



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Шевченко Н.М.**
Аронов Д.М.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Горбаченков А.А.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задионченко В.С.
Колпаков Е.В.
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)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)
Sime Mihaton (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 5 (49)

2004

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

Подписные ИНДЕКСЫ каталога Роспечати: 79210 — для индивидуальных подписчиков, **81196** — для предприятий и организаций.

Подписные ИНДЕКСЫ Российского медицинского каталога: полугодовой для медработников — **КМ2927**, полугодовой для медучреждений — **КМ2928**.

Каталог прессы России — 42432, 42433.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica» directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 281-91-37; 281-97-63; fax. +7 (095) 281-37-98, e-mail: info@periodicals.ru, <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ****A BREAKTHROUGH ARTICLE**

- 5** Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кузнецhevский Ф.В.
Непосредственные и отдаленные результаты
хирургического лечения аневризм и
расслоений восходящего отдела и дуги аорты

- 5** Belov Yu.V., Stepanenko A.B., Kuznechevsky F.V.
Aneurysms and dissections of aorta ascendens and
arcus aortae: short- and long-term results of
surgery treatment

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ORIGINAL STUDIES**

- 17** Шевченко И.И.
Уровень преднагрузки и варианты
гемодинамики у пациентов с острым
инфарктом миокарда, осложненным
кардиогенным шоком

- 17** Shevchenko I.I.
Pre-load level and hemodynamic variants in
patients with myocardial infarction, complicated
with cardiogenic shock

- 22** Кательницкая Л. И., Джагессар Р. К.,
Коган Т. Т., Новикова Г. В., Сагакова Г. А.
Особенности дисфункции эндотелия при
остром коронарном синдроме у лиц молодого
возраста

- 22** Katelnitskaya L.I., Jagessar R.K., Kogan T.T.,
Novikova G.V., Sagakova G.A.
Endothelial dysfunction in young patients with
acute coronary syndrome

- 27** Владыцкая О. В., Короба Г. С., Джанашия П.Х.,
Гучуа Э. И., Сукоян Г. В.
Сравнительная эффективность действия раз-
личных ингибиторов ангиотензинпревращаю-
щего фермента на активность эндотелиально-
го фактора роста и содержание эндотелина-1
при хронической сердечной недостаточности.

- 27** Vladyskaya O.V., Koroba G. S., Dzhanashiya P.Kh.,
Guchua E. I., Sukoyan G. V.
Effects of various ACE inhibitors on endothelial
growth factor activity and endothelin-1 level in
chronic heart failure

- 30** Козлова Т.А., Шутков Е.В., Сафонов В.В.
Ермоленко В.М., Кухтевич А.В.
Влияние монотерапии и сочетанного лечения
ингибиторами ангиотензинпревращающего
фермента на регрессию гипертрофии левого
желудочка у больных на программном
гемодиализе

- 30** Kozlova T.A., Shutov E.V., Safonov V.V.,
Yermolenko V.M., Kukhtevich A.V.
ACE inhibitors in mono- and combined therapy:
influence on left ventricular hypertrophy regres-
sion in programmed hemodialysis patients

- 34** Стародубова А.В., Кисляк О.А.,
Сторожаков Г.И., Царева О.Н., Петрова Е.В.
Влияние ожирения на скорость пульсовой
волны у женщин в постменопаузе

- 34** Starodubova A.V., Kislyak O.A., Storozhakov G.I.,
Tsareva O.N., Petrova E.V.
Obesity and pulse wave velocity in
post-menopausal women



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 39** *Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.*
Гемодинамические и клинические эффекты
фармакологической модуляции синтеза
оксида азота в сосудистом эндотелии у
больных сахарным диабетом 2 типа и
артериальной гипертензией

- 39** *Ametov A.S., Demidova T.Yu., Kosykh S.A.*
Hemodynamic and clinical effects of NO endothe-
lial synthesis pharmacomodulation in patients with
Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension

- 47** *Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э.,
Евдокимова А.Г.*
Суточный профиль артериального давления и
мозговой кровотока у больных артериальной
гипертензией на фоне длительной терапии
рилменидином

- 47** *Markova L.I., Yevdokimova E.V., Radzevich A.E.,
Yevdokimova A.G.*
Circadian blood pressure profile and cerebral
blood flow in hypertensive patients during
long-term rilmenidin therapy

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 51** *Богоявленская О.В., Ослопов В.Н.,
Набиуллина В.Н., Ризванова Е.В., Ганеева К.И.*
Особенности взаимосвязи состояния
мембранной проницаемости эритроцитов по
натрию и развития артериальной гипертензии
у женщин в популяции

- 51** *Bogoyavlenskaya O.V., Oslopov V.N.,
Nabiullina V.N., Rizvanova E.V., Ganeeva K.I.*
Red blood cell membrane permeability for sodium
and arterial hypertension incidence in female
population

- 58** *Кореннова О.Ю., Нечаева Г.И., Нацаренус Т.А.,
Колина И.Г., Фирстов В.А.*
Оценка клинико-экономической
эффективности комбинированной
антигипертензивной терапии

- 58** *Korennova O.Yu., Nechaeva G.I.,
Natsarenus T.A., Kolina I.G., Firsov V.A.*
Clinical efficacy and cost-effectiveness of com-
bined antihypertensive therapy

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

NEW IN DIAGNOSTICS

- 62** *Амиянц В.Ю., Уткин В.А.*
О возможности превентивной диагностики
ишемической дисфункции левого желудочка
по данным динамики ЭКГ

- 62** *Amiyants V.Yu., Utkin V.A.*
ECG dynamics assessment in preventive diagnos-
tics of left ventricular ischemic dysfunction

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BRIEF INFORMATION

- 69** *Вакина Т.Н., Шутлов А.М.*, Зиновьева Е.Г.,
Шалина С.В., Купаева Р.А.*
Суточный профиль артериального давления
у больных хроническим простатитом
с сексуальной дисфункцией

- 69** *Vakina T.N., Shutov A.M.*, Zinovjeva E.G.,
Shalina S.V., Kupaeva R.A.*
Circadian blood pressure profile in patients with
chronic prostatitis and sexual dysfunction

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****EXPERIMENTAL INVESTIGATION**

- 74** *Артемяева О.В., Зорькина А.В.*
Изменение действия некоторых аритмогенных факторов в условиях моделирования метаболического дисгомеостаза

- 74** *Artemjeva O.V., Zor'kina A.V.*
Arrhythmogenic factors' dynamics in modeling metabolic dyshomeostasis

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**FOR CLINICAL PRACTITIONERS**

- 78** *Кудряшов Е. А., Скибицкий В. В., Спиропулос Н. А., Крамская А. М.*
Оценка клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла (Даприл) у больных с артериальной гипертензией

- 78** *Kudryashov E.A., Skibitsky V.V., Spiropulos N.A., Kramskaya A.M.*
Clinical efficacy of an ACE inhibitor lisinopril (Dapril) in patients with arterial hypertension

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**LITERATURE REVIEWS**

- 81** *Александровский А.А., Колпаков Е.В., Романов М.Д., Кузнецик Т.А., Лещанкина Н.Ю., Кельдюшова О.С., Матвеева М.В., Семенов А.С.*
Клапанные пороки сердца: диспансеризация после операции; «риффы» антикоагулянтной терапии

- 81** *Alexandrovsky A.A., Kolpakov E.V., Romanov M.D., Kuznechik T.A., Leshchankina N.Yu., Keldyushova O.S., Matveeva M.V., Semenov A.S.*
Valvular heart disease: post-operative follow-up; anticoagulant therapy risks

- 88** *Кузнецевский Ф. В.*
История хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги аорты

- 88** *Kuznechevsky F.V.*
Aneurisms of aorta ascendens and arcus aortae: history of surgery treatment

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМ И РАССЛОЕНИЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ*Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кузнечевский Ф.В.*

