватдегидрогеназного комплекса перед ишемией и частично предотвращала её угнетение в период реперфузии [81].

Еще один важный момент действия ГИК – уменьшение резистивности коронарных артерий и уменьшение расстройств микроциркуляции в реперфузионном периоде [78]. Это позволяет избежать развития синдрома «невозможности восстановления кровотока» (no-reflow), характерного для периода реперфузии [82], наличие которого ухудшает прогноз больных [83-85]. Благоприятное воздействие на микроциркуляцию связано, по-видимому, с уменьшением перегрузки гладкомышечных клеток сосудов Ca^{2+} . Подобный механизм может быть крайне важен. Показано, что даже незначительный прирост миокардиальной перфузии позволяет уменьшить выраженность ишемического повреждения.

Важным представляется факт, что применение инсулина облегчает спонтанный тромболизис за счет уменьшения продукции тромбосана А и снижения активности ингибитора-1 активатора плазминогена [86,87].

Положительный эффект от применения ГИК показан в ряде экспериментальных исследований, в хирургической практике. Применение ГИК позволяет уменьшить зону экспериментального инфаркта, снизить уровень выброса кардиоспецифических ферментов, частоту нарушений ритма сердца, уменьшить степень оглушенности миокарда в остром периоде инфаркта миокарда, после хирургических вмешательств на сердце, ускорить восстановление сократимости в реперфузионном периоде [88-94].

Благоприятное действие ГИК не исчерпывается воздействием только на ишемизированную зону. Так, например, в экспериментальной работе Beyersdorf F et al. показано, что метаболическая поддержка неишемизированного миокарда позволяет добиться гиперконтрактивности неишемизированных зон и, тем самым, избежать развития кардиогенного шока в условиях экспериментального инфаркта миокарда [95]. Эти данные позволяют объяснить положительный эффект от применения

ГИК даже в условиях невозможности перфузии ишемизированной зоны при ОИМ. Кроме того, надо помнить, что часто у больных с ОИМ имеет место многососудистое поражение и, в условиях повышенного кислородного запроса при ОИМ, может иметь место та или иная степень выраженности ишемии миокарда, лежащего вне бассейна «инфаркт-связанной» артерии.

Хотя анализ источников о применении ГИК показывает, как правило, положительный эффект ГИК, существуют публикации, в которых сообщается об отсутствии эффекта, либо об отрицательном действии при применении ГИК [96-98].

Так, например, Liedtke et al., изучавшим изолированные работающие свиные сердца, не удалось обнаружить увеличения продукции энергии и были получены меньшие показатели механической работы сердца при перфузии глюкозой и инсулином, в сравнении с контрольной группой [98]. Heng et al. получили больший уровень смертности в группе глюкозы и ГИК, в сравнении с контрольной группой, у больных с ОИМ без реперфузионной терапии [97]. Однако, надо отметить, что эти исследования были небольшими по объему, использовались различные схемы применения ГИК, часто недостаточные для подавления продукции СЖК и, соответственно, доказательная сила их невелика.

Клиническое применение ГИК

Как уже упоминалось, первым исследованием, где была применена комбинация глюкозы, инсулина и калия, было исследование Sodi-Pallares et al., проведенное в 1961 году. Его результатами было уменьшение числа желудочковых нарушений ритма и уменьшение ранней летальности у больных с ОИМ. В дальнейшем было проведено множество различных по дизайну и размерам исследований. Из исследований ГИК, проводившихся в нашей стране, хотелось бы отметить исследование Р.Г. Оганова, проведенное в 1983 году [99]. Ценность этого, достаточно большого (56 человек группа лечения и 48 человек - группа контроля) исследования заключается, во-первых, в том, что использовался режим введения ГИК, достаточный для подавления продукции СЖК (30% раствор глюкозы, 50 ед инсулина и 60 ммоль K^+ на литр) и, во-вторых, в качестве плацебо использовалась инфузия физиологического раствора – мера, нивелирующая влияние нагрузки объемом на показатели гемодинамики при инфузии ГИК. В целом, какого-либо существенного влияния на смертность, на размеры развившегося инфаркта миокарда в данном исследовании не было получено, однако отмечено статистически значимое уменьшение проявлений НК, частоты желудочковых нарушений ритма.

Опыт применения ГИК за рубежом наиболее полно представлен в обзоре рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, который был сделан F. Fath-Ordoubadi в 1997 г. [100]. Авторы ставили перед собой задачу определить истинное значение ГИК в лечении ОИМ, для чего планировалось провести мета-анализ рандомизированных исследований, в которых применяли ГИК. Из базы данных MEDLINE были отобраны все исследования, применявшие для терапии ОИМ смесь глюкозы, инсулина

и калия. Всего было обнаружено 15 исследований, 6 исследований были исключены. Основаниями для исключения были: в 3-х случаях – рандомизация не по применению ГИК, а по другим, альтернативным признакам [101,102,103], в 2-х случаях [104,105] – рандомизация проводилась на основании возраста больных, и одно исследование – DIGAMI – было исключено на основании того, что в исследование включались только больные с сахарным диабетом. Оставшиеся 9 исследований были включены в мета-анализ [106-114]. Нельзя сказать, что эти исследования были похожи друг на друга. Только в четырех из девяти исследований применяли дозу ГИК, достаточную для подавления высвобождения СЖК [111-114].

В исследованиях Mittra B., Pilcher J. et al, Pentecost B.L. et al, Hjermandt I. и в исследовании MRC [106-110, соответственно] применяли глюкозу перорально, инсулин же вводился подкожно. Время от начала болевого приступа до начала терапии варьировало от 12 до 48 часов в различных исследованиях. Продолжительность терапии также была различной: от 6 часов в исследовании Heng M.K., до 14 дней в исследованиях Mittra B., Pilcher J. et al., MRC. В группе, где применялась высокая доза ГИК, наиболее часто применялась 48-часовая инфузия. Также необходимо отметить, что в исследованиях Mittra, Pentecost, Stanley, Rogers [106, 109, 112, 113, соответственно] не включали больных с инсулин-зависимым, а MRC [107] и Pilcher [108] – вообще всех больных с сахарным диабетом, что с современных позиций представляется неправильным.

Общее число пациентов, включенных в мета-анализ составило 1932 человека, из них 956 составляло группу ГИК и 976 – группу контроля. Было получено 28%-е снижение пропорциональной смертности. Абсолютное снижение смертности составило 4,9%. Анализ данных, полученных в исследованиях, применявших дозы ГИК, достаточные для подавления продукции СЖК, а число участвовавших в них больных составило 288 человек, показал 48%-е пропорциональное снижение смертности в группе ГИК. Подобные результаты мета-анализа представляют собой достаточно убедительные данные о благоприятном воздействии метаболической терапии ГИК у больных с ОИМ. Необходимо отметить, что все работы, включенные в мета-анализ, кроме исследования Sattler L.F et al., проведены в дотромболитическую эру. Работа Sattler L.F., несмотря на небольшой объем включенных в нее пациентов (17 человек) и отсутствие влияния на показатели смертности в мета-анализе (нулевая смертность в группе лечения и контроля), продемонстрировала существенное влияние инфузии ГИК на ряд параметров сократимости, оцененных по данным вентрикулограммы. Хотелось бы обратить внимание на исследование, не включенное в мета-анализ из-за ограничения исследования только больными с сахарным диабетом - DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) [115]. Это большое проспективное рандомизированное исследование, проведенное для изучения влияния интенсивной терапии глюкозо-инсулиновой смесью на выживаемость больных с сахарным диабетом после перенесенного инфаркта миокарда. В исследо-

вании участвовало 620 человек, из которых 306 составляли группу лечения и 314 - группу контроля. Помимо достаточно большого объема исследования, ценность его заключается и в том, что, помимо других методов лечения, для терапии ОИМ применялся тот или иной метод реперфузии, хотя группа этих больных и не выделялась специально. Важным является также то, что период наблюдения за этими пациентами был достаточно длительным - от 1,6 года до 5,6 года (ср. - 3,4 года). В результате исследования были получены данные о снижении смертности при интенсивной терапии глюкозо-инсулиновой смесью. Отмечено 18-процентное снижение смертности на госпитальном этапе, что не достигало статистически значимой величины, однако наблюдение в течение года дало статистически значимое снижение смертности на 29%. Эффект был существенно более выражен среди больных, относящихся к группе низкого кардиального риска и без предшествующего применения инсулина. Снижение смертности на госпитальном этапе в этой группе составило 58%, годовая смертность была снижена на 52%. Важным фактом является то, что тенденция к снижению смертности сохранялась, по крайней мере, в течение 3,5 лет.

Наиболее значимым исследованием ГИК, опубликованным в тромболитическую эру, стало исследование ECLA Glucose -insulin-potassium Pilot Trial [116,117], в которое были включены 407 пациентов с подтвержденным диагнозом ОИМ, поступавшие в период до 24 часов от момента развития симптоматики: 268 человек получали инфузию ГИК (135 человек - высокую концентрацию, 133 - низкую концентрацию), 139 человек составили группу контроля. Из больных, включенных в исследование, 252 (61,9%) человека подвергались реперфузионной терапии. Результаты исследования оказались весьма существенными. Общая смертность среди всех пациентов, вошедших в группу ГИК, была на 42% меньше относительно группы контроля. Этот эффект был наиболее значимым в группе “ГИК + реперфузионная терапия” и выражался в 66%-м относительным снижением смертности, что составляло статистически значимую величину. Сумма случаев смерти, тяжелой НК (>2 кл Killip) и нефатальной фибрилляции желудочков была на 41% и 44% меньше в группе ГИК, в сравнении с группой контроля в общей и реперфузионной группе, соответственно, причем для обеих групп величины были статистически значимы. Интересным представляется тот факт, что не наблюдалось существенной разницы между группой высокой и низкой дозы ГИК по большинству показателей на госпитальном этапе, однако годовая смертность хотя и была меньше в группе ГИК, разница оставалась достоверно значимой только в группе “высокая доза ГИК+ реперфузионная терапия” и составляла 63%. Необходимо отметить что терапия ГИК (оба режима) была безопасна, наиболее частым побочным эффектом являлось развитие нетяжелого флебита, что не было причиной отмены терапии.

Также не отмечалось явлений перегрузки жидкостью, несмотря на значимый объем вводимого раствора – в среднем, 2400 мл.

Данные этого исследования, при всей впечатляемости результатов, таят в себе несколько особенностей. Во-первых, среднее время от момента возникновения симптоматики до начала терапии в реперфузионной группе, а именно там был описан наиболее ощутимый эффект, составляло около 10 - 11 часов. Столь длительное время до начала терапии позволяет предположить, что при более ранних сроках начала лечения эффект от инфузии ГИК мог бы быть еще более значимым.

Второй особенностью является необычно высокий уровень смертности среди больных, подвергшихся реперфузионной терапии среди группы контроля – 15,2%, тогда как в других крупных исследованиях подобная цифра колеблется на уровне 7-10%. Естественно, что уменьшение показателей смертности в этой группе могло бы существенно нивелировать эффект применения ГИК.

Еще одна особенность исследования ECLA – отсутствие эффекта от ГИК в группе пациентов, не подвергавшихся реперфузионной терапии (9,5% умерших в группе ГИК против 6,7% в группе контроля и 8,4% случаев тяжелой НК против 10% в группе ГИК и контроля, соответственно), что расходится с данными вышеописанного мета-анализа [100]. Объяснением этому факту может быть сравнительно небольшой объем данной группы (155 человек).

Также необычным является общий уровень смертности в группе пациентов, не подвергавшихся реперфузионной терапии (6,7%) – более, чем в 2 раза меньший, в сравнении с больными реперфузионной группы.

Все эти особенности, в сочетании с разительными результатами последних крупных исследований, применявших ГИК, подогревают интерес к данному методу терапии и служат основой для дальнейших исследований. С учетом вышеописанных нюансов, возможно, по крайней мере, несколько направлений для исследований.

Во-первых, неясно, является ли применение ГИК благоприятным для всех пациентов с ОИМ или этот эффект распространяется, в основном, только на тех, кто подвергается реперфузионным мероприятиям.

Второе возможное направление – оценка эффективности ГИК при снижении среднего времени до начала терапии до уровня меньше 6 часов, т. е. времени, определенно-го как наиболее благоприятного для проведения реперфу-

зионной терапии по результатам крупных исследований реперфузионных стратегий [118,119].

Следующий неясный вопрос - продолжительность инфузии ГИК. В исследования Stenley, Rogers и Satler, применявших высокую концентрацию ГИК и внесших наибольший вклад в получение 48%-го снижения смертности по результатам мета-анализа, проводили 48-часовую инфузию ГИК, тогда как в исследовании ECLA применялась 24-часовая инфузия. Более определенным представляется вопрос о выборе концентрации вводимого раствора. Данные мета-анализа, результаты ECLA о преимуществе высокой концентрации ГИК, подтверждаются польским исследованием применения ГИК при ОИМ [120]. Было показано отсутствие эффекта при использовании низких концентраций ГИК. Еще один неясный вопрос – возможность проведения инфузии ГИК у больных ОИМ, осложненного явлениями выраженной НК. С одной стороны, в условиях НК введение дополнительных объемов жидкости со сравнительно большой скоростью (100 мл/час) может существенно ухудшить течение болезни. С другой стороны, поддержание и усиление контрактильной функции с помощью метаболической поддержки даст возможность снизить проявления дисфункции ЛЖ, особенно в условиях, когда можно предполагать наличие синдрома «оглушенного миокарда» – например, после проведения успешной реперфузионной терапии.

В тесной связи с этой проблемой находится вопрос совместного применения ГИК (и вообще метаболических модуляторов) и инотропных стимуляторов. Подобное сочетание могло бы значимо снизить неблагоприятные эффекты инотропных стимуляторов на миокард.

Разрешение этих вопросов помогло бы выявить истинное место ГИК в лечении больных ОИМ и, возможно, открыть новые направления в применении модуляторов метаболизма глюкозы вообще, и ГИК - в частности. Такими направлениями могли бы стать, например, применение ГИК для стабилизации больных с рефрактерной к лечению нестабильной стенокардией для дальнейшего проведения оперативного лечения ИБС или включение этого метода лечения в комплексную терапию больных ишемической кардиопатией, что подтверждается результатами некоторых экспериментальных исследований [121].