Российский научный центр хирургии РАМН, Москва

В сердечно-сосудистой хирургии существуют области, которые всегда считаются крайне трудными даже для очень многоопытных хирургических клиник. К таковым относятся все виды аневризм и расслоений грудной аорты, особенно включающие ее дугу. Здесь в единый узел сплетаются проблемы своевременной и точной диагностики, сложность хирургического доступа, непредсказуемость патологической анатомии и структуры тканей, коагулопатии и послеоперационная полиорганная недостаточность. По образному выражению D. Cooley, «операции на дуге аорты представляют собой своеобразный «вызов» специалистам в области сердечно-сосудистой хирургии» [1]. Вместе с тем, за последние два десятилетия во многих развитых странах отмечается неуклонный рост общего количества операций, производимых на грудной аорте. Если проанализировать статистику, то станет ясно, что прирост происходит, главным образом, за счет увеличения вмешательств по поводу аневризм и расслоений грудного отдела аорты. Такое положение вещей объясняется совокупностью причин. Во-первых, среди врачей всех специальностей значительно возросла настороженность в отношении этих заболеваний. Во-вторых, увеличившиеся диагностические возможности позволяют распознать патологию на более ранних этапах — до развития фатальных осложнений — и довести больного до операционного стола. В-третьих, все исследователи отмечают, что наблюдается постоянное повышение количества дегенеративных повреждений стенки аорты, связанных с такими факторами, как генетические аномалии, атеросклероз и гипертоническая болезнь. И, в-четвертых, после заметных успехов ряда ведущих клиник в лечении аневризм и расслоений аорты резко возросла хирургическая активность во многих других кардиохирургических центрах. Настоящая работа посвящена анализу результатов хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги аорты на основе материалов Российского Научного Центра Хирургии РАМН.

Материалы и методы

В отделении хирургии аорты и ее ветвей РНЦХ РАМН с 1993 по 2001 гг. были оперированы 284 пациента с аневризмами и расслоениями различных отде-

лов аорты. В настоящей работе производился анализ диагностики и хирургического лечения всех больных, у которых имелась патология восходящего отдела и дуги аорты, то есть все случаи, когда для выполнения операций требовалось применение кардиохирургических технологий. В эту категорию вошло 139 пациентов: 106 человек, которым было произведено вмешательство на восходящей аорте (с коррекцией аортальной недостаточности или без нее) — первая группа пациентов; и 33 человека, которым производилось вмешательство на дуге аорты, — вторая группа.

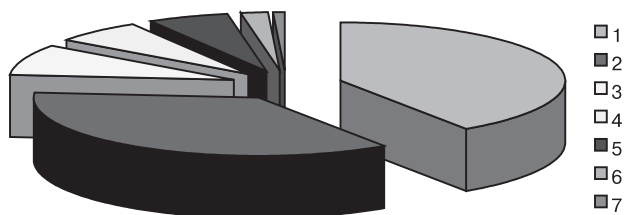
Сразу же следует подчеркнуть, что в данном исследовании не ставилась задача сравнить результаты хирургического лечения в этих группах. Такое разделение было необходимо, так как при операциях на дуге аорты, помимо стандартного ИК, требуется обеспечение защиты головного мозга. В свою очередь, защита головного мозга в сосудистой хирургии представляет собой самостоятельную многокомпонентную проблему. Это обстоятельство значительно усложняет саму операцию и повышает риск развития неврологических и других осложнений. Поэтому простое статистическое сравнение результатов оперативного лечения в этих группах было бы некорректным. Тем не менее, характеристику пациентов обеих групп следует давать отдельно, так как, по мере исследования, для каждой группы были выявлены некоторые особенности.

В первой группе больных было 84 мужчины (79,2%) и 22 женщины (20,7%). Средний возраст пациентов составил $42,7 \pm 9,7$ года. В группе операций, включавших вмешательство на дуге аорты, было 24 мужчины (72,7%) и 9 женщин (27,3%), а средний возраст равнялся $45,5 \pm 9,3$ года.

Анализ распределения больных по полу и возрасту в обеих группах показывает, что наибольшее число пациентов относится к трудоспособному возрасту — от двадцати до шестидесяти лет, 124 человека (89,2%).

Распределение больных первой группы по этиологии заболевания представлено на диаграмме (табл. 1), из которой видно, что самой частой причиной развития аневризм или расслоений аорты в ее восходящем отделе являются дегенеративные процессы — болезнь Марфана и идиопатический медионекроз. В свою очередь, из этих двух заболеваний чаще встречается

Таблица 1
Распределение пациентов по этиологии заболевания в
группе операций на восходящей аорте



1. Болезнь Марфана – 43 (40%). 2. Идиопатический медионекроз Эрджейма – 38 (36%). 3. Сочетание идиопатического медионекроза и атеросклероза – 9 (8%). 4. Атеросклероз – 6 (6%). 5. Пороки аортального клапана (врожденные и приобретенные) – 7 (7%). 6. Сифилис – 2 (2%). 7. Травма – 1 (1%).

именно врожденная патология аорты – болезнь Марфана – в 40% случаев. Считается, что и болезнь Марфана, и идиопатический медионекроз (болезнь Эрджейма) в конечном итоге находят единое патоморфологическое выражение, а именно, дегенеративные изменения эластина и коллагена – главных прочностных структур стенки аорты. И все-таки, необходимо подчеркнуть, что чем ближе патологический очаг находится к корню аорты, тем чаще встречается врожденный патогенетический фактор и молодой возраст пациента.

Расслоение аорты в первой группе пациентов встретилось в 35 случаях из 106, что составляет 33%. Сопутствующая патология аортального клапана, потребовавшая коррекции аортального порока сердца, наблюдалась у 94 пациентов (88,7%) и лишь у 12 больных она отсутствовала или была выражена очень незначительно (11,3 %).

Распределение пациентов по этиологии заболевания во второй группе представлено в диаграмме (табл. 2). Здесь на первый план выступает идиопатический медионекроз аорты (болезнь Эрджейма) – более половины всех случаев. Все случаи дегенерации стенки аорты (в том числе, сочетающиеся с атеросклерозом) составили 64%. Во второй группе расслоение аорты встречалось гораздо чаще, чем в первой – у 30 пациентов, что составляет 90,9%. Во всех случаях это были расслоения первого типа по классификации DeBakey с распространением процесса практически на все отделы аорты. Этот факт объясняется, естественно, тем, что во вторую группу как раз и входили больные, у которых вмешательство не могло ограничиться только восходящим отделом аорты. Повреждение аортального клапана во второй группе больных было несколько реже, чем в первой – в 23 случаях (69,7%), что можно объяснить перераспределением этиологических факторов в пользу идиопатического медионекроза.

Гипертоническая болезнь, являющаяся одним из

признанных патогенетических факторов развития аневризм и расслоений аорты, также встречалась в обеих группах в разных соотношениях. В группе вмешательств только на восходящей аорте она была выявлена у 66 пациентов (62,9%), а в группе операций на дуге аорты артериальная гипертензия была у 25 пациентов (75,8%).

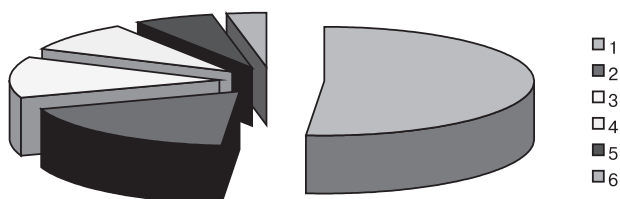
Полученные данные о наличии гипертонической болезни в анамнезе и расслоении аорты в первой и во второй группах пациентов подтверждают присутствие корреляции между этими явлениями. Кроме того, истинная роль артериальной гипертонии в патогенезе расслоений аорты, видимо, несколько выше, так как в острой стадии расслоения пациенты могут поступать в кардиохирургический стационар в состоянии кардиогенного шока. В этих условиях подтвердить факт артериальной гипертонии сложно, особенно, если это был однократный подъем артериального давления, или первый в жизни гипертонический криз, или пациент ранее никогда не обращался к врачам с кардиологическими жалобами. Среди наших больных, поступивших в клинику с острым расслоением или разрывом аорты, по меньшей мере еще у четырех человек можно подозревать наличие артериальной гипертонии, однако зафиксировать ее на момент поступления не удалось именно по причине кардиогенного шока.