Литература

1. Neely J.R., Morgan H.E. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. // *Ann. Rev. Physiol.* - 1974; 36: 413-459.
2. Wisneski J.A., Stanley W.C., Neese R.A. Effects of acute hyperglycaemia on myocardial glycolytic activity in humans. // *J. Clin. Invest.* - 1990; 85:1648-1656.
3. Saddic M., Lopascuk G.D. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts. // *J. Biol. Chem.* - 1991; 266:8162-8170.
4. Hearse D.J. Cellular damage during myocardial ischaemia: metabolic changes leading to enzyme leakage.; In: *Enzymes in Cardiology: Diagnosis and Research.* / Edited by D.J. Hearse, J de Leiris. London: John Wiley, 1979; 1-19.
5. Hearse D.J., Humphrey S.W., Chain E.B. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium - arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1973; 5:395-407.
6. Siegmund B., Zude R., Piper H.M. Recovery of anoxic-reoxygenated cardiomyocytes from severe Ca^{2+} overload. // *Am. J. Physiol.* - 1992; 63:H1262-H1269.
7. Piper H.M., Balser C., Ladilov Y.V. The role of Na/H exchange in ischaemia-reperfusion. // *Basic Res. Cardiol.* - 1996; 91:191-202.
8. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. // *Circulation.* - 1990; 82:723-738.
9. Hearse D.J., Bolli R. Reperfusion-induced injury: manifestations, mechanisms and clinical relevance. // *Cardiovasc. Res.* - 1996; 26: 101-108.
10. Hearse D.J. Stunning: a radical review. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1991; 5:853-876.
11. Bolli R et al. Demonstration of free radical generation in stunned

- myocardium of intact dogs with the use of the spin trap α -phenyl N-tert-butyl nitron. // J. Clin. Invest. - 1988; 82:476-485.
12. Kusuoka H., Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. // Ann. Rev. Physiol. - 1992; 54:243-256.
13. Bolly R.; Dawn B.; Tang X.L. Myocardial stunning. // Medicographia. - 1999; 21(2):156-7.
14. Loncoff A.M. Topol E.F. Illusion of reperfusion: Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // Circulation. - 1993; 87: 1792-1805.
15. Califf R.F., Abdelmeguid A.E., Kuntz R.E. et al. Myonecrosis after revascularization procedures. // J. Am. Coll. Card. - 1988; 31:241-51.
16. Hearse D.J. Metabolic Approaches to ischaemic heart disease and its management. /London: Science Press, 1998; chapter 3: p.32.
17. Opie L.H. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. - 1999 - Dec, 92:12, 1755-60.
18. G.D. Lopaschuk. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. // Eur. Heart J. Suppl. 1999 ; 1(suppl. 0): 032-039.
19. G. Jackson. Clinical benefits of a metabolic approach to the management of coronary patients. // Eur. Heart J. Suppl. - 1999; 1 (suppl. 0): 028-031.
20. Apstein C.S. Anti-ischemic protection by alteration of substrate for cardiac energy metabolism: results in animals and man. // Medicographia. - 1999; 21(2): 103-7.
21. Opie L.H. The Heart, 2nd ed. New York: Raven Press, 1991:211.
22. Kurien V.A., Oliver M.F. Free fatty acids during acute myocardial infarction. // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1971 - Jan, 13:4, 361-73.
23. Kurien V.A., Oliver M.F. A metabolic cause of arrhythmias during acute myocardial hypoxia. // Lancet. - 1970; 1:813-815.
24. Kurien V.A., Yates P.A., Oliver M.F. The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary occlusion. // Eur. J. Clin. Invest. - 1971; 1:225-241.
25. Opie L.H. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. // Am. J. Card. - 1975, 36: 938-953.
26. Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. // Lancet. - 1994; 343:155-158.
27. Opie L.H., King L.M. Glucose and glycogen utilization in myocardial ischemia changes in metabolism and consequences for the myocyte. // Mol. Cell. Biochem. - 1998; 180: 3-26.
28. Sabia P.J., Powers E.R., Ragosta M. et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. // N. Engl. J. Med. - 1992; 327:1825-1831.
29. Weiss J., Hilfbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oxidative metabolism in isolated rabbit heart. // J. Clin. Invest. - 1985; 75:436-47.
30. Liu B., Clanachan A.S. Schulz R. Cardiac efficiency is improved after ischaemia by altering both the source and fate of protons. // Circ. Res. - 1996; 79: 940-948.
31. Lopaschuk G.D. Fatty acid glucose metabolism: a target for intervention. In: Hearse D.J. Metabolic Approaches to ischaemic heart disease and its management. London: Science Press, 1998: 44-57.
32. Liu B., Clanachan A.S. Schulz R. Cardiac efficiency is improved after ischaemia by altering both the source and fate of protons. // Circ. Res. - 1996; 79: 940-948.
33. Lopaschuk G.D., Wambolt R.B., Barr R.L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the experimental effects of high levels of fatty acids during aerobic perfusion of ischaemic hearts. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1993; 264:135-144.
34. Stacpoole P.W. The pharmacology of dichloroacetate. // Metabolism - 1989; 38:1124-1144.
35. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J. L. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. // Cardiovasc. Res. - 1997; 33:243-257.
36. Belcher P., Drake-Holland A.J., Hynd J.W. et al. Trimetazidine reduced myocardial infarct size, relative to area at risk, after temporary coronary artery occlusion in the rabbit. // Br. J. Pharmacol. - 1992; 7:265.
37. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1990; 4: 853-860.
38. Detry J. M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina: comparison with propranolol in patients with stable angina. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1994; 37: 279-288.
39. Michaelides A. P., Spiropoulos K., Dimopoulos K. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine - propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. // Clin. Drug Invest. - 1997; 3:8-14.
40. Kober G., Buck T., Sievert H. et al. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. // Eur. Heart J. - 1992; 13:1109-1115.
41. Fabiani J. N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. // J. Cardiovasc. Surg. - 1992; 33:486-490.
42. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1994; 26: 949-958.
43. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1998; A112.
44. Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the anti-ischemic agent trimetazidine. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1993; 21:128-135.
45. Singh B., Mody F.V., Schlbert H. et al. Mechanism of action of novel metabolically active anti-anginal agent. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996; 27 (suppl. A):497A.
46. Kay L. Finelli C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function. // Am. J. Cardiol. - 1995; 76:45B-49B.
47. Таранов А.И. Особенности течения постинфарктного периода и эффективность лечения предукталом у больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 1999г.
48. Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1985; 20:148-51.
49. Maridonneau-Parini I., Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cells against oxygen free radical damage. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1993; 7:149-57.
50. Clauser P., Harpey C. Antioxidant properties of an antiischaemic agent: trimetazidine. // Adv. Exp. Med. Biol. - 1990; 264:247-50.
51. Williams F.M., Tanda K., Kus M., Williams T.J. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and

- reperfusion in rabbits. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1993; 22:828-33.
52. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. // *Heart.* - 1997; 78:353-357.
53. Drake-Holland A.J., Belcher P.R., Noble M. I. Infarct size in rabbits: a modified method illustrated by the effects of propranolol and trimetazidine. // *Basic Res. Cardiol.* - 1993; 88:250-258.
54. EMIP-FR Pilot Study Group. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: (European Myocardial Infarction Project: free radicals pilot study. // *Eur. Heart J.* - 1993; 14 (Suppl G): 48-51.
55. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidens improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. // *Eur. Heart J.* - 1998; 19:365(abstr.).
56. McCormack J.G., Barr R.L. Wolff A.A. et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischaemic, and reperfused ischaemic rat hearts. // *Circulation.* - 1996; 93:135-142.
57. Pepine C.J., Wolff A.A. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, Ranolazine, in cronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. // *Amer. J. Card.* - 2000 v.84; 1:46-50.
58. Sodi-Pollares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. // *Amer. J. Cardiol.* - 1962; 9:166-81.
59. Oliver M.F., Kurien V.A. Relation between serum FFA and arrhythmias and death after AMI. // *Lancet.* - 1968; 1:710-714.
60. Rackley C.E., Russell R.J., Rogers W.J., Mantle J.A., McDaniel H.G. Glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction. Review of clinical experience. // *Postgrad. Med.* - 1979 Feb, 65:2, 93-9.
61. Rackley C.E., Russell R.J., Rogers W.J., Mantle J.A., McDaniel H.G. Glucose-insulin-potassium, free fatty acids and acute myocardial infarction in man. // *Circulation.* - 1976 Mar, 53:3 Suppl, 1207-9.
62. Prather J.W., Russell R.J., Mantle J.A., McDaniel H.G., Rackley C.E. Metabolic consequences of glucose-insulin-potassium infusion in treatment of acute myocardial infarction. // *Am.J. Cardiol.* - 1976 Jul, 38:1, 95-9.
63. Rogers W.J., Stanley A.J., Breinig J.B., Prather J.W., McDaniel H.G., Moraski R.E., Russell R.J., Rackley C.E. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. // *Am. Heart J.* - 1976 Oct, 92:4, 441-54.
64. Lopaschuk G.D. et al.: Regulation fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease; *Biochem Biophys Acta*; 1994; 1213: 263-267.
65. Weisel R.D., Mickle D.A. et al. Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48:503-7.
66. Rao V., Merante F., Weisel R.D., Shirai T., Ikonmidis J.S., Cohen G., Tumiati L.C., Shiono N., Li R.K., Mickle D.A., Robinson B.H. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998 Sep, 116:3, 485-94.
67. Coleman G.M., Taegmeyer H et al.: Efficacy of metabolic support with G-I-P for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. // *Circulation.* - 1989; 80 (suppl. 1): 90-91.
68. King L.M., Opie L.H. Glucose delivery is a major of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. // *Cardiovasc. Res.* - 1998 Aug, 39:2, 381-92.
69. Yong L.H. Low -flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-1 and GLUT-4 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. // *Circ.* - 1997; 95:415-422.
70. Stanley et al. Acute myocardial ischemia causes a transmural gradient in glucose extraction but not glucose uptake. // *Am. J. Physiol.* - 1992; 262; H91-H96.
71. Sabia P.J., Powers E.R., Ragosta M. et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. // *N.Engl.J. Med.* - 1992; 327:1825-1831.
72. Chareonthaitawee P., Christian T.F. et al. Noninvasive prediction of residual blood flow within the risk area during acute myocardial infarction: a multicenter validation study of patients undergoing direct coronary angioplasty. // *Am. Heart J.* - 1997; 134:639-646.
73. Milavetz J.J., Giebel D.W., Christian T.F., Schwartz R.S., Gibbons R.J. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. // *J. Amer. Coll. Card.* - 1998; 31:1246-51.
74. Christian T.F., O'Connor M.K., Schwartz R.S., Gibbons R.J. Technetium-99m MIBI to assess to coronary collateral flow during acute myocardial infarction in two closed chest animal models. // *J. Nucl. Med.* - 1997; 38:1840-6.
75. Neely J.R., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. // *Circ. Res.* - 1984; 55: 816-824.
76. Apstein C.S., Deckelbaum L., Mueller M., Hagopian L., Hood W.B. Graded global ischemia and reperfusion: cardiac function and lactate metabolism. // *Circulation.* - 1977; 55:864-872.
77. Apstein C.S., Gravino F., Hood W.B. Limitation of lactate production as an index of myocardial ischaemia. // *Circulation.* - 1979; 60: 877-888.
78. Eberli FR, Weinberg EO, Grise WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. // *Circ. Res.* - 1991; 68:466-481.
79. Jarett L., Seals J.R. Pyruvate dehydrogenase activation in adipocyte mitochondria by an insulin-generated mediator from muscle. // *Science.* - 1979; 206:1408-10.
80. Lilley K., Chang C. et al. Insulin-mediator stimulation of pyruvate dehydrogenase phosphatases. // *Arch. Biochem. Biophysics* - 1992; 296:170-4.
81. Rao V; Merante F; Weisel RD; Shirai T; Ikonmidis JS; Cohen G; Tumiati LC; Shiono N; Li RK; Mickle DA; Robinson BH. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998 Sep, 116:3, 485-94.
82. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. // *J. Clin. Invest.* - 1974; 54: 1496-508.
83. Ito H., Iwacura K. et al Clinical implication of the «no-reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused anterior wall myocardial infarction. // *Circul.* - 1996; 93:223-8.
84. Ito H., Iwacura K. et al Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. // *Circul.* - 1996; 93: 1993-9.
85. Ito H., Iwacura K., Oh H. et al. Temporal changes in myocardial perfusion in patiens with reperfused anterior myocardial perfusion. // *Circul.* - 1995; 91:656-62.
86. Davi G, Catalan I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet

- function in type 11 diabetes mellitus. // N.Engl. J. Med. - 1990; 322:1769-1774.
87. Yudkin JS et al. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycemic control. // Diabetic.Med. - 1993; 10:27-32.
88. Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solutions. // J. Card. Surg. - 1994, May, 9:3 Suppl, 474-8.
89. Kambara H., Yoshida A., Kawashita K., Kawai C. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction and myocardial blood flow following experimental coronary artery occlusion. // Jpn Circ. J. - 1981 Oct, 45:10, 1158-63.
90. Lazar H.L. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. // Am. J. Cardiol. - 1997, Aug, 80:3A, 90A-93A.
91. Lolley D.M., Ray J.F., Myers W.O., Sheldon G., Sautter R.D. Reduction of intraoperative myocardial infarction by means of exogenous anaerobic substrate enhancement: prospective randomized study. // Ann.Thorac.Surg. - 1978 Dec, 26:6,515-24.
92. Coleman G.M., Gradinac S., Taegtmeyer H. et al. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. // Circulation. - 1989; 80(suppl. I): 191-196.
93. Gradinac S., Coleman G.M., Taegtmeyer H. et al. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass surgery. // Ann.Thorac.Surg. - 1989; 48:484-489.
94. Lazar H.L., Philippides G., Fitzgerald C. et al. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. // J. Thorac.Cardiovasc. Surg. -1997; 113:354-362.
95. Beyersdorf F., Acar C., Buckberg GD., Partington M.T., Okamoto F., Allen BS., Young HH., Bugyi HI. Studies on prolonged acute regional ischemia. V. Metabolic support of remote myocardium during left ventricular power failure. // J. Thorac. Cardiovasc.Surg. - 1989, Oct, 98:4, 567-79.
96. Гватуа И.А., Горкун М.А. Лечение острого инфаркта миокарда поляризующей смесью. // Кардиология - 1968; 4: 37-40.
97. Heng M.K. et al. Effects of glucose and glucose-insulin-potassium on Haemodynamics and enzyme release after acute myocardial infarction. // Brit. Heart. J. - 1977;39:748-757.
98. Liedtke D., Neely J.R. Effect of excess glucose and insulin on glycolytic metabolism during experimental myocardial infarction. //Amer. J. Card. - 1976; 38:17-27.
99. Оганов Р.Г., Сысоева Н.А. Влияние глюкозо-инсулин-калиевой смеси на размер и клиническое течение инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1983; 23(1):31-35.
100. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.J. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. // Ciculation. - 1997; 96:1152-1156.
101. Lundman T., Orinius E. Insulin-glucose-potassium in acute myocardial infarction. // Acta Med. Scand. - 1965; 178:525-528.
102. Malch M. Polarizing solution in acute myocardial infarction. // Am. J. Card. - 1967; 20:363-366.
103. Iisalo E., Kallio V. Potassium, glucose and insulin in the treatment of acute myocardial infarction. // Curr. Ther Res Clin. Exp. - 1969; 11:209-215.
104. Sievers J. et al. Acute myocardial infarction treated by glucose-insulin-potassium (GIK) infusion. // Cardiology. -1966; 49:239-247.
105. Autio L. et al. Anticoagulants and Sodi-Pallares infusion in acute myocardial infarction. // Acta Med. Scand. - 1966; 179:355-360.
106. Mittra B. Pottasium, glucose, and insulin treatment of myocardial infarction. // Lancet. - 1965; 2:607-609.
107. Medical Research Council Working Party on the Treatment of Myocardial Infarction. Pottasium, glucose, and insulin treatment for acute myocardial infarction. // Lancet. - 1968; 2:1355-1360.
108. Pilcher J. Et al. Pottasium, glucose, and insulin in myocardial infarction. // Lancet. - 1967; 1:1109.
109. Pentecost B.L. et al. Controlled trial of intravenous pottasium, glucose, and insulin treatment in acute myocardial infarction. // Lancet. - 1968; 1: 946-948.
110. Hjermann I. A controlled stady of peroral glucose, insulin and pottasium treatment in myocardial infarction. // Acta Med.Scand. - 1971; 190: 213-218.
111. Heng M.K. Effects of glucose and glucose -insulin-potassium on heamodynamics and enzyme releas after acute myocardial infarction. // Br. Heart J. - 1977; 39:748-757.
112. Stanley A.W.H., Prather J.W. Glucose-insulin-potassium, patient mortality and the acute myocardial infarction: results from a prospective randomized stady. // Circul. - 1978; 57(suppl 2):II-62. Abstract.
113. Rogers W.J. et al. Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: effect of heamodynamics, short and long-term survival. //J. Am. Coll. Card. - 1983; 1:628.
114. Sattler L.F. Metabolic support during coronary reperfusion. //Am. Heart J. - 1987; 114:54-58.
115. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Groop. // BMJ. - 1997 May, 314:7093, 1512-5.
116. ECLA Glucose-insulin-potassium Pilot Trial. //Circulation. - 1998; 98:2227-2234.
117. Apstein C.S. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new, prospective randomized trial. // Circulation. - 1998; 98:2223-6.
118. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. (GISSI). Lancet. - 1986; I : 397-402.
119. LATE. // Lancet. 1993; 342:759.
120. Ceremuzynski L., Budaj A., Czepiel A. et al. for Pol-GIC Trial Investigators. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction. Results of randomized multicenter Pol-GIK trial. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1999 (in press).
121. Zhu P; Lu L; Xu Y; Greyson C; Schwartz G.G. Glucose-insulin-potassium preserves systolic and diastolic function in ischemia and reperfusion in pigs. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2000 Feb, 278:2, H595-603.

Поступила 17/08-2000

* * *

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕЛИНЕЙНЫХ ХАОТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ КАРДИОРИТМА КАК НОВЫЙ МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Киселев С.В., Гаврилушкин А.П., Медведев А.П., Шелепнев А.В.

Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

Резюме

Цель работы: показать возможность применения методики геометрического анализа нелинейной хаотической динамики ритма сердца в функциональной диагностике сердечно-сосудистой системы. В работе использовалась авторская методика геометрического анализа нелинейной хаотической динамики сердечного ритма. Обследовано 195 практически здоровых лиц и 167 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По результатам исследования определена типичная картина нелинейной динамики ритма сердца в норме и ее изменения при вегетативной дистонии, определены нормативы предложенных авторами показателей. Показана возможность применения данной методики в кардиологической и кардиохирургической клиниках как метода функционального контроля и прогнозирования осложнений.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, нелинейная динамика, детерминированный хаос

Впервые метод математической диагностики последовательности RR-интервалов применили в 1932 году Флеш и Бекман [10]. Ныне, с развитием компьютерной техники, анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) используется для прогноза внезапной смерти, опасных аритмий и прочих осложнений, а также для оценки эффективности проводимого лечения [1-4, 9-13]. На сегодняшний день Европейским обществом кардиологов и Северо-американским обществом электрофизиологов стандартизированы два способа оценки ВРС: статистический (временной) способ анализа последовательности R-R-интервалов и спектральный анализ кардиоритма [13, 17]. В последние десятилетия появились работы, где раскрывается еще один способ анализа ВРС – это исследование его нелинейной динамики и фрактальной структуры [5, 6, 8, 14-16, 18].

Цель работы является демонстрация возможности применения методики геометрического анализа нелинейной хаотической динамики ритма сердца в функциональной диагностике сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

Методика основана на теории нелинейной динамики и детерминированного хаоса, которая свидетельствует, что для сердечно-сосудистой системы, как примера комплексной системы, характерно строго определенное детерминированное поведение ее параметров, в частности, параметров ритма, при рассмотрении их нелинейной динамики на фазовой плоскости. Алгоритм построения картины нелинейной хаотической структуры ритма сердца (для простоты будем называть ее хаосграммой) заключается в отображении по одной оси фазовой плоскости числового значения R-R-интервала, а по другой оси – 1-й производной его функции – приращения R-R-интервала с последующим соединением полученных точек (рис. 1). Традиционно для анализа

хаотических колебаний кардиоритма используются показатель корреляции, индекс Ляпунова и другие интегральные производные [5, 6, 8, 14-16, 18]. Мы считаем, что более логично оценивать нелинейную геометрическую картину хаоса с помощью геометрических приемов. Для этого, в нашем случае, хаосграмма разбивается программным способом на элементарные геометрические циклы с различным количеством точек в них. Затем выстраивается диаграмма рейтинга, где показано количественное соотношение полученных элементарных геометрических циклов с количеством точек 2, 3, 4, и т.д. (рис. 2). Как показали впоследствии наши исследования, в норме преобладают фигуры с количеством точек 4-6. Исходя из этого, мы разработали несколько числовых показателей, количественно отражающих нелинейную динамику кардиоритма (табл. 1).

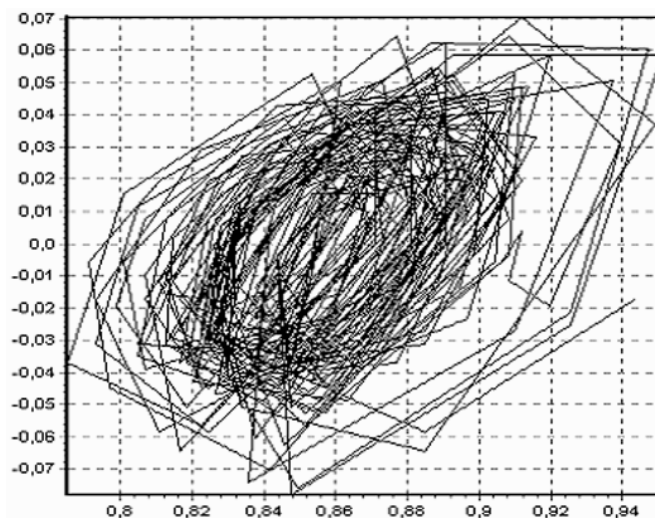


Рис. 1. Хаосграмма (в состоянии эйтонии)

Таблица 1

Показатели геометрического анализа
нелинейной динамики ритма сердца

Показатель	Описание
А. показатели рейтинга хаосграммы	
Максимум рейтинга	Количество точек в элементарных геометрических фигурах хаосграммы, которые образовывались наиболее часто
N1	Расчетный показатель, равный отношению количества фигур в точках рейтинга 4,5,6 к количеству фигур в точках 2 и 3
N2	Расчетный показатель, равный отношению количества фигур в точках рейтинга 4,5,6 к общему количеству фигур, выраженный в процентах
N3	Расчетный показатель, равный отношению количества фигур в точках рейтинга 4,5,6 к числу остальных фигур (в точках 2,3 и более 6)
Б. углометрические показатели	
p45	Доля углов с числовым значением менее 45 градусов
p90	Доля углов с числовым значением более 90 градусов
M	Среднеарифметическое значение углов хаосграммы

Кроме этого, для увеличения достоверности анализа нелинейной динамики кардиоритма, нами предложено оценивать углометрические показатели хаосграммы. При этом фиксируются числовые значения всех углов динамической кривой хаосграммы и выстраиваются корреляционная углограмма (рис. 3а) и гистограмма углов (рис. 3б). Полученные нами данные свидетельствуют о преобладании тупых углов в картине хаоса над острыми в состоянии эйтонии, поэтому для оценки состояния динамики кардиоритма у больных мы предложили использовать ряд количественных показателей (табл. 1).

Для определения нормативов вышеприведенных показателей нами было обследовано 195 практически здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 31 года (средний возраст – $19,71 \pm 3,52$ лет), из них 96 мужчин и 99 женщин. Все обследованные были разделены по данным временного и спектрального анализа ВРС на две группы:

1. лица, находящиеся в состоянии эйтонии – 77 человек;
2. группа лиц с проявлениями вегетативной дисфункции регуляции кардиоритма той или иной степени – 118 человек.

С целью клинической апробации методики обследовано 82 пациента отделения приобретенных пороков сердца и 48 пациентов отделения хирургии коронарных сосудов Нижегородского кардиохирургического центра в динамике до и после операции и 37 пациентов с инфарктами миокарда 1-й градской клинической больницы Нижнего Новгорода (обследование больных инфарктом миокарда проведено совместно с кафедрой факультетской терапии НГМА). Обследование проводилось с помощью разработанного нами совместно с фирмой «Нейрософт» (г. Иваново) аппаратно-программного комплекса «Поли-спектр» для стационарного компьютера и «ЭКГ-Микро-ХСЕ» для карманного компьютера. Обследование проводилось в стандартных условиях, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. Использовались короткие участки ЭКГ – 5 минут (не менее 300 R-R-интервалов).

Результаты исследования

Результаты нашего исследования отражены в табли-

цах 2-5. Оказалось, что для состояния эйтонии характерно (рис. 1,2) значительное преобладание в хаосграмме фигур с количеством точек в них 4-6, что, примерно, соответствует периодам дыхательных колебаний. При этом все геометрические циклы хаосграммы как бы «завязаны» вокруг определенной точки притяжения и, при необходимости адаптации, они могут или приближаться к данной точке (при симпатотонических реакциях),

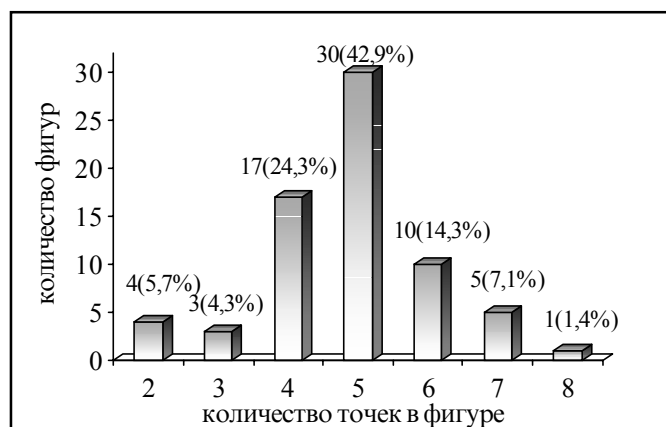


Рис. 2 Рейтинг «хаос-теста» (норма)

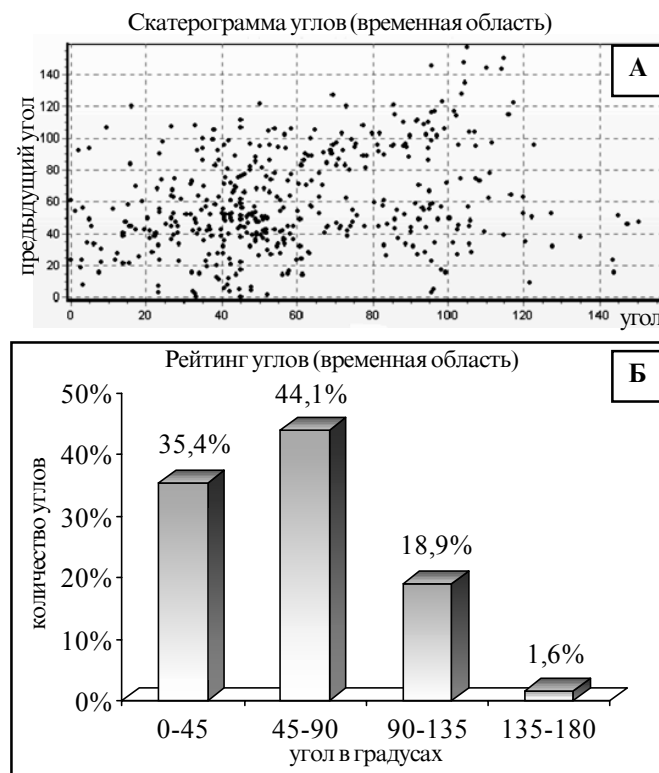


Рис. 3. Углограмма

Таблица 2

Показатели «хаос-теста» в норме и при вегетативной дисфункции ($M \pm SD$), $n=195$