Очевидно, что артериальная гипертензия является одним из главных предрасполагающих факторов в развитии расслоений аорты у пациентов старше 40 лет. Она повышает механическую и метаболическую нагрузку на медиальный слой аорты, создавая условия для процессов дегенерации соединительно-тканного каркаса и гладкомышечных клеток.

В табл. 3 и 4 представлены основные и сопутствующие методы хирургического лечения, которые применялись в первой и второй группах аневризм восходящего отдела и дуги аорты, соответственно.

Всего из 139 операций у 48 человек они относились к категории экстренных (34,5%), причем в груп-

Таблица 2
Распределение больных по этиологии в группе
операций, включавших вмешательство на дуге аорты



1. Идиопатический медионекроз – 17 (52%). 2. Болезнь Марфана – 6 (18%). 3. Сочетание идиопатического медионекроза и атеросклероза – 4 (12%). 4. Атеросклероз – 3 (9%). 5. Травма – 2 (6%). 6. Коарктация аорты – 1 (3%).

Таблица 3

**Методы хирургического лечения,
применявшиеся в группе вмешательств только
на восходящем отделе аорты**

Основные методы хирургического лечения	Число пациентов
Операция Bentall – De Bono	59
Операция Cabrol	18
Протезирование восходящей аорты клапано-содержащим кондуитом с реимплантацией коронарных артерий по методу «кнопки»	5
Линейное протезирование восходящей аорты без вмешательства на аортальном клапане	3
Линейное протезирование восходящей аорты с протезированием аортального клапана	3
Линейное протезирование восходящей аорты с пластикой аортального клапана	4
Дозированная резекция восходящей аорты с экзопротезированием без коррекции аортального клапана	6
Дозированная резекция восходящей аорты с экзопротезированием и пластикой аортального клапана	4
Дозированная резекция восходящей аорты с экзопротезированием и протезированием аортального клапана	2
Аллопротезирование корня и восходящего отдела аорты	2
Итого	106
<i>Сопутствующие хирургические вмешательства</i>	
Протезирование митрального клапана	2
Пластика митрального клапана	2
Аортокоронарное шунтирование	9

пе операций только на восходящем отделе аорты такие операции были выполнены у 27 человек (25,5%), а в группе операций с вмешательством на дуге аорты – у 21 пациента (63,6%). Такое процентное соотношение экстренных операций в группах пациентов объясняется, по-видимому, тем, что во второй группе было больше больных с продолжающимся острым расщеплением I типа по классификации DeBakey.

Особенностью данного исследования является то, что в обеих группах пациентов невозможно окончательно стандартизировать методы хирургического лечения, так как большинство операций и их обеспечение были поисковыми. Действительно, простое перечисление модификаций проксимальных и дистальных анастомозов, методов коррекции аортальной недостаточности, принципов выбора кондуита для протезирования аорты, сопутствующих операций, а также способов защиты головного мозга говорит о том, что почти каждая операция была уникальной и, сама по себе, представляла большой интерес в выборе хирургической тактики.

В раннем послеоперационном периоде оценивали периоперационную летальность и количество осложнений (послеоперационные кровотечения, острая сердечная недостаточность, неврологические нарушения, полиорганная недостаточность, гнойно-сеп-

Таблица 4

**Методы хирургического лечения,
применявшиеся в группе вмешательств,
распространявшихся на дугу аорты**

Основные методы хирургического лечения	Число пациентов
<i>Протезирование восходящего отдела аорты</i>	32
Операция Bentall – De Bono	25
Операция Cabrol	1
Линейное протезирование восходящей аорты без вмешательства на аортальном клапане	5
Линейное протезирование восходящей аорты с пластикой аортального клапана	1
<i>Протезирование дуги аорты</i>	33
Протезирование дуги по типу «скошенного» анастомоза	9
Полное протезирование дуги аорты	8
Частичное протезирование дуги аорты	6
Операция Borst	8
Создание параллельной дуги аорты	1
Устранение ложной посттравматической аневризмы восходящего отдела и дуги аорты, сообщавшейся с легочной артерией	1
<i>Сопутствующие хирургические вмешательства</i>	
Протезирование нисходящего отдела аорты	2
Аортокоронарное шунтирование	2

тические осложнения). При изучении отдаленных результатов операций проводился актуарный анализ выживаемости пациентов, а также оценивалась стабильность хороших результатов (актуарный анализ отсутствия осложнений, связанных с аортой, аортальным клапаном или кондуитом аорты). Сюда относились: образование повторных аневризм и расщеплений аорты, ложных аневризм аорты, отсроченные протезные эндокардиты и аортиты, тромбозы и окклюзии ветвей протеза аорты, а также тромбоэмболический синдром.

Результаты и обсуждение

Общая госпитальная летальность составила 10,8%, то есть из 139 больных в ближайшем послеоперационном периоде умерло 15 человек. Необходимо сразу же оговориться, что часть летальных исходов была связана с несовершенством сосудистых протезов и накоплением первоначального опыта, особенно в случаях вмешательства на восходящем отделе и дуге аорты.

В группе операций на восходящем отделе аорты она равнялась 7,6% (8 больных из 106 оперированных), причем за последние три года этот показатель не превышал 2,8%, что вполне сопоставимо с уровнем летальности после протезирования аортального клапана. В группе операций на восходящем отделе и дуге аорты в ближайшем послеоперационном периоде из 33 больных умерло 8 человек, что соответствует

24,2%. Структура госпитальной летальности в обеих группах больных представлена в табл. 5.

Геморрагические осложнения. Одно из первых осложнений, с которым сталкивается вся хирургическая бригада во время и сразу после вмешательства на аорте, является продолжающееся кровотечение. Установлено, что причиной кровотечения могут быть технические дефекты и различные виды коагулопатий. Хороший гемостаз после операций с длительным периодом искусственного кровообращения (ИК), глубокой гипотермией, выраженной гемодилюцией и прочими атрибутами сложных реконструктивных операций на аорте определяется целым комплексом мероприятий, которые начинают готовить и проводить уже до начала операции. К ним относятся: коррекция взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови с помощью лекарственных препаратов, заготовка аутологичной крови до начала искусственного кровообращения, использование во время всей операции аппарата для аутогемотрансфузии, или «селлсейвера» (cell-saver), ультрагемофильтрация во время и сразу после ИК.

В нашей серии после операций по поводу аневризм и расслоений только восходящего отдела аорты рестернотомии из-за продолжающегося кровотечения были выполнены у 8 из 106 пациентов, что составило 7,6%. Хирургический источник кровотечения был выявлен и устранен с помощью дополнительных швов в двух из этих восьми случаев, а у остальных шести больных наблюдалось так называемое «биохимическое кровотечение». Таким образом, хирургические кровотечения встречались в 1,9% случаев, а биохимические — в 5,7% в этой группе пациентов.

В группе вмешательств на восходящем отделе и дуге аорты рестернотомий по поводу продолжающегося после операции кровотечения было 9, но приходились они на 33 пациента (27,3%), причем у одного оперированного рестернотомия была выполнена дважды. Хирургический источник был найден в двух случаях, а в оставшихся 7 случаях кровотечение было классифицировано как коагулопатия. Продолжая сопоставление, мы выяснили, что хирургическая операция для остановки кровотечения после вмешательства на восходящем отделе и дуге аорты потребовалась в 6,1% случаев. Что же касается коагулопатий, потребовавших ревизии органов средостения, то они в этой группе встречались гораздо чаще — у 21,2% пациентов. Последний факт объясняется тем, что при реконструкции дуги применялась глубокая гипотермия и циркуляторный аррест; как правило, был дольше период ИК, наблюдался больший объем кровопотери во время первой операции и часто исходное состояние пациента было очень тяжелым.

Суммарный объем периперационной кровопотери значительно разнился в исследуемых группах. В

Таблица 5

Структура госпитальной летальности в зависимости от вида оперативного вмешательства и вида осложнений

	Восходящая аорта		Восходящая аорта+дуга	
	n	%	n	%
Геморрагические осложнения	1	0,9	3	9,1
Кардиальные осложнения	5	4,7	3	9,1
Неврологические осложнения	1	0,9	1	3,03
Полиорганная недостаточность	1	0,9	1	3,03
Итого	8	7,6	8	24,2

группе операций только на восходящем отделе аорты общая кровопотеря равнялась $1\,547 \pm 119$ мл, в то время как после операций на восходящем отделе и дуге аорты общая кровопотеря составила, в среднем, $5\,233 \pm 1\,262$ мл. Разница объема кровопотери после операций в разных группах статистически достоверна ($p=0,002$).

Наши данные по периперационным кровотечениям близки к результатам других отечественных и зарубежных клиник. По сообщениям разных авторов частота рестернотомий из-за кровотечений после реконструктивных операций на восходящем отделе и дуге аорты колеблется в пределах между 10% и 30% [2, 3, 4, 5].

Кардиальные осложнения. Среди осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после операций на восходящем отделе и дуге аорты наиболее опасным и довольно распространенным является синдром низкого сердечного выброса, который изначально может проявляться интраоперационно, а также спустя часы и даже сутки после операции. Причины развития низкого сердечного выброса может быть довольно много и среди них:

- исходная острая гипоксия всего организма (в том числе и миокарда), если, например, пациент взят на операционный стол при состоявшемся разрыве аорты до подключения ИК, в состоянии клинической смерти и т.д.;

- исходная слабость миокарда левого желудочка, обусловленная длительно существующим пороком аортального клапана (как недостаточностью, так и его стенозом);

- неадекватная кардиоплегия;

- травма коронарных сосудов или неадекватное сопутствующее аортокоронарное шунтирование;

- повреждение проводящей системы сердца во время манипуляций на фиброзном кольце аортального клапана;

- перегрузка миокарда левого желудочка вследствие неполной коррекции аортального порока сердца;

- перегрузка миокарда правого желудочка при массивном лево-правом сбросе через соустье между парааортальным мешком и ушком правого предсердия.

Таблица 6
Причины острой сердечной недостаточности

Острая коронарная недостаточность, в том числе:	5	41,7%
1) сдавление устья левой коронарной артерии после операции Bentall – De Bono	1	8,3%
2) прорезывание швов коронарных анастомозов после операции Bentall – De Bono	2	16,7%
3) компрессия коронарного кондуита после операции Cabrol	2	16,7%
Исходная миокардиальная слабость	3	25%
Парапротезная фистула	1	8,3%
Сложные нарушения сердечного ритма	2	16,7%
Неадекватная кардиоплегия	1	8,3%

В ближайшем послеоперационном периоде острая сердечная недостаточность развилась у 12 из 139 наших пациентов, что составило 8,6%. Эти данные соответствуют результатам, полученным в последние годы в известных зарубежных клиниках [5, 6, 7]. Анализ возникновения синдрома низкого сердечного выброса представлен в табл. 6 (проценты указаны от общего числа случаев развития этого осложнения).

Классическая форма низкого сердечного выброса после операций на восходящем отделе и дуге аорты обычно развивается вследствие нарушения коронарного кровотока. Одним из его вариантов является ситуация, когда расслоение аорты переходит на устья коронарных артерий и сопровождается разрывом внутренней мембраны. Это, в первую очередь, может сказаться на результативности антеградной кардиоплегии через устья коронарных артерий. Вследствие этого, в ряде кардиохирургических центров, в том числе и в РНЦХ РАМН, иногда используют ретроградную кардиopleгию через устье коронарного синуса [8]. Однако интерпозиция внутренней мембраны может явиться причиной острой коронарной недостаточности и после снятия зажима с аорты и восстановления сердечной деятельности. По наблюдениям разных авторов и нашим данным, чаще всего расслоение переходит на устье правой коронарной артерии [5, 7, 9], где чаще всего происходит фрагментация внутренней мембраны, что увеличивает риск эмболии правой коронарной артерии.

Согласно статистике, нарушения коронарного кровотока в ближайшем послеоперационном периоде возникают чаще после протезирования восходящей аорты по методу Cabrol [7, 10, 11, 12]. Наши данные подтверждают это наблюдение. Так, после операции Bentall – De Bono эти осложнения возникли у трех из 84 пациентов (3,6%), а после операции Cabrol – у двух из 19 (10,5%). Разные авторы наблюдали окклюзию сосудистого протеза, соединяющего коронарные артерии, перед устьем правой коронарной артерии, что было обусловлено его кинкингом или тромбированием парааортального пространства. Как

сообщает E.S. Crawford, в связи с этим осложнением у пяти пациентов после протезирования восходящего отдела аорты по методу Cabrol, они были вынуждены выполнить аутовенозное АКШ правой коронарной артерии при уже развившейся острой коронарной недостаточности [13].

В последнее время при избыточном натяжении в области коронарных анастомозов все большее предпочтение отдается мобилизации устьев коронарных артерий. По нашему мнению и сообщениям других авторов, эта методика является наиболее предпочтительной во избежание проблем с коронарными анастомозами, однако она, в свою очередь, требует наложения изначально герметичного шва, то есть использования техники «кнопки» [8, 9, 11, 12, 14]. Длительное наблюдение показало, что при наложении обычного обвивного шва в области коронарных анастомозов при мобилизации коронарных артерий прорезывание стенки аорты произошло в 50% случаев (что соответствует результатам L.K. Groves et al., 1964), в то время как в группе, где использовалась техника «кнопки», таких осложнений не было [15].

Как известно, при синдроме Марфана, как и при других соединительно-тканых дисплазиях, в миокарде нередко возникают эктопические очаги электрической нестабильности. Это может приводить к возникновению сложных нарушений ритма даже после непродолжительного периода ишемии миокарда. Самыми частыми из них являются политопная экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия. Подобные нарушения ритма также могут стать причиной внезапной смерти пациентов с аневризмами и расслоениями восходящего отдела аорты. По сообщениям разных авторов, нарушения ритма, сопровождаемые сердечной недостаточностью, наблюдаются у 7% – 22 % пациентов после операций на восходящей аорте и вносят существенный вклад в госпитальную летальность [7].

В нашей серии в ближайшем послеоперационном периоде синдром малого сердечного выброса вследствие сложных нарушений ритма, которые достоверно не были связаны с нарушением коронарного кровотока или неадекватной кардиоплегией, наблюдался у двух пациентов. В обоих случаях осложнение было устранено с помощью насыщения миокарда больных кордароном с дальнейшим его назначением в течение нескольких месяцев. Для выявления склонности пациента к стойким нарушениям ритма, которые увеличивают риск фибрилляции желудочков и внезапной смерти, рекомендуется по возможности до операции проводить холтеровское мониторирование. Если выявлены характерные предвестники (укорочение интервала PQ, расширение комплекса QRS и приступы реципрокной желудочковой тахикардии), необходима консультация кардиоаритмолога и возможное

Таблица 7

Неврологические осложнения в разных группах защиты мозга при операциях на дуге аорты

Метод защиты головного мозга	Количество пациентов	Число неврологических осложнений, (%)
ГЦА	15	4 (26,6%)
ГЦА+ ретроградная перфузия головы	13	3 (23,1%)
Антеградная перфузия головного мозга	5	2(40%)

назначение уже до операции антиаритмических препаратов.

Неврологические осложнения. Частота развития неврологических осложнений после протезирования только восходящего отдела аорты в последнее время незначительно отличается от той, которая бывает при протезировании аортального клапана. Исключение могут составить те случаи, когда после протезирования восходящего отдела может произойти рецидив расслоения аорты с переходом на брахиоцефальные сосуды. Подобные осложнения, как в ближайшем, так и отдаленном периодах наблюдения, с использованием специальных средств фиксации дистального анастомоза (клей, прокладки) и без них были описаны в литературе [16, 17], однако в нашем исследовании не встречались.