Показатель	Эйтония (n=77)	Вегетативная дистония (n=118)	Достоверность, t	p
Максимум рейтинга	4,01±0,9	3,44±1,21	3,75	<0,001
N1	3,25±4,28	1,36±1,21	3,67	<0,001
N2, %	59,14±18,16	42,02±16,87	6,60	<0,001
N3	2,21±2,41	0,96±0,99	4,34	<0,001
p45	0,258±0,116	0,343±0,129	4,81	<0,001
p90	1,144±0,48	0,986±0,666	1,95	>0,05
M	87,56±12,61	81,01±14,52	3,41	<0,001

Таблица 4

Изменение показателей нелинейной хаотической динамики ритма сердца у больных ИБС по сравнению с контрольной группой ($M \pm SD$)

Показатель	Больные ИБС (n=48)	Контрольная группа (n=77)	Достоверность	
			t	p
N1	1,58±1,47	3,25±4,28	3,12	<0,001
N2, %	49,85±17,16	59,14±18,16	2,84	<0,01
N3	1,35±1,20	2,21±2,41	2,65	<0,05
P45	0,349±0,108	0,258±0,116	4,14	<0,001
P90	0,819±0,281	1,144±0,480	4,58	<0,001
M	78,2±10,72	87,56±12,61	4,42	<0,001

или отдаляться от нее (увеличение ваготонических воздействий). По результатам проведенных исследований также отмечено, что при нарушении вегетативной регуляции ритма отмечается значительная утрата нормальной геометрической структуры ритма сердца, характеризующаяся потерей точки притяжения, появлением фигур с меньшим количеством точек, конфликтных геометрических фигур. На рисунке 4 представлены основные типы дисфункциональных хаосграмм:

1. появление запредельных, теряющих связь с общей

Таблица 3

Показатели «хаос-теста» у пациентов с приобретенными пороками сердца ($M \pm SD$)

Показатель	Обследуемые пациенты	Контрольная группа (n=77)	Достоверность	
			t	p
N1	1,75±3,26	3,25±4,28	t=2,06	p<0,05
N2	42,7±14,5	59,1±18,2	t=5,22	p<0,001
N3	0,88±0,59	2,21±2,41	t=4,59	p<0,001
P45	0,417±0,146	0,258±0,116	t=5,65	p<0,001
P90	0,7±0,356	1,144±0,480	t=5,45	p<0,001
M	71,16±16,10	87,56±12,61	t=5,47	p<0,001

Таблица 5

Показатели «хаос-теста» у больных ОИМ по сравнению с контрольной группой ($M \pm SD$)

Показатель	Больные (n=37)	Контрольная группа (n=77)	Достоверность	
			t	p
N1	1,39±2,06	3,25±4,28	3,13	<0,001
N2, %	41,68±19,62	59,14±18,16	4,56	<0,001
N3	1,17±1,78	2,21±2,41	2,60	<0,05
P45	0,393±0,160	0,258±0,116	3,77	<0,001
P90	0,769±0,383	1,144±0,480	3,89	<0,001
M	71,21±15,03	87,56±12,61	5,50	<0,001

- структурой, геометрических циклов (а);
- появление двудерной хаосграммы с несколькими точками притяжения – для фоновой пробы такая картинка будет являться признаком дисфункции регуляции кардиоритма (б);
- значительное изменение внутренней структуры хаосграммы с преобладанием параллельной исчерченности и треугольных циклов, при этом вся динамика кардиоритма как бы колеблется от одного неустойчивого состояния к другому (в);
- изменение фрактальной структуры ритма вплоть до элементарной геометрии (г).

Для углограммы в состоянии эйтонии характерно преобладание больших значений углов, а при нарушении

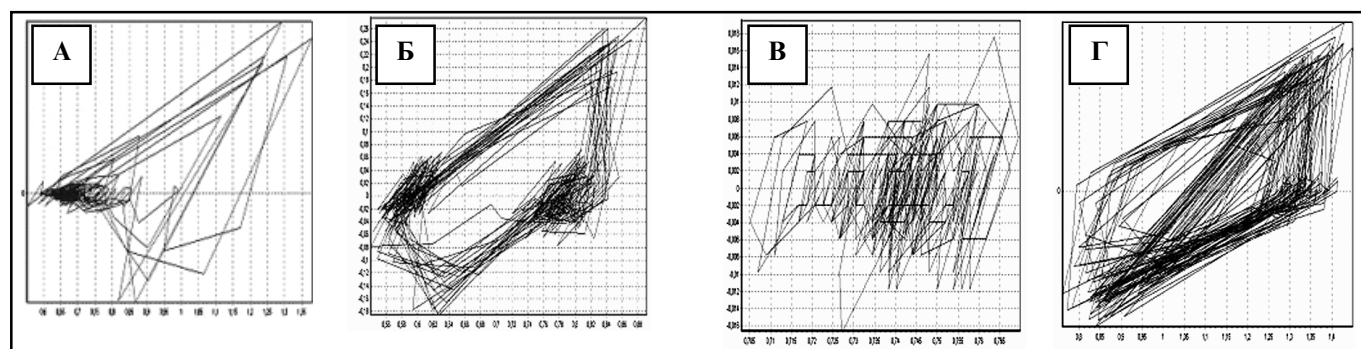


Рис. 4 Основные типы дисфункциональных хаосграмм

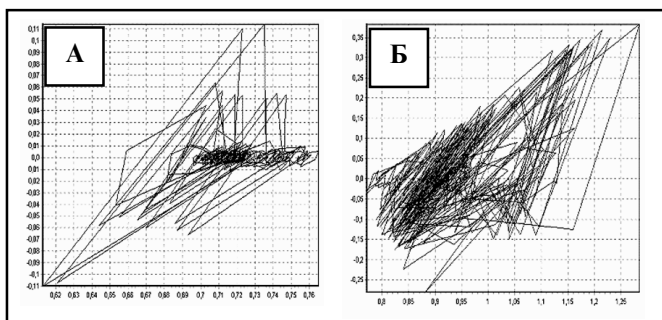


Рис.5. Хаосграмма при экстрасистолии и мерцательной аритмии (А и Б)

нии регуляции кардиоритма увеличивается доля углов с меньшим числовым значением. По результатам исследования были определены нормативы показателей нелинейной динамики кардиоритма, (табл. 1). В исследовании определено значительное ухудшение показателей нелинейной хаотической динамики кардиоритма при пороках сердца, ишемической болезни сердца. При динамическом наблюдении за показателями кардиоритма у прооперированных больных отмечено следующее: вначале наблюдается операционный стресс и снижение

показателей нелинейной изменчивости кардиоритма, а затем их постепенная положительная динамика. При разборе случаев с осложненным послеоперационным периодом отмечалась статистически достоверная отрицательная динамика показателей хаос-теста. Результаты исследования показали, что нелинейная изменчивость кардиоритма наиболее чувствительна к аритмическим осложнениям. На рис. 5 приведены типичные хаосграммы при экстрасистолии и мерцательной аритмии, причем наши данные свидетельствуют, что проаритмические изменения нелинейной динамики кардиоритма наблюдаются еще до развития аритмии. Таким образом, анализ хаотических колебаний R-R-интервалов может быть использован как способ предикции аритмических осложнений у больных кардиохирургического и кардиологического профиля.

Вывод

Геометрический анализ нелинейной хаотической динамики ритма сердца может быть активно использован в качестве метода контроля и прогноза в функциональной диагностике сердечно-сосудистой системы, как в кардиологической, так и кардиохирургической клинике.

Литература

1. Андреев А.Н., Вараскин А.Н., Думан В.Л., Изможерова Н.В., Попов А.А., Живодеров А.А., Горбич Л.Г. Значение вариационной пульсометрии в диагностике ишемической болезни сердца при массовых осмотрах населения. // Клиническая медицина. - 1997;12:26-29
2. Баяевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука, 1984
3. Березный Е.А., Липовецкий Б.М. Динамика сердечного ритма и его вариабельность при велэргометрии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1997;7:29-32
4. Жемайтите Д.И. Ритмичность импульсов синоаурикулярного узла в норме и при ишемической болезни сердца; Дис... канд. мед.наук.- Каунас, 1965
5. Лощилов В.И. Информационно-волновая медицина и биология. - М., 1998, 152 с.
6. Мун Ф. Хаотические колебания. - М.: Мир, 1990, 356 с.
7. Медведев А.П., Гаврилушкин А.П., Маслюк А.П., Киселев С.В., Шелепнев А.В., Смирнов Н.А. Геометрический анализ нелинейных хаотических колебаний в анализе вариабельности ритма сердца // Нижегородский мед. журн. - 1999;4:12-18
8. Пархоменко А.Н. Детерминированный хаос и риск внезапной сердечной смерти // Тер. арх. - 1996;4:43-45
9. Попов В.В. и др. Вариабельность ритма сердца у больных перенесших инфаркт миокарда // Клин.мед. - 1998;2:15-19
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. - М.: изд. «СтарКо», 1998. - 200 с.
11. Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.Н. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти. // Кардиология. - 1995; 4:49-52
12. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И. Прогностическая оценка поздних потенциалов желудочков и показателей вариабельности ритма у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1997;10:21-24
13. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания // Кардиология. - 1997;3:61-68; - 1997;3:74-80
14. Braun C et al. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons // Am. J. Physiol. - 1998 Nov; 275(5 Pt 2): 1577-84
15. Hagerman I et al. Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domain: effects of autonomic blockade and exercise // Cardiovasc. Res. - 1996 Mar; 31(3): 447-54
16. Kanters J.K., Hojgaard M.V., Agner E., Holstein-Rathlou N.H. Short- and long-term variations in non-linear dynamics of heart rate variability. // Cardiovasc. Res. - 1996 Mar; 31(3): 400-9.
17. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. // Circulation. - 1996; 93:1043-1065
18. Zwiener U. et al. Relations between parameters of spectral power densities and deterministic chaos of heart rate variability // J. Auton. Nerv. Syst. - 1996 Mar 7; 57(3): 132-5.

Keywords: heart rate variability, non-linear dynamics, determined chaos.

Поступила 07/07-2000

* * *

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ КАРДИОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А., Санина Н.П.

Кафедра терапии ФУВ, кардиопульмонологическое отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это отчётливо продемонстрировано в классическом Фремингемском исследовании (1948-1988 г.г.): на долю ИБС и артериальной гипертензии (АГ) приходится 78% всех случаев данного осложнения.

В последние годы возросла роль некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ), как причины развития ХСН. Так, по данным трёх крупных исследований – Фремингемского, SOLVD и DJG (1971, 1993, 1996), НЗМ являлись причиной ХСН в 5 (1971) – 14,1% (1996) случаев. Основными формами НЗМ, приводящими к тяжёлой стойкой сердечной недостаточности (ЗСН), являются диффузные миокардиты и ДКМП.

Остановимся на некоторых современных аспектах механизма развития ХСН у больных ИБС и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

В настоящее время большое значение придаётся апоптотическим процессам. Апоптоз – запрограммированный процесс активного саморазрушения клетки. Гипоксия, ишемия, перегрузка клетки кальцием, воспаление и токсическое воздействие могут инициировать апоптоз кардиомиоцитов.

Транзиторная дисфункция ЛЖ, которая сохраняется после его реперфузии и не сопровождается необратимым повреждением, с последующим восстановлением коронарного кровотока, носит название «оглушение» миокарда (Braunwald E. et. al., 1982). Существует ряд ситуаций, при которых «оглушение» миокарда представляет непосредственную опасность (нестабильная стенокардия, ишемия при физической нагрузке и др.), требует своевременного распознавания и лечения.

При длительной хронической гипоперфузии миокарда, когда кардиомиоциты сохраняют свою жизнеспособность, но снижена их сократительная функция на уровне региональной или глобальной дисфункции, развивается состояние, «спящего или гибернированного» миокарда.

Оба состояния миокарда могут принимать участие в развитии СН, однако, они принципиально обратимы, с полным или частичным устранением миокардиальной дисфункции.

Механизмы, лежащие в основе развития «гибернированного» миокарда, принципиально те же, что происходят в ишемизированных миоцитах при хронической «гипоперфузии».

В последние годы существенная роль в патогенезе ХСН придаётся ремоделированию сердца и сосудов. Под «ремоделированием сердца» понимают изменения в структуре и геометрии камер сердца, оно чаще предшествует кли-

ническому проявлению СН, может самостоятельно усиливать систолическую и диастолическую дисфункцию желудочков, негативно влиять на качество жизни и выживаемость больных. Ремоделирование означает процесс перестройки существующей структуры, нарушения функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или потерю функционирующего (работающего) миокарда, сопровождается прогрессирующим увеличением массы миокарда, дилатацией полостей, изменением геометрических параметров желудочков (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990).

Если изначально ремоделирование сердца исследователи связывали только с постинфарктным кардиосклерозом, то в настоящее время этот процесс рассматривается в общепатогенетическом плане, экстраполируется на многие заболевания сердца. В этом плане ДКМП является еще более наглядной моделью ремоделирования сердца.

Кроме того, нам представляется важным остановиться также на некоторых анатомо-морфологических особенностях, играющих несомненную роль в формировании СН при ХИБС. Следует отметить роль дистального коронарного атеросклероза с формированием диффузного кардиосклероза, т.е. того состояния, которое именуется в современной международной номенклатуре весьма дискуссионным термином «ишемическая кардиомиопатия», а также тесно связанную с обозначенным субстратом митрально-трабекулярную дисфункцию.

Изменение геометрии сердца, его шаровидная форма, прогрессирующая кардиомегалия при ДКМП способствуют прогрессированию СН через механизм митрально-трикуспидальной регургитации.

Отмеченные анатомические факторы самым негативным образом влияют на гемодинамические параметры, способствуя прогрессированию ХСН.

Наконец, нельзя не указать на провоцирующую роль аритмий, особенно жизнеопасных желудочковых нарушений ритма высоких градаций. Аритмогенный фактор может играть важную, а иногда и самостоятельную роль в развитии и нарастании СН при ХИБС и ДКМП.

В свете сказанного выше понятен интерес к новому направлению в клинической кардиологии – кардиопротекции, т.е. «защите сердца путем снижения или предотвращения его повреждений» (Kubler W., Haas M., 1996). Одним из видов кардиопротекции является фармакологическая, включающая использование в терапевтическом арсенале ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ) и, особенно, триметазидина (предуктала) и др.