В литературе не прекращается дискуссия о выборе оптимального метода защиты головного мозга. Постоянно появляются сообщения о новых или усовершенствованных старых методиках, позволяющих хотя бы гипотетически улучшить состояние переживания головного мозга, в которое он неизбежно попадает при манипуляциях на дуге аорты. Это свидетельствует, прежде всего, о том, что применяемые ныне методы защиты головного мозга далеки от совершенства.

Большая часть операций на дуге аорты в нашем исследовании проводилась в условиях гипотермической остановки кровообращения — у 15 пациентов (45,5%). Несколько реже применялся циркуляторный аррест в сочетании с ретроградной перфузией головы с помощью нагнетания оксигенированной крови в верхнюю полую вену — у 13 больных (39,4%). Наименьшее число раз защита головного мозга осуществлялась с помощью антеградной перфузии головного мозга — в 5 случаях (15,2%). Соотношение разных методов защиты головного мозга и неврологических осложнений представлено в табл. 7.

Наиболее частым неврологическим осложнением, которое можно связывать с защитой головного мозга во время операции на дуге аорты, была постгипоксическая энцефалопатия — у 5 пациентов (15,2%). В некоторых случаях она носила временный характер, в некоторых — была причиной летального исхода. Реже встречались очаговые расстройства мозгового кровообращения, включающие гемипарезы, гемиплегии и инфаркт мозга — у 4 пациентов (12,1%).

Гипотермическая остановка кровообращения. В нашей серии из 15 пациентов продолжительность

полной остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии минимально составила 5 минут, максимально — 92 минуты, а среднее ее значение равняется $47,5 \pm 27,2$ минуты. Температура внутренних органов находилась в пределах от 13°C до 18°C, но обычно ее стремились держать на уровне 14°C.

Несмотря на то, что в последних исследованиях говорится о явных преимуществах антеградной перфузии головного мозга перед другими методами защиты при операциях на дуге аорты (ее даже сравнивают по степени риска с обычным ИК), в большинстве кардиохирургических центров все-таки чаще применяют гипотермическую остановку кровообращения. Причем необходимо отметить, что, как правило, гипотермический циркуляторный аррест используется в центрах, обладающих наибольшим опытом операций на дуге аорты [18, 7].

Многими клиническими исследованиями подтверждено, что гипотермический циркуляторный аррест с успехом может применяться как метод защиты мозга, важно лишь не превышать допустимые ограничения по времени его продолжительности и температуре. Традиционно считается относительно безопасным период в 40 мин при t 18°C [19, 7]. Эти цифры получены при статистической обработке большого количества клинических наблюдений, говорящих о том, что при выходе за эти пределы кривая неврологических осложнений резко идет вверх.

Однако, как классические, так и современные клинко-физиологические исследования говорят о том, что медленные волны на ЭЭГ не исчезают до тех пор, пока мозг человека не охладится до t 13°C (329). Получается, что для обеспечения относительной безопасности мозга при остановке кровообращения на 40 минут, температура его не должна превышать 10°C. Но эти условия мало приемлемы для гомеостаза, так как требуют значительной гемодилюции уже на этапе охлаждения пациента с помощью системного ИК. Основоположники этого метода защиты головного мозга — R. Griepp et al. — предлагают в качестве критерия безопасной продолжительности циркуляторного арреста использовать насыщение венозной крови кислородом. Для этого необходимо осуществлять постоянный мониторинг этого показателя в луковиче яремной вены. До тех пор, пока сатурация кислорода в яремной вене не упала ниже 95%, R. Griepp et al. считают циркуля-

торный арест безопасным. Как только сатурация стала ниже 95%, необходимо возобновлять ИК. По наблюдениям авторов, ориентировка на этот критерий соответствует опять же 30-40 минутам полной остановки кровообращения [19].

В поисках взаимоприемлемых условий мы пришли к выводу, что подходящей температурой внутренних органов для циркуляторного ареста является 14-15°C, но нужно стремиться, чтобы период его не превышал 30 минут. Согласно нашим наблюдениям, пациенты с такими параметрами гипотермического циркуляторного ареста, при отсутствии других серьезных осложнений, не имели каких-либо признаков неврологического дефицита. Дальнейшее продолжение остановки кровообращения приводило к стимуляции процессов анаэробного гликолиза, накоплению лактата и внутриклеточному ацидозу, что затем обычно вызывало отек головного мозга и постгипоксическую энцефалопатию.

Возможной причиной неврологических осложнений при расслоениях аорты может быть заворот интимы, либо компрессия истинного канала в области устьев ветвей дуги аорты. Для своевременной их диагностики мы считаем обязательным уделять особое внимание изменению ЭЭГ и зрачков в начале ИК. При возникновении осложнений необходимо остановить ИК, выполнить переканюляцию артериальной магистрали из бедренной в подмышечную артерию с последующим возобновлением ИК.

Еще одним немаловажным моментом в реализации безопасного циркуляторного ареста считаем обязательное определение кислотно-основного состояния с помощью альфа-стат системы, а не с помощью рН-стат системы, так как последняя не дает истинных результатов в условиях глубокой гипотермии. Использование рН-стат системы не выявляет должного уровня накопления ионов водорода, что приводит к неадекватной коррекции ацидоза. Неполное устранение ацидоза у пациентов, перенесших полную остановку кровообращения, крайне негативно сказывается на всех системах организма, но, в первую очередь, приводит к серьезным неврологическим нарушениям в ближайшем послеоперационном периоде.

Гипотермическая остановка кровообращения с ретроградной перфузией головы была использована в 13 случаях. Во время ретроградной перфузии через верхнюю полую вену температуру внутренних органов стремились держать на уровне 16°C. При этом продолжительность применения этого метода минимально составила 16 минут, максимально — 74 минуты, что, в среднем, равнялось $33,7 \pm 16,0$ минутам.

Для сравнения можно привести последние данные апологета ретроградной перфузии Y. Ueda. В его серии, подобной по технике операций и тяжести боль-

ных нашей, время продолжительности процедуры длилось от 5 до 93 минут и, в среднем, составило 41 минуту [20].

Ретроградная перфузия головы является относительно новым методом защиты головного мозга во время операций на дуге аорты. Эффективность и безопасность его до сих пор окончательно не определена. Следует отметить, что существует много работ, как поддерживающих применение этого метода, так и отрицающих его пользу, но часто условия проведения ретроградной перфузии не одинаковы, поэтому сравнение результатов затруднено.

Одно из последних фундаментальных исследований, включающее экспериментальную часть, выполненную на собаках, и большую клиническую часть, показывает, что те преимущества, которые дает ретроградная перфузия головы, основываются не на обеспечении ткани головного мозга кислородом, а на равномерном поддержании гипотермии во время остановки кровообращения [21]. Соотношение неврологических осложнений в нашей серии между гипотермической остановкой кровообращения и ретроградной перфузией головы (табл. 7) указывает, что два этих метода защиты действительно близки по эффективности, а снижение частоты постгипоксической энцефалопатии имеет недостоверный характер и указывает лишь на тенденцию ($p=0,79$).

Но ретроградная перфузия имеет еще одно неоспоримое преимущество перед другими методами защиты головного мозга. Это — вымывание, как материальных микроэмболов, так и микропузырьков воздуха из мелких артерий по окончании периода циркуляторного ареста. По нашему мнению и мнению других авторов, это качество ретроградной перфузии головы может быть аргументом в пользу того, чтобы она была обязательной частью протокола при применении любого другого метода защиты головного мозга.

Антеградная перфузия головного мозга применялась в нашей серии всего в 5 случаях, однако некоторое представление об особенностях этого метода и результатах его использования мы получили.

Наиболее проблемными были случаи, когда мы использовали билатеральную прямую канюляцию брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии после остановки кровообращения и продольного вскрытия аорты. В одном случае операция осложнилась инфарктом мозга, во втором — переходящей гемиплегией. Причем, необходимо отметить, время продолжительности антеградной перфузии во время обеих операций было очень небольшим, с точки зрения всех канонов экстракорпорального обеспечения, — 28 минут и 12 минут.

По мнению N. Nakajama et al., одним из основных недостатков билатеральной перфузии является не-

возможность устранить серьезный риск материальной и воздушной эмболии во время ее исполнения. Более того, авторы, обладающие одним из наиболее богатых опытов применения разных методов защиты головного мозга во время операций на дуге аорты, пришли к выводу, что применение антеградной перфузии или ее неприменение (в случае ее неприменения использовался обычный гипотермический циркуляторный аррест) никак не улучшило госпитальную летальность — 14% и 15%, соответственно. На материале одной из самых больших серий по применению антеградной перфузии головного мозга они утверждают, что «многие осложнения, связанные с этим методом, обусловлены превышением показаний к его применению» [22].

Более удачно проходили вмешательства с антеградной унилатеральной перфузией через правую плечевую артерию с пережатием брахиоцефального ствола ближе к его устью. Особенности кровоснабжения головного мозга (Виллизиев круг) позволяют обеспечить адекватный равномерный кровоток во всем головном мозге. При температуре внутренних органов 20–22°C антеградную перфузию проводили с объемной скоростью 300–500 мл/мин — так, чтобы давление в перфузируемом экстракраниальном сосуде мозга находилось в пределах от 40 до 50 мм рт. ст. У трех пациентов, оперированных в условиях этой методики, после операции не наблюдалось никакого неврологического дефицита. Мы считаем, что в настоящее время из всех вариантов антеградной перфузии головного мозга при операциях на дуге аорты унилатеральная перфузия через правую подмышечную артерию является наиболее действенным и безопасным методом.

Наши данные согласуются с результатами последних исследований других коллективов, которые тоже пришли к выводу, что унилатеральная перфузия эффективна и не несет тех осложнений, которые характерны для билатеральной перфузии [23, 24, 25]. Так, К.М. Dossche et al. при сравнении билатеральной и унилатеральной перфузии головного мозга, выявили, что именно первая является достоверным предиктором более высокой смертности [24].

Коллектив О. Tasdemir et al. сообщает об очень хороших результатах применения антеградной унилатеральной перфузии через правую аксиллярную артерию при температуре 26°C с объемной скоростью 8–10 мл/кг/мин. В их серии из 104 операций на дуге аорты частота неврологических нарушений составила 1,9% [25]. В свою очередь, Н. Aebert et al. не имели неврологических осложнений в 7 случаях применения антеградной перфузии через правую подмышечную артерию при лечении расслаивающих аневризм «А» типа с максимальной продолжительностью процедуры 82 мин [23].

Согласно нашему опыту и большинству сообще-

ний об осложнениях после одновременной реконструкции восходящего отдела и дуги аорты, отдельное поражение тех или иных систем и органов происходит довольно редко. Все-таки чаще речь идет о *полиорганной* или, как ее называют в англоязычной литературе, *мультисистемной недостаточности*.

Обычно полиорганную недостаточность (ПОН) определяют как одновременное неспецифическое поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния. ПОН является универсальным ответом на критическое состояние организма, которое возникает в связи с резким утяжелением какой-либо патологии или ятрогенным повреждением. Современные представления о патогенезе ПОН довольно сложны. Выделяют целый ряд физиологических механизмов, по которым течет ПОН. Среди них центральное место занимает физиология эндотелиальной системы и медиаторов паракринного и аутокринного воздействия — цитокинов. Цитокины являются низкомолекулярными белками, которые образуются в клетках эндотелия сосудов, лейкоцитах, фибробластах и других клетках организма. Они осуществляют свою медиаторную функцию через специфические рецепторы в этих же клетках (аутокринный эффект) и в ближайших клетках (паракринный эффект). В настоящее время известно уже более 200 цитокинов и подобных им соединений, с помощью которых происходит саморегуляция эндотелиальной и иммунной систем организма.

При критическом состоянии происходит массивный хаотичный выброс цитокинов клетками, их продуцирующими. В результате этого в обмене веществ, главным образом, эндотелия сосудов резко ускоряются процессы катаболизма, что приводит к аутолизу и разворачиванию воспалительной реакции. Повреждение эндотелия микрососудов, играющего основную роль в активном транспорте газов между клетками крови и остального организма, приводит к дальнейшему усугублению ишемии тканей. Последняя вызывает новый рост выброса медиаторов повреждения, и порочный круг критического состояния замыкается. На этом этапе клиническая картина ПОН разворачивается полностью. Обычно в практике общей реаниматологии она вовлекает системы организма в такой последовательности: синдром дыхательных расстройств, энцефалопатия, синдром почечной дисфункции, синдром печеночной дисфункции, стрессовые язвы желудочно-кишечного тракта, острая сердечно-сосудистая недостаточность.

В хирургии восходящего отдела и дуги аорты этиологическими факторами ПОН могут быть резкое ухудшение состояния пациента до операции (разрыв аорты с большой одномоментной кровопотерей, нарушением микроциркуляции и т.п.) и влияние самой операции, включающее такие факторы, как обшир-

Таблица 8

Частота развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде в исследуемых группах

	Восходящая аорта		Восходящая аорта+дуга	
	п	%	п	%
Геморрагические осложнения	8	7,6	9	27,3
Кардиальные осложнения	10	9,4	4	12,1
Неврологические осложнения	2	1,9	9	27,3
Респираторный дистресс-синдром	2	1,9	0	0
Полиорганная недостаточность	4	3,8	10	30,3
Почечно-печеночная недостаточность	2	1,9	0	0
Желудочно-кишечные кровотечения	1	0,9	0	0
Гнойно-септические осложнения	4	3,8	3	9,1

ное механическое повреждение тканей, искусственное кровообращение, глубокая гипотермия, полная остановка кровообращения, массивное кровезамещение.

Особенность ПОН после операций на восходящем отделе и дуге аорты заключается в обязательном ведущем значении сердечно-сосудистой недостаточности с почти одновременным развертыванием дисфункции во всех системах организма. Разрешение сердечно-сосудистой недостаточности, как правило, представляет собой хороший прогностический признак в дальнейшем течении заболевания. Этот факт еще раз подтверждает, что ключевым механизмом развития ПОН у наших пациентов является нарушение общей микроциркуляции на фоне абсолютного или относительного перфузионного дефицита.

Можно сказать, что в последнее десятилетие в РНЦХ, по совместным наблюдениям хирургов, анестезиологов и реаниматологов, сформировалось коллективное мнение о том, что среди перечисленных факторов наибольшим эффектом в отношении развития ПОН обладают: а) чрезмерно глубокая гипотермия (ниже 14°C), которая требует также и выраженной гемодилюции; б) длительность циркуляторного ареста более 60 минут; в) переливание более 50% ОЦК донорской крови. Эта точка зрения подтверждается последними данными литературы [7, 19, 26].

Совершенствование хирургической техники, в том числе рациональная последовательность анастомозов, позволило сократить время полной остановки кровообращения, в среднем, до 30 минут. Изолированная перфузия головы через правую плечевую артерию дала возможность ограничить гипотермию на уровне 20-22°C. Применение современных методик аутогемотрансфузии некоторым образом уменьшило остроту проблемы переливания донорской крови. В результате этих инноваций в последние годы заметно снизилась частота развития ПОН после операций на восходящем отделе и дуге аорты. Так, у последних 12 больных с вмешательством на восходящем отделе и дуге аорты, где упомянутые факторы риска были исключены с помощью вышеперечисленных технологий, мы не наблюдали ПОН, в то время как ранее

ПОН с преобладанием недостаточности той или иной системы организма наблюдалась в 47,6% случаев (у 10 из 21 больных).

В группе операций на восходящем отделе аорты почечно-печеночная недостаточность и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта не превышали по частоте ту, которая обычно бывает после операций с ИК. В группе операций на восходящем отделе и дуге аорты дистресс-синдром легких, почечно-печеночная недостаточность и желудочно-кишечные кровотечения встречались только в контексте полиорганной недостаточности. Структура осложнений в ближайшем послеоперационном периоде в обеих исследуемых группах представлена в табл. 8.