Именно в плане возможной фармакологической кардиопротекции рассматривается роль воздействия иАПФ - периндоприла (престариума), некоторых БАБ и триметазидина (предуктала) в лечении СН при ХИБС и ДКМП.

По меткому высказыванию известного кардиолога E. Braunwald (1992), «Ингибиторы АПФ - краеугольный камень в лечении ХСН». Основные требования, предъявляемые к иАПФ: эффективность, простота подбора адекватной дозы, отсутствие побочных действий, хорошая переносимость, доступность.

Всем этим требованиям удовлетворяет ряд препаратов иАПФ, в том числе периндоприл. Нами были выявлены определенные преимущества терапии данным препаратом по сравнению с капотеном при СН. Препарат использовался в стандартных дозах: 2-4-8 мг/сут. В исследование были включены 36 больных с II-IV ФК СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). У 16 из них были НЗМ - диффузные миокардиты (ДМ) и ДКМП, у 20 - ИБС. У больных с исходно высоким III-IV ФК СН по NYHA он снизился более чем в 50% случаев.

Под влиянием обоих препаратов происходило умеренное снижение ударного объема (УО), уменьшение ОПСС - от 15% (более отчетливое при использовании периндоприла). Отмечены и однонаправленные сдвиги конечно-диастолического (КДР), конечно-систолического размера (КСР) и толщины задней стенки ЛЖ в систолу. Однако уменьшение линейных параметров ЛЖ было более значимым при лечении периндоприлом.

О возрастании сократительной функции миокарда на фоне лечения периндоприлом свидетельствовали достоверное увеличение ФВ (соответственно с 41,1 до 58,6%) и степени систолического укорочения переднезаднего размера ЛЖ. Следует особо подчеркнуть позитивные сдвиги диастолических параметров, которые произошли под влиянием терапии данным препаратом.

Чрезвычайно важным свойством иАПФ (периндоприла) является определенный усиливающий (триггерный) эффект при сочетанном его использовании с другими препаратами, применяемыми при лечении СН (нитраты, диуретики, сердечные гликозиды и др.)

Следовательно, периндоприл, улучшая систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, параметры центральной гемодинамики, увеличивал толерантность больных к физической нагрузке. В процессе более длительного наблюдения уменьшались ММЛЖ и объем полости ЛП, тем самым замедлялись процессы «ремоделирования» ЛЖ. Нами обнаружены определенные позитивные свойства препарата, по сравнению с иАПФ первого поколения - капотеном. Они заключались в отсутствии критического снижения АД при назначении первой дозы, большей эффективности в плане воздействия на параметры центральной гемодинамики, в простоте подбора адекватной дозы, хорошей переносимости и практическом отсутствии побочных эффектов.

Кардиопротективное действие иАПФ при ХИБС и ХСН связывают с предупреждением или замедлением патологического ремоделирования ЛЖ - изменением структуры и морфологии миокарда, объема и формы ЛЖ, что связы-

вают с гемодинамической разгрузкой сердца при уменьшении постнагрузки, снижении ОПСС и преднагрузки. Имеют значение и трофические эффекты иАПФ: при их назначении снижается активность ангиотензина II в тканях сердца и эндотелии сосудов. Определенное значение имеет антиишемическое действие иАПФ, уменьшение массы миокарда ЛЖ при улучшении его перфузии, снижение симпатической стимуляции сердца. Сосудопротективное действие иАПФ заключается в антипролиферативном эффекте, воздействии на нейтрофилы и мононуклеары. Кроме того, кардиопротекция обусловлена способностью иАПФ активировать тромболитическую систему, влиять на нейрогуморальные механизмы, активация которых происходит при ишемии миокарда и может стимулировать патологическое ремоделирование сердца.

Применение БАБ при СН прошло тернистый путь - от полного игнорирования до чрезмерного увлечения. Использование бета-блокаторов при СН основано на подавлении гиперактивации вазоконстрикторных гормональных систем - РААС и САС. Раннее прогрессирующее увеличение концентрации катехоламинов (норадреналина) в крови обычно коррелирует с тяжестью СН. Благоприятные эффекты БАБ при СН заключаются в восстановлении регуляции рецепторов, защите миокарда от токсического (повреждающего) действия катехоламинов, снижении стимуляции сосудосуживающих систем и факторов (РААС, вазопрессин, эндотелин), усилении коронарного кровотока при вазодилатации, в антиангинальном эффекте с предупреждением гипертрофии миоцитов, антиоксидантном действии и др.

В серии рандомизированных исследований (Waagstein F. et al., 1997) показано уменьшение смертности от ХСН, обусловленной ДКМП, и любого другого происхождения при добавлении БАБ к традиционной терапии. Так, смертность сократилась на 48 и 25% при использовании бисопролола и карведилола.

Нами также накоплен опыт применения БАБ при ХСН, обусловленной ДКМП и ХИБС. Анализу подвергнуто 46 больных ДКМП и ХИБС с СН III-IV ФК. Все они получали бета-блокаторы, наряду с традиционной кардиотропной терапией, включающей иАПФ, сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры, метаболические препараты и др. В основном, использовали атенолол, а в последнее время - метопролол и бисопролол. Подтверждено, что опасность применения БАБ при ХСН явно преувеличена. Собственные данные показали, что снижение сократимости и сердечного выброса (СВ) отмечалось лишь в первые дни назначения препарата. Подобный изначальный негативный эффект БАБ полностью нивелировался постепенным, медленным титрованием дозы. Так, назначение атенолола начинали обычно с дозировки 0,25 мг в сутки.

Отработаны схемы назначения БАБ при ХСН:

- ✓ для метопролола (корвитола) первая доза - 5 мг, 1 нед. - 10мг, 2 нед. - 15 мг, 3 нед. - 30мг, 4 нед. - 50мг, 5-15 нед. - 75-150мг.;
- ✓ для бисопролола первая доза - 1,25мг, 1 нед. - 1,25мг, 2 нед. - 2,5мг, 3 нед. - 3,75мг, 4 нед. - 5мг, 5-15 нед. - 7,5-10мг.;

Следует специально остановиться на кардиоселективном БАБ – атенололе, наиболее широко используемом в России и не применявшемся ранее в упомянутых рандомизированных исследованиях.

При лечении СН мы начинали титрование препарата с дозы 6,25 мг, увеличивая ее каждые 3-5 дней на 6,25 мг (максимальная его суточная доза при ХСН не превышала 50 мг). Подобное использование препарата позволяло избежать резкого снижения АД, прогрессирования СН, оно сопровождалось постепенным возрастанием ФВ, снижением конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов, улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ.

Аналогичные (даже более значимые!) позитивные изменения гемодинамики получены нами в последнее время при применении метопролола.

Таким образом, с конца 90-х годов БАБ стали одним из основных средств (наряду с иАПФ, мочегонными, гликозидами) лечения ХСН. Лечение можно начинать с малых доз (в среднем 1/8 терапевтической) с медленным, растянутым по времени, титрованием. Наиболее выражен их эффект у больных с тяжелой ХСН III-IV ФК, ФВ < 30%.

Назначение БАБ обычно является дополнением к комбинированной терапии ХСН, совместно с иАПФ, мочегонными, мононитратами и др. Соблюдение отмеченных условий позволяет избежать осложнений и усиливает эффективность лечения бета-адреноблокаторами ХСН.

Кардиопротективное действие БАБ заключается в том, что при их назначении метаболизм ишемизированного миокарда сдвигается в сторону преимущественной утилизации глюкозы, вместо потребления свободных жирных кислот. При этом повышается содержание креатинфосфата и АТФ, уменьшается продукция лактата.

Кардиопротекторные свойства наиболее выражены у селективных и липофильных Б-1-АБ. Селективность и липофильность препарата имеют существенное значение при выборе БАБ. Это особенно важно для лечения пациентов с ХИБС и ХСН, при наличии у них повышенной эктопической активности, с высоким риском злокачественных желудочковых аритмий.

Ранее при лечении ИБС практически не учитывались изменения в миокарде, связанные с ишемией. Известно, что весьма активные антиангинальные препараты (АП) недостаточно защищают миокард (миоциты) от последствий ишемии. Отсюда понятен большой интерес к новому подходу в лечении ИБС – цитопротекции миокарда, т.е. противодействию метаболическим проявлениям ишемии.

Триметазидин в дозе 3 табл. – 60 мг в сутки может оказывать кардиопротективный эффект, связанный с его способностью поддерживать достаточные уровни фосфокреатина и АТФ при ишемии миокарда, стабилизировать pH внутри клеток, препятствуя развитию внутриклеточного

ацидоза ишемизированного миокарда, ограничивать накопление неорганического фосфата натрия и кальция внутри клеток, уменьшать повреждение мембран, вызываемое свободными радикалами. Все эти далеко не полностью перечисленные эффекты предуктала, могут быть полезны при СН, обусловленной ИБС.

Следует подчеркнуть отсутствие негативного влияния препарата на показатели гемодинамики, превосходный профиль безопасности предуктала с практическим отсутствием противопоказаний, хорошее взаимодействие с другими лекарствами, тенденцию к потенцированию и пролонгированию действия ряда препаратов, сокращению числа вызываемых ими побочных эффектов (иАПФ, сердечные гликозиды, АП и др.). Отмечена целесообразность применения предуктала при СН в пожилом возрасте, у больных сахарным диабетом, при тяжелых формах ИБС, сопровождающихся СН (ишемическая КМП), ДКМП.

Триметазидин в дозе 60 мг/сут. был использован нами у 61 больного ИБС I-IV ФК стенокардии, из них у 22 пациентов была СН II-IV ФК. Мужчин было 32, женщин – 29. Существенного изменения основных гемодинамических параметров (АД сист., диаст., среднего, ЧСС), показателей креатинина, концентраций K⁺ и Na⁺ под влиянием лечения не отмечено. Выявлено значимое сокращение числа эпизодов ишемии миокарда, количества таблеток нитроглицерина, улучшались ФК стенокардии и качество жизни. Кроме того, под влиянием предуктала увеличилась толерантность к физической нагрузке, длительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST.

Показатели центральной гемодинамики, определяемые методом ЭхоКГ, у больных СН, на фоне терапии предукталом, имели лишь определенную тенденцию к улучшению.

Таким образом, принцип использования триметазидина при СН, обусловленной ИБС, ДКМП, заключается в поддержании аэробного гликолиза в ишемизированных и дистрофически измененных кардиомиоцитах при максимально эффективном использовании остаточного кислорода. Это достигается за счёт поддержания активности пируватдегидрогеназы, уменьшения окисления свободных жирных кислот. Следовательно, триметазидин способствует переключению метаболизма клеток при ишемии, гипертрофии и дилатации от энергетически невыгодного окисления жирных кислот к более рентабельному – окислению глюкозы.

Менее выраженным, как и предполагалось, оказался чисто гемодинамический аспект действия препарата при СН, обусловленной ИБС и ДКМП. Следовательно, определяющим механизмом его действия является метаболический, кардиопротективный.

Мы коснулись лишь ряда относительно новых аспектов лечения ХСН при ИБС и ДКМП. Требуется дальнейшее накопление сведений, в том числе по фармакологической кардиопротекции при СН.

поступила

* * *

К 70-летию со дня рождения Борис Ильич Шулутко

25 сентября 2000 исполнилось 70 лет со дня рождения известного ученого-клинициста, заведующего кафедрой факультетской терапии СпбТИ, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Бориса Ильича Шулутко. Борис Ильич - крупный ученый, внесший существенный вклад в развитие отечественной медицинской науки, автор целого ряда оригинальных научных гипотез и теорий.

Б.И. Шулутко, потомственный врач, в 1953 г. закончил 1-й Ленинградский медицинский институт (ныне СПб. медицинский университет) имени акад. И.П. Павлова. По окончании института в течение 3-х лет работал в Карельской АССР; с 1956 по 1967 г. - в объединенной больнице им. В.И. Ленина в Ленинграде.

Уже в годы учебы в институте и в процессе работы практическим врачом стал активно заниматься научной деятельностью. Первая публикация - студенческая работа, посвященная нагрузочным пробам в электрокардиографическом исследовании. В 1965 году, в качестве соискателя, защитил кандидатскую диссертацию, посвященную эффективности отечественных холинолитиков - арпенала и месфенала - при бронхиальной астме и экспериментальном бронхоспазме.

С 1967 по 1997 г. работал в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте (ныне СПб. гос. медицинская академия) последовательно - в должности ассистента, доцента, а с марта 1979 г. - профессора кафедры госпитальной терапии. С ноября 1983 г. - заведующий кафедрой факультетской терапии СПбГСГМИ. С апреля 1997 г. заведует кафедрой факультетской терапии СпбТИ

С приходом в СПбГСГМИ научные интересы связаны с клинико-морфологическими исследованиями в нефрологии, в связи с чем выполнил ряд приоритетных работ по проблемам почечно-печеночных соотношений, болезней интерстиция почек, очаговому



гломерулосклерозу. В 1971 г. защитил докторскую диссертацию, а в 1976 г. опубликовал монографию «Гепаторенальный синдром».

В 1973 г. в СПбГСГМИ организовал нефрологический центр. В 1983 г. обобщил большой материал в фундаментальном труде «Патология почек». Опыт изучения сателлитных заболеваний в нефрологии позволил издать монографию «Вторичные нефропатии» (1987).

Напряженная работа в течение нескольких десятилетий явилась основой

высокого авторитета Шулутко Б.И. и его учеников во многих областях терапевтической науки. Его научные работы всегда находятся на острие медицины и способствуют развитию ее специализированных отраслей, в первую очередь - нефрологии и гепатологии.

С 1983 г. научные интересы связаны с проблемой артериальной гипертензии, по которой выполнены приоритетные исследования.

Профессор Шулутко Б.И., занимаясь вопросами взаимоотношения артериальной гипертензии и почек, по-новому осветил взаимосвязь систем регуляции артериального давления, выдвинул генетическую концепцию патогенеза, как эссенциальной, так и «почечных» гипертензий.

Ученым опубликовано более 300 печатных работ, в том числе 21 монография. Среди наиболее значительных - «Артериальная гипертензия» (совместно с Ю.Л.Перовым, 1993), «Болезни печени и почек» (1993), «Воспалительные заболевания почек» (1996).

Под редакцией Б.И.Шулутко в соавт. с сотрудниками кафедры были изданы «Внутренние болезни» (1994), «Справочник терапевта» (1996).