Следует отметить, что полиорганная недостаточность была чаще завершающим моментом, чем это представлено в таблице структуры госпитальной летальности, однако мы намеренно выделили те пусковые осложнения, которые приводили к необратимым изменениям в организме.

Детальный анализ результатов ближайшего послеоперационного периода показал, что самой частой причиной летальности и тяжелых осложнений среди наших больных была неконтролируемая кровопотеря во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Геморрагические осложнения приводили к наиболее стойким нарушениям гомеостаза и микроциркуляции. С ними можно было связать большинство случаев развития полиорганной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и, в конечном счете, летальных исходов.

За 124 выжившими пациентами проводилось динамическое наблюдение в сроки от 28 до 128 месяцев. В среднем, оно составило $56 \pm 4,2$ мес. Пять больных были утрачены из наблюдения, судьба их неизвестна. С остальными 119 осуществляется постоянная связь с помощью переписки, телефонных переговоров, а также посредством приглашения их в РНЦХ для обследования и коррекции проводимой терапии. В отдаленном периоде наблюдения умерло 16 человек, то есть уровень летальности составил 12,9%. Общая актуарная кривая выживаемости для

обеих групп представлена на рис. 1. В соответствии с актуарным методом оценки отдаленной выживаемости, к пятому году она составила 88,5%, а к десятому году — 86,9%.

Структура летальности в отдаленном послеоперационном периоде имела свои особенности. Самой частой причиной смерти в отдаленном периоде наблюдения были септические осложнения на фоне протезного аортита и эндокардита — шесть человек. Причем, состояние этих больных нельзя было классифицировать как вялотекущий сепсис, так как при выписке у них не было никаких признаков воспалительного процесса в организме. Развитие инфекционного протезного аортита происходило самостоятельно и позднее выписки из стационара. Можно предположить, что причиной последующего сепсиса является сочетание парапротезной гематомы и иммунного дефицита, полученного вследствие шокового состояния, связанного с самой патологией или операций.

Согласно данным литературы, отсроченные септические осложнения являются свойственными и для многоопытных западных и отечественных клиник. Описаны случаи, когда у больных, удачно перенесших операцию Cabrol или Bentall — De Bono год и более назад, приступивших к активной жизни и работе, на фоне полного выздоровления разворачивалась картина сепсиса, и дальнейшее обследование выявляло нагноение парапротезного пространства, протезный эндокардит в области фиброзного кольца аортального клапана или гнойный аортит в области анастомозов [27, 28].

Следующей по частоте причиной смерти в отдаленном периоде был разрыв аорты на фоне продолжавшегося расслоения — пятеро больных. Четверо из них относились к группе вмешательства только на восходящем отделе аорты, один — к группе с протезированием и дуги аорты. Но у всех этих больных с отсроченным разрывом аорты этиологическим фактором расслоения или аневризмы аорты был синдром Марфана. Двое больных умерли от застойной сердечной недостаточности на первом и втором году после операции. Можно отметить, что в обоих случаях до операции наблюдалась кардиомегалия за счет резкой дилатации полости левого желудочка вследствие длительно существующей аортальной недостаточности.

Один больной умер на 3-м году из-за развития парапротезной фистулы и возобновления функционирования шунта Cabrol. Исходное состояние пациента было крайне тяжелым вследствие остро развившегося массивного лево-правого сброса, и повторная операция оказалась безуспешной. Еще один пациент умер на 3 году после операции от массивной эмболии в легочную артерию. Структура летальности в отдаленный период наблюдения представлена в табл. 9.

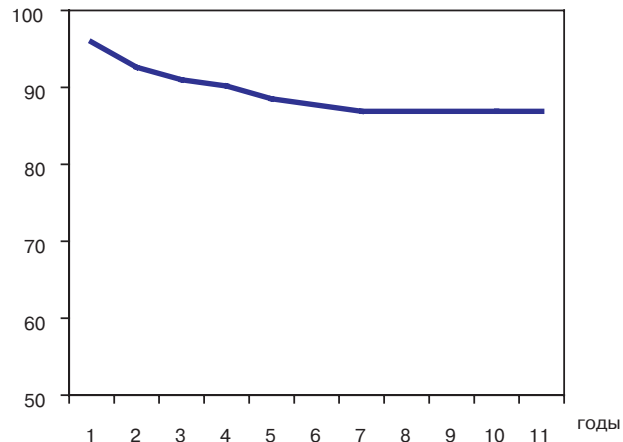


Рис. 1. Актуарная выживаемость у 119 пациентов с реконструкцией восходящего отдела и дуги аорты в отдаленном послеоперационном периоде

Большинство нелетальных осложнений в отдаленном послеоперационном периоде были связаны с вторичной патологией, формирующейся в парапротезном пространстве в области коронарных анастомозов. Как отмечалось выше, после операции протезирования корня аорты по методу Bentall возможно развитие ложных аневризм коронарных сосудов, что мы наблюдали у двух человек. В некоторых случаях создается устойчивое движение крови из парапротезного пространства, куда она поступает из аорты разными способами, в ушко правого предсердия, то есть формируется функционирующий шунт Cabrol. Однако, чаще всего, в области парапротезного пространства накапливается гематома, которая приводит к длительной гипертермии, а в последующем может быть инфицирована и стать причиной описанных выше фатальных септических осложнений. Следует особо отметить, что те больные, у которых была применена техника «кнопки» для формирования соустьев между протезом аорты и коронарными артериями не имели каких-либо осложнений, связанных с коронарными анастомозами. Данные о несмертельных осложнениях в отдаленном периоде наблюдения у 119 выписавшихся пациентов представлены в табл. 10.

На рис. 2 представлена актуарная кривая свободы

Таблица 9

Причины летальности в отдаленном периоде наблюдения у 16 больных

Причина	n	%
Септические осложнения	6	4,84
Прогрессирующее расслоение	5	4,03
Застойная сердечная недостаточность	2	1,61
Функционирующий шунт Cabrol	1	0,8
Тромбоэмболия легочной артерии	1	0,8
Неизвестна	1	0,8
Итого	16	12,9

Таблица 10

**Нелетальные осложнения отдаленного
послеоперационного периода**

Осложнение	n	%
Гипертермия	7	5,9
Ложные аневризмы коронарных соустьев	2	1,7
Аортальная регургитация	4	3,4
Митральная регургитация	2	1,7
Функционирующий шунт Cabrol	1	0,84
Итого	16	13,5

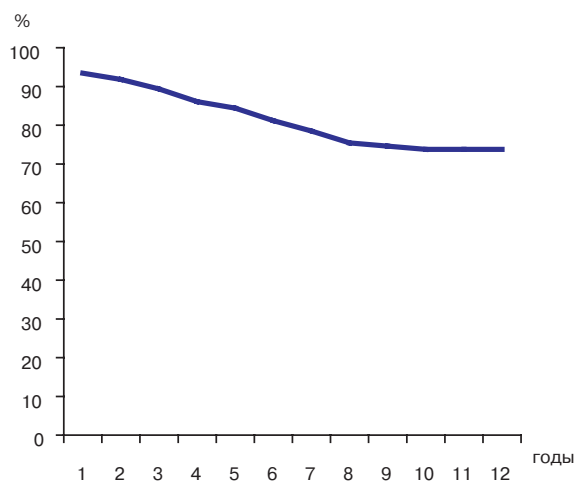


Рис. 2. Актuarная кривая свободы от осложнений, связанной с операцией, у 119 пациентов с реконструкцией восходящего отдела и дуги аорты в отдаленном послеоперационном периоде

от всех осложнений, связанных с операцией, у 119 пациентов, выписавшихся из РНЦХ после реконструкции восходящего отдела и дуги аорты. Из графика видно, что к 12 году наблюдения от осложнений были свободны 73,77% наблюдаемых. Эти данные сопоставимы с результатами известных зарубежных клиник, где свобода от осложнений после операций на восходящем отделе и дуге аорты колеблется в пределах от 70% до 80% [19].