В 1999 году был издан учебник «Внутренняя медицина». К 50-летию юбилею выхода монографии Г.Ф.Ланга «Гипертоническая болезнь» в 2000 году вышел фундаментальный труд Бориса Ильича с тем же названием. Высокий профессионализм, энциклопедические медицинские и литературные знания, дар пи-

сателя, оптимизм и жизнелюбие отличают учебники и монографии Шулутко Б.И., доставляя читателям радость живого общения с автором. Под руководством Б.И.Шулутко выполнено 3 докторских и более 30 кандидатских диссертаций, им создана научная школа терапевтов-нефрологов.

В 1995 году ученому присвоено звание «Заслуженный деятель науки России».

Профессор Б.И.Шулутко - организатор и участник многих Всероссийских и международных нефрологических симпозиумов, конгрессов и семинаров. Все его выступления, лекции отличаются ори-

гинальностью и новизной.

Б.И.Шулутко избран в члены правления Российских обществ нефрологов и кардиологов, Санкт-Петербургских обществ терапевтов, нефрологов и клинических иммунологов и аллергологов. Является членом Международной Ассоциации нефрологов и Европейской Ассоциации диализа и трансплантации.

Поздравляя Бориса Ильича с этим знаменательным юбилеем, его ученики и коллеги желают ему отличного здоровья, творческих сил, стойкости и больших успехов в научной, врачебной и педагогической деятельности.

Сотрудники и ученики, 25 сентября 2000 г.

Правление ВНОК и редколлеия РКЖ присоединяются к поздравлениям и желают юбиляру здоровья, новых научных побед и земных радостей!

* * *

ПОЗДРАВЛЯЕМ ЮБИЛЯРА

Петра Демьяновича Сеницина

Одному из старейшин российской кардиологии, заведующему кафедрой терапии Челябинского медицинского института, профессору Петру Демьяновичу Сеницину, в начале 2001 года исполняется 80 лет. Петр Демьянович известен нескольким поколениям отечественных кардиологов и интернистов глубокими исследованиями по самым актуальным проблемам кардиологии, в том числе - ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Много лет он стоял во главе челябинского научного общества терапевтов и кардиологов - одного из самых крупных в стране, объединяющих более 450 кардиологов Ура-

ла. Профессор П.Д. Сеницин - один из самых известных учеников уральской школы кардиологов академика П.Е. Лукомского. Научные труды и диссертации учеников Петра Демьяновича по многим вопросам кардиологии и терапии могут составить большую библиотеку. Продолжает кардиологические традиции отца в его родном медицинском институте и сын Петра Демьяновича.

25 января 2001 г. состоялась областная научная конференция терапевтов Челябинской области «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВНУТРЕННЕЙ ПАТОЛОГИИ», посвященная 80-летию профессора П.Д. Сеницина.

Правление Всероссийского общества кардиологов и редколлегия российского кардиологического журнала от всего сердца поздравляют юбиляра, желают ему долгих лет жизни, хорошего здоровья, бодрости, личного счастья!

* * *

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

РОЛЬ НИФЕДИПИНА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*(материалы конференции фармацевтической фирмы “Эгис” от 5 декабря 2000 года)*

На вопросы врачей отвечает профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ Марцевич С.Ю.

Нифедипин – препарат из группы антагонистов кальция. Он используется в медицине с начала 70-х годов. Этот препарат достаточно часто назначается при самых разнообразных сердечно-сосудистых заболеваниях. К настоящему времени накоплен огромный опыт клинического использования нифедипина, позволяющий в полной мере оценить значимость этого лекарства. Ниже приводятся вопросы, касающиеся использования нифедипина при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее часто задаваемые практическими врачами.

Вопрос: Почему в последнее время так часто возвращаются к вопросу о целесообразности лечения нифедипином? Может быть, существуют другие, более современные и эффективные препараты, которые могли бы заменить нифедипин?

Ответ: Нифедипин обладает отчетливым эффектом при лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что выраженность антиангинального эффекта нифедипина, в среднем, не уступает выраженности антиангинального эффекта двух других групп антиангинальных препаратов – нитратов и бета-адреноблокаторов. Более того, у некоторых больных стабильной стенокардией напряжения нифедипин является самым эффективным антиангинальным препаратом, превосходя по выраженности эффекта препараты других групп. Иными словами, в ряде случаев нифедипин является препаратом выбора.

Очень важно, что нифедипин можно использовать тогда, когда противопоказан ряд других препаратов, использующихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, нифедипин не противопоказан при обструктивных заболеваниях легких, нарушениях периферического кровообращения, сахарном диабете 1-го типа, язвенной болезни желудка – состояниях, когда противопоказан прием бета-адреноблокаторов. Прием нифедипина возможен при выраженной брадикардии, атриовентрикулярных блокадах, синдроме слабости синусового узла – состояниях, когда противопоказан прием не только бета-адреноблокаторов, но и так называемых замедляющих ритм антагонистов кальция – верапамила и дилтиазема.

Вопрос: Отличается ли нифедипин от других антагонистов кальция по своим фармакологическим свойствам?

Ответ: Нифедипин относится к антагонистам кальция из группы дигидропиридинов. В фармакологических свой-

ствах этих препаратов преобладает способность вызывать расширение гладкомышечных клеток периферических сосудов, в первую очередь – артерий. В отличие от двух других групп антагонистов кальция – фенилалкиламинов (верапамила) и бензотиазепинов (дилтиазема) – дигидропиридиновые антагонисты кальция в значительно меньшей степени влияют на сократимость миокарда и практически не влияют на проводящую систему сердца.

Поэтому дигидропиридиновые антагонисты кальция являются, в первую очередь, периферическими вазодилаторами, они рефлекторно увеличивают тонус симпатической нервной системы, за счет этого они могут увеличивать частоту сердечных сокращений.

Из этих свойств вытекают особенности клинического применения дигидропиридиновых антагонистов кальция. Они используются для лечения артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии. Дигидропиридины не обладают антиаритмическими свойствами, их прием не противопоказан (в отличие от верапамила и дилтиазема) при выраженной брадикардии, синдроме слабости синусового узла, нарушениях атриовентрикулярной проводимости.

Принципиальных отличий нифедипина от других дигидропиридиновых антагонистов кальция нет. Свойства нифедипина в значительной степени зависят от того, в какой лекарственной форме он назначается, об этом будет сказано ниже.

Вопрос: Какие существуют лекарственные формы нифедипина и чем они отличаются друг от друга?

Ответ: Первоначально нифедипин использовали в виде так называемых, быстро распадающихся, капсул. При их проглатывании нифедипин быстро всасывался, в крови очень быстро достигалась значительная его концентрация, после достижения максимума концентрация препарата столь же быстро начинала падать. Продолжительность действия капсул нифедипина составляет 3-5 ч.

Такая лекарственная форма нифедипина оказалась очень удобной в тех случаях, когда требуется добиться быстрого эффекта препарата, в первую очередь, для купирования гипертонических кризов. Однако, при использовании нифедипина в виде капсул он достаточно часто дает побочные эффекты, что связано с быстрым нарастанием и быстрым спадом концентрации препарата в крови. Эти побочные эффекты, в основном, являются следствием выраженной, иногда избыточной, вазодилатации и заключаются в появлении тахикардии, значительном снижении

артериального давления, чувстве жара. Быстрый спад концентрации препарата может приводить к возникновению синдрома отмены (см. ниже).

Таблетки нифедипина (известны в России под названиями кордафлекс, коринфар, кордафен и др.) обычно содержат 10 мг препарата и обладают более длительным эффектом, чем капсулы нифедипина, их действие продолжается 5-6 ч. Концентрация нифедипина в крови при использовании таблеток нарастает не так быстро, как при использовании капсул, спад концентрации препарата также происходит более плавно. Поэтому таблетки нифедипина несколько реже дают побочные действия, чем капсулы.

Еще более длительным эффектом, продолжающимся около 12 ч, обладают специальные таблетки нифедипина с медленным высвобождением препарата (их международное обозначение – SR, что означает sustained release – медленно высвобождающийся). Первым таким препаратом в России был адалат-SL в дозе 20 мг (фирма Байер). Недавно появился препарат кордафлекс-ретард (фирма ЭГИС, содержит 20 мг нифедипина). Этот препарат вполне доступен по цене, стоимость его в несколько раз ниже, чем адалата-SL. Было проведено специальное исследование по сравнению биоэквивалентности адалата-SL и кордафлекса-ретард. Оно показало, что все основные фармакокинетические параметры (период полувыведения препарата, максимальная концентрация в крови, время достижения максимальной концентрации) адалата-SL и кордафлекса-ретард были одинаковыми. Это означает, что практические врачи в настоящее время обладают эффективным и недорогим препаратом нифедипина пролонгированного действия.

Существуют препараты нифедипина значительно пролонгированного действия, способные поддерживать концентрацию препарата в течение 24 ч после однократного приема (нифедипин-ГИТС – гастроинтестинальная терапевтическая система). Стоимость таких препаратов очень высока, реально лишь немногие больные могут позволить себе лечиться такими препаратами.

Вопрос: В последнее время широко рекламируются более современные, чем нифедипин, антагонисты кальция – амлодипин, фелодипин, лацидипин. Имеют ли они существенные преимущества перед нифедипином?

Ответ: Все названные препараты относятся к группе дигидропиридинов, фармакологические свойства которых, как уже отмечалось, очень близки. За счет иной химической структуры они обладают более длительным действием, чем нифедипин. Наиболее длительным действием из этих препаратов обладает амлодипин. Однако, как упоминалось выше, специальные лекарственные формы нифедипина также способны существенно продлить эффект этого препарата.

Поэтому для клинициста нет принципиальной разницы, каким именно препаратом из группы дигидропиридинов лечить больного, большее внимание следует уделять лекарственной форме препарата.

Вопрос: Почему в последнее время рекомендуют использовать именно лекарственные формы нифедипина пролон-

гированного действия и означает ли это, что необходимо отказаться от препаратов нифедипина обычной продолжительности действия?

Ответ: Как уже отмечалось выше, преимущество препаратов нифедипина пролонгированного действия не только в том, что их можно принимать реже (обычно 2 раза в день), но и в том, что они реже дают побочные действия, связанные с избыточным вазодилатирующим эффектом нифедипина – значительное снижение артериального давления, головокружение, чувство жара, покраснение кожных покровов.

Что касается обычных таблеток нифедипина (именно таблеток, а не капсул), то их, безусловно, тоже можно использовать. Следует лишь правильно назначать эти препараты. Для этого надо помнить, что для того, чтобы добиться постоянного эффекта, эти препараты назначаются 4 раза в день, причем препарат обязательно должен приниматься на ночь. Такой способ приема хотя и не удобен, но позволяет добиться достаточно равномерной концентрации нифедипина в крови в течение всех суток.

Вопрос: Каковы эффективные дозы нифедипина?

Ответ: Величина эффективной дозы нифедипина варьирует у разных больных, поэтому для каждого конкретного больного врач должен стремиться подобрать эффективную дозу этого препарата. При использовании обычных таблеток нифедипина величина эффективной разовой дозы колеблется от 10 до 20 мг, иногда ее приходится увеличивать до 30 мг. Дальнейшее увеличение дозы в принципе также возможно (возможно назначение нифедипина в разовой дозе до 50 мг), однако это редко дает дополнительный эффект (по сравнению с дозой 30 мг), но значительно увеличивает риск побочных эффектов.

Разовые дозы нифедипина при использовании лекарственных форм пролонгированного действия больше по сравнению с дозами обычных таблеток пропорционально длительности действия препарата. Так, разовые дозы препаратов нифедипина, действующих около 12 ч, составляют от 20 до 40 мг.

Вопрос: Каковы показания и противопоказания к назначению нифедипина? Можно ли назначать нифедипин при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда?

Ответ: Нифедипин с успехом используется для лечения стабильной стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии. Он является высокоэффективным антигипертензивным препаратом и может использоваться при всех формах артериальной гипертонии. Есть данные об эффективности нифедипина при ряде других заболеваний – мигрени, легочной гипертензии, заболеваниях периферических артерий, болезни и синдроме Рейно.

Нифедипин не следует назначать при клинически выраженной сердечной недостаточности, выраженной гипотонии. Нифедипин в виде короткодействующих лекарственных форм не следует назначать при нестабильной стенокардии. Длительнодействующие лекарственные формы нифедипина при этом заболевании следует назначать только в комбинации с бета-адреноблокаторами. Назначение

нифедипина нежелательно в первые дни острого инфаркта миокарда. К назначению этого препарата на фоне острого инфаркта миокарда можно прибегнуть лишь при упорной, не поддающейся лечению другими антиангинальными препаратами стенокардии, только в виде длительнодействующих лекарственных форм и только в комбинации с бета-адреноблокаторами.

Вопрос: Влияет ли нифедипин на развитие гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией?

Ответ: Гипертрофия левого желудочка осложняет течение артериальной гипертонии и является независимым фактором риска при этом заболевании. В ряде исследований было показано, что регулярный прием нифедипина у больных артериальной гипертонией предупреждает прогрессирование гипертрофии левого желудочка и даже может вызывать ее обратное развитие. По выраженности этого действия нифедипин не уступает другим антигипертензивным препаратам, в частности, ингибиторам фермента, превращающего ангиотензин.

Вопрос: Какие существуют побочные и нежелательные эффекты нифедипина и как практический врач должен вести себя в случае их появления?

Ответ: Побочные явления, вызываемые нифедипином, характерны для всей группы дигидропиридиновых антагонистов кальция и, прежде всего, связаны с вызываемой этими препаратами дилатацией артерий и рефлекторным увеличением тонуса симпатической нервной системы. Это, прежде всего, появление жара, покраснение кожных покровов, возникновение тахикардии, головной боли, головокружения. Иногда отмечается достаточно выраженное снижение артериального давления. Как уже отмечалось, эти побочные действия наблюдаются чаще и выражены в большей степени при использовании короткодействующих лекарственных форм нифедипина.

Все дигидропиридиновые антагонисты кальция при регулярном назначении могут вызывать появление отеков на ногах, выраженность этого действия обычно прямо пропорциональна назначаемой дозе. Вероятность возникновения отеков не зависит от того, в какой лекарственной форме назначается нифедипин.

Давно замечено, что в редких случаях при назначении нифедипина больным ИБС, страдающим стенокардией, может возникать парадоксальное действие: учащение приступов стенокардии. Это действие получило название проишемического, его возникновение чаще наблюдается при использовании короткодействующих лекарственных форм нифедипина, однако, оно возможно и при назначении лекарственных форм пролонгированного действия. Проишемическое действие может возникать и при использовании других дигидропиридиновых антагонистов кальция, в частности, при назначении амлодипина.

Для нифедипина характерен синдром отмены, возникающий при резком прекращении лечения этим препаратом. У больных ИБС он проявляется в снижении переносимости физической нагрузки, учащении приступов стенокар-

дии, иногда – в появлении приступов стенокардии покоя. Поэтому нифедипин нельзя отменять сразу, при прекращении лечения, даже в тех случаях, когда оно не было эффективным, отмену препарата проводят постепенно, уменьшая дозу в течение 3-5 дней.

При регулярном лечении нифедипином, как и другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция, их эффект может ослабевать вследствие развития привыкания или толерантности. Если такое произошло, то необходимо отменить препарат (постепенно) и сделать перерыв в лечении на несколько недель, после этого чувствительность к препарату обычно восстанавливается.

Вопрос: С какими препаратами можно комбинировать нифедипин и с какими препаратами его комбинировать не следует?

Ответ: Нифедипин очень хорошо сочетается с бета-адреноблокаторами, причем последние нередко препятствуют повышению тонуса симпатической нервной системы, возникающему на фоне приема нифедипина, в частности, устраняют тахикардию. Нифедипин можно комбинировать с любыми диуретиками, ингибиторами фермента, превращающего ангиотензин.

Нифедипин, в отличие от некоторых других антагонистов кальция (например, верапамила), не взаимодействует с дигоксином, поэтому при комбинации этих двух препаратов коррекции дозы дигоксина не требуется.

Нифедипин нежелательно комбинировать с препаратами, которые, как и он, обладают вазодилатирующим действием. В частности, не рекомендуется назначать нифедипин совместно с нитратами. Последние, как и нифедипин, снижают артериальное давление и вызывают тахикардию. При совместном назначении нифедипина и нитратов может наблюдаться значительное снижение артериального давления, выраженная тахикардия. При использовании такой комбинации может регистрироваться проишемический эффект.

Вопрос: Насколько безопасно длительное лечение нифедипином? Верно ли, что длительный прием нифедипина может способствовать увеличению смертности больных?

Ответ: Как уже отмечалось, за более чем двадцатипятилетний период назначения нифедипина в клинике накоплен огромный опыт использования этого препарата, стали хорошо известны и понятны как его достоинства, так и недостатки (которые есть у любого препарата). Стали очевидны показания и противопоказания к назначению нифедипина, особенности действия различных его лекарственных форм. Поэтому на этот вопрос можно дать конкретный ответ: назначение нифедипина абсолютно безопасно в том случае, если оно осуществляется грамотно, с учетом особенностей течения болезни у каждого конкретного больного и особенностей действия конкретной лекарственной формы нифедипина.

О том, что применение короткодействующих лекарственных форм нифедипина может вызывать ухудшение течения заболевания у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, уже говорилось. Эти дан-

ные были получены еще в середине 80-х годов в исследованиях HOT, SPRINT, SPRINT-2. Никаких данных о том, что длительный прием нифедипина вызывает увеличение смертности или количества сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильно протекающей ИБС и у больных артериальной гипертонией, не существует. Более того, в ряде крупных контролируемых исследований, закончившихся недавно, было показано, что прием нифедипина может способствовать улучшению прогноза болезни. Так, в исследовании INSIGHT было показано, что длительный прием (около 3 лет) нифедипина пролонгированного действия (нифедипина-ГИТС) больными артериальной гипертонией существенно уменьшает смертность. Ранее аналогичные данные были получены в исследовании STONE.

Вопрос: Возможно ли купировать гипертонические кризы с помощью нифедипина?

Ответ: Быстрота и надежность гипотензивного действия нифедипина делают его незаменимым средством для купирования гипертонических кризов. Для этого используют капсулы нифедипина и таблетки обычной продолжи-

тельности действия. Если их разжевать во рту, то действие нифедипина проявляется уже через несколько минут. Такой способ неприемлем лишь для больных с повышенной чувствительностью к нифедипину, у которых в ответ на его прием возникает резкое покраснение кожных покровов, чувство жара, головокружение.

Вопрос: Что можно порекомендовать больному, у которого нет возможности покупать современные дорогостоящие лекарственные формы нифедипина?

Ответ: Во-первых, как уже отмечалось, существуют препараты нифедипина пролонгированного действия, по стоимости почти не отличающиеся от обычных таблеток нифедипина (например, кордафлекс-ретард в дозе 20мг, выпускаемый фирмой ЭГИС). Если же и такие препараты приобрести нет возможности, то можно принимать обычные таблетки нифедипина в дозе 10 мг, но принимать их желательно 4 раза в день, причем обязательно принимать препарат на ночь. Такой способ назначения нифедипина обеспечивает достаточно равномерный эффект препарата в течение суток.

поступила

* * *

ПРАВЛЕНИЕ ВНОК СОВМЕСТНО С РГМУ ВЫПУСТИЛИ АТЛАС ЭКГ И НОВОЮ ЭКГ ЛИНЕЙКУ

Так выглядит 1-я страница обложки атласа

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1

ЭКГ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

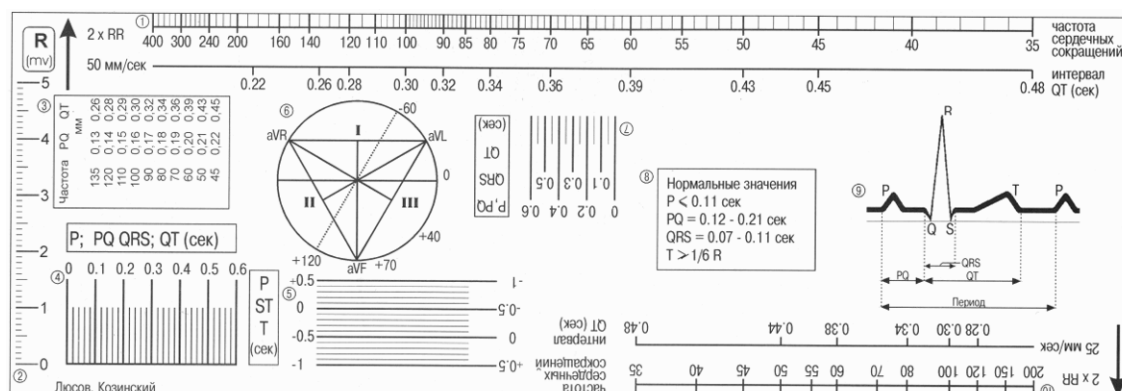
В.А. ЛЮСОВ, Н.А. ВОЛОВ, И.Г. ГОРДЕЕВ



Одна из первых регистраций ЭКГ в клинике (у аппарата П.Е. Лукомский)

МОСКВА 2000

ЭКГ ЛИНЕЙКА



Данная модификация электрокардиографической линейки разработана на кафедре госпитальной терапии №1 РГМУ проф. В.А. Люсовым и асс. Н.А. Козинским. ЭКГ линейка содержит оптимальное число функций, необходимых для наиболее полного качественного и количественного анализа данных электрокардиографического исследования.

Всероссийское научное общество кардиологов

Society of Cardiology of Russian Federation

Правление общества: 101953, Москва, Петроверигский пер.10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ
Тел. 923-86-36, 925-45-44; Факс 923-94-83

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

В соответствии с планом Минздрава РФ Всероссийское Научное Общество Кардиологов проводит Российский национальный конгресс кардиологов 9-11 октября 2001 г.

В рамках конгресса будет проводиться конкурс молодого кардиолога. Оформление тезисов - как указано в информационном письме, с пометкой «на конкурс». Возраст участника конкурса до 35 лет.

Тематика конгресса: Различные аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Информация о тезисах:

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом **не позднее 15 апреля 2001 г. Тезисы, полученные позднее указанной даты, посланные по факсу или электронной почте, рассматриваться не будут.**
2. Объем тезисов - 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева - 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times - 12 pts, через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки - фамилии и инициалы авторов, с новой строки - учреждение, город.
4. От первого автора принимается не более одних тезисов.
5. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
6. Тезисы принимаются в двух экземплярах.
7. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами две почтовые открытки, на обеих укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов. Мы просим Вас не забывать об этом, так как открытки с Вашим адресом ускорят получение Вами информации о судьбе тезисов.

Тезисы, оформленные небрежно, имеющие рукописную правку, загрязнения, дефекты и с нарушением требований, рассматриваться не будут

Пример оформления тезисов:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПИРАПРИЛУ БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

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

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Адрес оргкомитета: 101953, Москва, Петроверигский пер. 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Оргкомитет конгресса кардиологов. (095) 928-94-17



Всероссийское научное общество кардиологов
Society of Cardiology of Russian Federation

Правление общества
101953, Москва,
Петроверигский пер., 10
ГНИЦПМ МЗРФ

Тел (Tel): (095) - 923-86-36
(095) - 925-45-44
Факс (Fax): (095) - 923-93-84

Society Board
10, Petroverigsky lane, National Research
Center for Preventive Medicine
101953, Moscow, Russian Federatuon

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ
ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ НА 2001 ГОД

- | | | | |
|----|--|----------------|--------------|
| 1. | Съезд кардиологов Урала | 15-16 февраля | г. Челябинск |
| 2. | Юбилейная конференция по актуальным вопросам кардиологии, посвященная 50-летию Башкирского научного общества кардиологов | 29-30 марта | г. Уфа |
| 3. | Региональная научная конференция: "Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии" | 22-23 марта | г. Томск |
| 4. | Четвертая научная конференция "Реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями" | 16-17 мая | г. Москва |
| 5. | Всероссийская научно-практическая конференция "Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии" | 5-6 июня | г. Москва |
| 6. | Научно-практическая конференция "Нарушения ритма сердца и сердечная недостаточность" | 13-14 сентября | г. Нальчик |
| 7. | Российский национальный конгресс кардиологов | 9-11 октября | г. Москва |
| 8. | Конференция "Актуальные вопросы сердечной недостаточности" | 13-14 декабря | г. Москва |

Перечень материалов, опубликованных в 2000 году в «Российском кардиологическом журнале»

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

- *Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б.*
Природа эссенциальной гипертензии № 5 (4-12)
- *Люсов В.А., Кугаенко Н.О., Евсиков Е.М., Котова Т.В., Салова Т.Б.,
Ивахненко Н.Е., Байкова О.А., Винокурова Е.Э.*
Характер диастолической дисфункции у больных хронической артериальной
гипертензией I-II стадии и ее изменения при терапии АПФ-ингибиторами № 2 (4-12)
- *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.*
Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения № 4 (7-11)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- *Аникин В.В., Курочкин А.А.*
Вегетативный статус и особенности диастолической функции левого желудочка сердца
у детей и подростков с нейроциркуляторной дистонией № 4 (24-27)
- *Арлеевский И.П., Чернова О.А., Ганеева Л.А., Сафин И.Н., Чернов В.М.*
Роль микоплазменных инфекций в развитии острого инфаркта миокарда: факты и предположения № 4 (28-31)
- *Барбараи Н.А., Лазик Н.И., Шапошникова В.И., Чичиленко М.В.,
Барбараи С.Л., Косягин Д.Н., Барбараи О.Л.*
Изменение устойчивости сердечно-сосудистой системы у больных ИБС
и здоровых лиц в течение индивидуального года № 6 (16-20)
- *Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., Алуговили М.З.,
Вахрамеева Н.В., Киселев И.О., Шляхто Е.В., Шварц Е.И.*
A1166С полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия
у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте № 6 (5-9)
- *Борисенко А.П., Селиванова Г.Б.*
Влияние престариума на суточный профиль артериального давления
при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом № 3 (21-23)
- *Вишневский В.И.*
Гемодинамические и нейрогуморальные аспекты хронической недостаточности
кровообращения у больных постинфарктным кардиосклерозом № 2 (13-19)
- *Воропаева С.В., Орлов В.А.*
Влияние разгрузочно-диетической терапии в сочетании с медикаментозной на морфо-
функциональное состояние сердца и качество жизни у больных с гипертонической болезнью № 5 (19-22)
- *Грачев Д.К., Белков С.А., Новоженев В.Г., Чернов А.П.*
Состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с дефицитом массы тела и
эффективность комплексной реабилитации № 1 (37-39)
- *Гуревич М.А., Тазина С.Я.*
Поражение миокарда при инфекционном эндокардите № 5 (13-18)
- *Диденко В.А., Симонов Д.В., Джанашия П.Х.*
Взаимоотношения инсулинорезистентности, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой
системы и кальциевого обмена у больных артериальной гипертензией, ассоциированной
с метаболическим синдромом № 3 (12-17)
- *Доценко Ю.В., Паши С.П., Липман А.Д., Наумов В.Г., Сергиенко В.Б.*
Влияние гормональной заместительной терапии на перфузию миокарда у женщин
с ишемической болезнью сердца в менопаузе по данным радионуклидных методов исследования № 1 (28-33)
- *Ивашкивичене Л.*
Отдалённые результаты коронарного шунтирования у женщин по сравнению с мужчинами № 1 (5-9)
- *Ишенин Ю.М., Валеев Р.А., Арлеевский И.П.*
Сочетанные операции при туннелировании миокарда № 3 (29-31)

- Катханов А. М., Шейх-Заде К. Ю., Адамчик А. С., Шейх-Заде Ю. Р.
Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных скрытым сифилисом № 2 (31-35)
- Ключков В. А.
Динамика среднего артериального давления при проведении велоэргометрии
у больных артериальной гипертензией № 3 (18-20)
- Ковалева Л. И., Горенков Р. В., Любченко П. Н.
Особенности реакций сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку
у больных вибрационной болезнью № 6 (21-25)
- Козырев О. А., Богачев Р. С., Самородская И. В.
Нарушения ритма сердца и состояние центральной гемодинамики у мужчин молодого возраста № 1 (20-23)
- Коротченко Н. В., Рыбакова М. К., Митьков В. В., Шутков Е. В., Меликян А. М.
Дегенеративная кальцификация аортального и митрального клапанов у диализных больных № 5 (29-32)
- Кратнов А. Е., Хрусталёв О. А., Романов В. А., Патрунов Ю. Н., Ильин М. В.
Состояние кислородзависимого метаболизма фагоцитов и системы антиоксидантной защиты
плазмы крови при нестабильной стенокардии, в зависимости от изменений конечной части
желудочкового комплекса по данным прекардиального картирования № 3 (24-28)
- Куимов А. Д., Банникова М. А., Маянская Н. Н.
Цитохимические показатели восприимчивости и эффективности внутривенной гелий-неоновой
лазеротерапии больных острыми формами ишемической болезни сердца № 2 (26-30)
- Куимов А. Д., Петрова М. М., Маренич А. В.
Возрастные аспекты снижения качества жизни у мужчин в постинфарктном периоде № 1 (24-27)
- Леонтьева И. В., Агапитов Л. И.
Суточное мониторирование артериального давления в дифференциальной диагностике
артериальной гипертензии у подростков № 4 (18-23)
- Лецинский Л. А., Гольдина Е. Г., Логачева И. В., Валеева Р. М., Максимов Н. И.
Регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка под влиянием длительной
антигипертензивной терапии № 6 (13-15)
- Лецинский Л. А., Тюлькина Е. Е., Пупыдова С. А., Болотников А. Г.
Возможности и ограничения длительной антиаритмической терапии у больных
с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий № 1 (10-14)
- Лямина Н. П., Липчанская Т. П.
Состояние стресс-систем у больных с экстрасистолической аритмией,
вызванной психоэмоциональным стрессом № 1 (15-19)
- Мамедов М. Н., Олферьев А. М., Бритов А. Н., Киселева Н. В., Оганов Р. Г.
Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска
сердечно-сосудистых заболеваний № 1 (44-47)
- Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринёва З. О., Задионченко В. С.
Медикаментозная коррекция безболевой ишемии миокарда у больных хроническими
обструктивными заболеваниями легких № 3 (8-11)
- Мингазетдинова Л. Н., Фрид С. А.
Взаимосвязь показателей углеводного обмена и кровообращения в поджелудочной железе
при артериальной гипертензии № 1 (40-43)
- Ольбинская Л. И., Белов А. А., Опаленов Ф. В.
Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных
заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией № 2 (20-25)
- Перова Н. В., Бубнова М. Г., Озерова И. Н., Метельская В. А., Олферьев А. М.,
Лобикова С. В., Аронов Д. М., Оганов Р. Г.
Как влияет ежедневное употребление малых доз алкоголя на систему транспорта холестерина № 5 (23-28)
- Фомина И. Г., Георгадзе З. О., Синицина М. Г., Гайдамакина Н. Е., Маркова З. С.,
Вазило Н. И., Зимина Н. В., Матвеев В. В., Нагиева А. З.
Изменения сократимости правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца
и хронической сердечной недостаточностью № 1 (34-36)

- *Чарчоглян Р.А., Аношин В.В., Чепкий О.А., Пирогов М.В.*
Сократительная функция предсердий при остром инфаркте миокарда № 3 (4-7)
- *Шабалин А.В., Никитин Ю.П., Гольцев Н.В., Моторин С.В.*
Использование магнитокардиографического метода в кардиологии (новые методические подходы) № 3 (32-45)
- *Шляхто Е.В., Волкова Е.В., Беркович О.А., Алугишвили М.З., Баженова Е.А.,
Вахрамеева Н.В., Мяжкова Л.М., Жлоба А.А., Хромова Н.В.*
Некоторые показатели дисфункции эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда
в молодом возрасте, и их изменения на фоне гиполипидемической терапии № 4 (12-17)
- *Шульдяков А.А., Лямина Н.П., Зайцева И.А., Мяжкова М.А.*
Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми формами дифтерии № 4 (32-35)
- *Ягода А.В., Гладких Н.Н., Евсеева М.Е., Модников К.В.*
Результаты суточного мониторирования АД у молодых пациентов
с синдромом дисплазии соединительной ткани № 6 (10-12)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- *Архипов М.В., Липченко А.А., Суворова Т.Е., Фокина Е.Г., Малахов В.И.*
Сравнительная оценка гипотензивного эффекта двух лекарственных форм нифедипина по данным
суточного мониторирования АД у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией № 5 (43-46)
- *Барт Б.Я., Михайлусова М.П., Рунихина Н.К., Комиссаров А.Л.*
Практический опыт успешного использования кордафлекса-ретард в поликлинических условиях
у больных с эссенциальной гипертензией № 6 (35-39)
- *Бритов А.Н.*
Алтиазем РР – новый ретардный антагонист кальция для лечения
ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии № 3 (46-52)
- *Васильева Н.Н., Лупанов В.П., Наумов В.Г.*
Оценка эффективности длительного лечения коринфаром, финоптином и их сочетанием
у больных постинфарктным кардиосклерозом с желудочковыми нарушениями ритма сердца № 4 (45-52)
- *Гороховская Г.Н., Соболева В.В., Мартынов А.И.*
Бетаксалол в лечении артериальной гипертензии при истинной полицитемии № 6 (48-52)
- *Громнацкий Н.И., Шарова В.Г., Водяник О.В.*
Гипотензивное и гемодинамическое действие кардиоселективного β -адреноблокатора
Конкора у больных артериальной гипертензией № 1 (56-58)
- *Джасания П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А., Богданова Е.Я., Самушия Н.Ш.*
Оценка эффективности Инворила (эналаприла малеата) у больных артериальной гипертензией № 1 (54-55)
- *Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Самсонидзе Т.Г., Татулашвили Д.Р.,
Гуледиани Н.Е., Кучава Л.Т., Карсанов В.Н.*
Субклеточные, молекулярные и субмолекулярные механизмы нарушения сократительной способности
и экономичности преобразования энергии миофибриллами миокарда при хронической
недостаточности сердца у человека и механизм действия сердечных гликозидов № 6 (26-34)
- *Леонова М.В.*
Клиническая фармакология и клиническая эффективность Небиволола при артериальной гипертензии № 1 (48-53)
- *Лойфман В.М., Островский А.Б., Жирнова З.П., Хорук Л.Г.*
Эффект небилета (небиволола гидрохлорида) в лечении больных
артериальной гипертензией в сочетании с ИБС № 6 (53-56)
- *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Гедгафова С.Ю.,
Рыбкина Т.Е., Нестерова М.В., Кузьмичев И.А.*
Новое поколение препаратов центрального действия в лечении артериальной гипертензии -
агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз) № 4 (36-40)
- *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Баграмова Ю.А.*
Улучшение когнитивных функций у пожилых больных с мягкой и умеренной
эссенциальной артериальной гипертензией на фоне монотерапии Амлодипином № 5 (33-35)
- *Минаков Э.В., Хохлов Р.А.*
Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии: возможности терапии бета-блокаторами
с позиции оценки вариабельности сердечного ритма № 6 (43-47)

- *Моисеева И.Я.*
Противоаритмическая активность кватернидина при желудочковых аритмиях ишемического генеза № 3 (53-55)
- *Наумова Е.А., Шварц Ю.Г.*
Сравнительная характеристика амбулаторного лечения артериальной гипертензии
в 1998-1999 годах в г.Саратове и области № 2 (46-49)
- *Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А.*
Анализ суточных профилей “двойного произведения” в оценке эффективности
и безопасности антигипертензивных лекарств № 4 (52-56)
- *Орлов В.А., Транкин А.И.*
Динамика параметров липидного спектра сыворотки у больных артериальной гипертензией
на фоне годичной терапии мибегфрилом, фосиноприлом и доксазозином № 1 (59-62)
- *Орлов В.А., Транкин А.И., Афонин С.И.*
Состояние перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией
на фоне годичной терапии мибегфрилом, фосиноприлом и доксазозином № 6 (40-42)
- *Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Маколкин В.И.*
Изучение эффективности и переносимости ацебутолола у больных артериальной гипертензией № 2 (36-39)
- *Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И.*
Клиническая эффективность β-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью № 4 (41-44)
- *Струтынский А.В., Глазунов А.Б., Рейснер А.А., Мошкова Н.К.,
Бувальцев В.И., Цыганков Е.В., Серкина Т.В.*
Эффективность лечения больных ИБС с застойной сердечной недостаточностью
продолжительной формой изосорбид-5-моонитрата (мооничинке ретард) № 2 (40-45)
- *Трусов В.В., Мосеев Д.С., Филимонов М.А., Украинцев Е.Н.*
Оликард[®] 40 ретард (изосорбид-5-моонитрат) в терапии ишемической болезни сердца № 5 (36-38)
- *Чернова Е.В., Кучинская Н.Г., Барышева О.В., Безбородова Ю.В., Шатухина Е.Ю., Доуцицин В.Л.*
Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности изосорбид-5-моонитрата
у больных резистентных к терапии изосорбид динитратом № 5 (39-42)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- *Гиляревский С.Р., Орлов В.А.*
Новые клинические перспективы использования спиронолактона
при хронической сердечной недостаточности № 1 (73-77)
- *Лупанов В.П., Чотчаев Х.Х., Наумов В.Г.*
Результаты длительных наблюдений и прогноз больных ИБС со стабильной стенокардией
в зависимости от различных способов лечения заболевания № 4 (67-77)
- *Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю.*
Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога № 5 (55-63)
- *Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Рыбкина Т.Е., Зыкова А.А., Кузьмичев И.А.*
Результаты многоцентровых исследований по лечению артериальной гипертензии
у больных пожилого и старческого возраста № 2 (56-58)
- *Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Кузьмичев И.А., Мартынов А.И.*
Спектральный анализ колебаний частоты сердечных сокращений
у больных эссенциальной артериальной гипертензией № 6 (60-64)
- *Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.*
Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) № 3 (56-59)
- *Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.*
Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть вторая) № 4 (78-85)
- *Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е., Киктев В.Г., Сидоренко Б.А.*
Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть третья) № 5 (49-54)
- *Свиридов А.А., Манцурова А.В., Гринева З.О., Задионченко В.С.*
Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными
заболеваниями легких и возможности лечения № 1 (68-72)

- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.
Достижения медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности. Часть II № 1 (63-67)
- Сторожаков Г.И., Омельченко А.В., Гендлин Г.Е.
Метаболическая терапия острого инфаркта миокарда. Глюкозо-инсулин-калиевая смесь -
механизм действия, опыт применения № 6 (65-75)

ЗАРУБЕЖНЫЕ ВЕСТИ

- Мартынов А.И., Степура О.Б., Гаджиев А.Н., Иванова С.В., Томаева Ф.Э.,
Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Бритов А.Н., Киселева Н.В., Оганов Р.Г.
Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. Часть II.
«HEART FAILURE'99» (5-8 июня 1999 года, Гетеборг, Швеция).
Обзор материалов международной конференции № 1 (78-82)
- Фомина И.Г., Люсов В.А., Васюкова Т.В.
Современные принципы лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности
и вторичной профилактики мозгового инсульта.
По материалам конгрессов Европейского общества кардиологов № 2 (50-53)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Быстров В.В., Макаренко А.С., Господаренко А.Л., Чернов М.Ю., Врублевский О.Ю.
Сочетанный инфаркт миокарда правого и левого желудочков сердца,
осложнившийся разрывом межжелудочковой перегородки № 4 (57-60)
- Иванов В.Я., Гинзбург М.Л., Вольнская М.А.
Клиническое наблюдение рецидива миксомы левого предсердия № 2 (54-55)

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Арлеевский И.П., Галеев А.А., Мухаметшина Г.А., Аминова Ф.И.
Случай острой алкогольной миокардиодистрофии с инфарктоподобными
изменениями электрокардиограммы № 5 (47-48)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Буткевич Н.М., Горбаченков А.А.
Опыт применения гормонозаместительной терапии климаксом и прогестина
у постменопаузальных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями № 2 (59-62)
- Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Боева О.А., Бенделиани Н.Г., Середенина Е.М.,
Сычова Е.Ю., Хамаганова Л.К.
Терапевтическое обучение больных с хронической сердечной недостаточностью:
методические вопросы и практическое применение № 5 (64-69)
- Марцевич С.Ю.
Нифедипин. Какова роль этого препарата в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний? № 6 (86-89)
- Провоторов В.М., Барташевич Б.И., Усков В.М.
Обезболивание при инфаркте миокарда № 3 (60-64)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Парфенова Н.С., Кузнецов А.С.
Физико-химические свойства липопротеидов плазмы крови крысы:
влияние симпатической и парасимпатической денервации печени,
частичной гепатэктомии и интрапортального введения атропина № 6 (57-59)

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

- Киселев С.В., Гаврилушкин А.П., Медведев А.П., Шелепнев А.В.
Геометрический анализ нелинейных хаотических колебаний кардиоритма
как новый метод функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы № 6 (76-79)

ЛЕКЦИЯ

- Гуревич М.А., Санина Н.П.
Использование принципов кардиопротекции в лечении хронической сердечной недостаточности № 6 (80-82)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Горенков Р.В., Любченко П.Н.
Ультразвуковое исследование гемодинамики в магистральных артериях верхних конечностей
у больных вибрационной болезнью № 4 (61-66)

ЮБИЛЕИ

- К 60-летию со дня рождения Бориса Алексеевича Сидоренко № 2 (63-64)
- К 70-летию со дня рождения Михаила Александровича Гуревича № 4 (89-90)
- К 75-летию со дня рождения Льва Александровича Лещинского № 5 (72)
- К 70-летию со дня рождения Бориса Ильича Шулутко № 6 (83-84)
- К 80-летию со дня рождения Петра Демьяновича Синицина № 6 (85)

ХРОНИКА

- Информационное сообщение о Всероссийском конгрессе
“Детская кардиология 2000”. Москва 1-3 июня 2000г № 4 (86-88)
- Отчет о I Российском национальном конгрессе кардиологов № 5 (70)
- Отчет о VI национальном конгрессе кардиологов Украины № 5 (71)
- Информационное сообщение о Российском национальном конгрессе кардиологов.
Москва 9-11 октября 2000 г. № 6 (91)
- План мероприятий Всероссийского Научного Общества Кардиологов на 2001 год № 6 (92)
- Перечень материалов, опубликованных в 2000 году в Российском Кардиологическом Журнале № 6 (93-98)

* * *