Литература

- Cooley DA, Ott DA, Frasier OH, Walker WE. Surgical treatment of aneurysms of transverse aortic arch: experience with 25 patients using hypothermic techniques.// Ann. Thorac. Surg. 32: 260-72, 1981.
- Bingley JA, Gardner MA, Stafford EG, et al. Late complications of tissue glues in aortic surgery.// Ann. Thorac. Surg. 69: 1764-8, 2000.
- Cina CS, It SC, Clase CM, Bruin G. J. A cohort study of coagulation parameters and the use of blood products in surgery of the thoracic and thoracoabdominal aorta.// Vasc. Surg. 33 (3):462-8, 2001.
- Niederhauser U, Kaplan Z, Kunzli A, et al. Disadvantages of local repair in acute type A aortic dissection.// Ann. Thorac. Surg. 66: 1592-9, 1998.
- Satdhabudha O, Luengtaviboon K. Surgical management for type A aortic dissection: 38 cases experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital: early result and longterm follow-up.// J. Med. Assoc. Thai. 85 Suppl 1: S156-62, 2002.
- Borst HG, Heineman MK, Stone CD: Surgical Treatment of Aortic Dissection. New York, "Churchill Livingstone Inc.", 1996.
- Safi HJ, Miller CC, Reardon MJ, et al. Operation for acute and chronic aortic dissection: recent outcome with regard to neurologic deficit and early death.// Ann Thorac Surg; 66: 402-11, 1998.
- Svensson LG, Crawford ES: Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. Philadelphia, "W.B. Saunders Company", 1997.
- Константинов Б.А., Белов Ю.В., Соборов М.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика.// Кардиология 1999; 11:4-8.
- Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. Москва, «Де Ново», 2000.
- Bachet J, Goudot B, Dreyfus G, et al. Surgery of acute type A dissection: what have we learned during the past 25 years?// Z.Kardiol; 89 Suppl 7: 47-54, 2000.
- Gelsomino S, Morocutti G, Frassani R, et al. Long-term results of Bentall composite aortic root replacement for ascending aortic aneurysms and dissections.// Chest. 124: 984-8, 2003.
- Kazui T, Washiyama N, Terada H, et al. Surgical treatment for proximal ascending aortic lesion in Marfan syndrome; retrospective evaluation of

Выводы

1. При переходе расслоения с восходящего отдела на дугу аорты обязательным компонентом операции является ревизия всей внутренней поверхности дуги и начальных отделов нисходящей аорты, на основании чего принимается решение о выборе метода реконструкции дуги аорты.

2. При операциях на дуге аорты применимы три метода защиты головного мозга, которые, однако, обеспечивают разное ее качество и перечислены в порядке возрастания их эффективности: гипотермическая остановка кровообращения, ретроградная перфузия головного мозга в условиях гипотермической остановки кровообращения, антеградная перфузия головного мозга.

3. Главной причиной большинства тяжелых послеоперационных осложнений и, в конечном счете, летальных исходов были случаи неконтролируемой кровопотери, приводившей к серьезным нарушениям гомеостаза и микроциркуляции.

4. После операции «хобот слона» риск дальнейшего расслоения и разрыва аорты остается довольно высоким, поэтому второй этап протезирования аорты — протезирование ее торакоабдоминального отдела — должен выполняться в максимально короткие сроки после первого этапа, тем более что формирование проксимального анастомоза в операции Crawford значительно облегчено за счет имеющегося свободного конца протеза в просвете нисходящей аорты.

5. Пациенты, выписавшиеся после операции протезирования только восходящего отдела аорты или восходящего отдела и частичного протезирования дуги аорты, особенно на фоне врожденных дегенеративных процессов в ее стенке, должны ежегодно обследоваться в стационарах с целью своевременного выявления возможного дальнейшего расслоения аорты или увеличения ее диаметра, значительно повышающего риск разрыва аорты. Для этой цели одинаково хорошо подходят компьютерная и магниторезонансная томография.

- the initial surgical technique at late reoperation//Kyobu. Geka. 55 (8 Suppl): 633-8, 2002.
14. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 98: 659-74, 1989.
 15. Tabayashi K, Fukuiju T, Turu Y, et al. Replacement of the ascending aorta and aortic valve with a composite graft: operative and long-term results//Tohoku J. Exp. Med. 184 (4): 257-66, 1998.
 16. Fukada J, Morishita K, Kawaharada N, et al. Surgical treatment of cardiovascular manifestations of Marfan syndrome//Kyobu Geka; 55 (8 Suppl): 658-62, 2002.
 17. Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root// Ann. Thorac. Surg. 75(3): 1063-4, 2003.
 18. Pansini S, Gagliardotto PV, Pompei E, et al. Early and late risk factors in surgical treatment of acute type A aortic dissection// Ann. Thorac. Surg. 66: 779-84, 1998.
 19. Hagl C, Ergin MA, Galla JD, et al. Neurological outcome after ascending aorta – aortic arch operations: effect of brain protection on high-risk patients //J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 121: 1107- 21, 2001.
 20. Ergin MA, O'Connor J, Guinto R, Griep RB. Experience with profound hypothermia and circulatory arrest in the treatment of aneurysms of the aortic arch// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 84: 649-655, 1982.
 21. Ueda Y. Continuous retrograde cerebral perfusion: brain protection during aortic surgery with hypothermic circulatory arrest//In Kawada S., Ueda T., Shimizu H. (eds.): Cardio-aortic and aortic surgery. "Springer-Verlag", pp 53-59. Tokyo, 2001.
 22. Aomi S, Ninama H, Nozi S. Surgery of the ascending aorta and/or aortic arch using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion and open technique//In Kawada S., Ueda T., Shimizu H. (eds.): Cardio-aortic and aortic surgery. "Springer-Verlag", pp 99-104. Tokyo, 2001.
 23. Nakajama N, Masuda M, Nakaja M, et al. Brain protection with use of antegrade selective cerebral perfusion and aortic surgery//In Kawada S., Ueda T., Shimizu H. (eds.): Cardio-aortic and aortic surgery. "Springer-Verlag", pp 44-52. Tokyo, 2001.
 24. Aebert H, Reber D, Kobuch R, et al. Aortic arch surgery using moderate systemic hypothermia and antegrade cerebral perfusion via the right subclavian artery//Thorac. Cardiovasc. Surg. 49(5): 283-6, 2001.
 25. Dossche KM, Schepens MA, Morshuis WJ, et al. Antegrade selective cerebral perfusion in operations on the proximal thoracic aorta//Ann. Thorac. Surg. 67(6): 1904-10; discussion 1919-21, 1999.
 26. Tasdemir O, Saritas A, Kucuker S, et al. Aortic arch repair with right brachial artery perfusion// Ann. Thorac. Surg; 73(6): 1837-42, 2002.
 27. Ergin MA, Griep RB. Progress in treatment of aneurysms of aortic arch//World. J. Surg.4: 535-43, 1980.
 28. Hetzer R, Knosalla C, Yankah C. The use of aortic allografts for surgical management of mycotic infections and aneurysms of the thoracic aorta/ In "Cardiac Valve Allografts" Yankah AC, Yacoub MH, Hetzer R. (eds.) p. 243-51, 1997.
 29. Vogt PR, Turina MI. Cryopreserved aortic homografts for mycotic aneurysms and infected arterial grafts//In "Cardiac Valve Allografts" eds. Yankah AC, Yacoub MH, Hetzer R. p. 226-41, 1997.

Поступила 28/05-2004

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УРОВЕНЬ ПРЕДНАГРУЗКИ И ВАРИАНТЫ ГЕМОДИНАМИКИ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ
КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

Шевченко И.И.

Городская клиническая больница №10 («Электроника»), Воронеж

Резюме

В работе изучены параметры центральной гемодинамики у больных с острым ИМ, осложненным кардиогенным шоком. Контрольная группа — 315 пациентов с острым инфарктом миокарда, отобранные методом случайной выборки. Основная группа — 306 пациентов с кардиогенным шоком (КШ). Уровень преднагрузки миокарда левого желудочка, определяемый по конечному диастолическому объему (КДО), оказался неоднородным. С учетом уровня преднагрузки, пациенты разделены на группы: со сниженной, нормальной, повышенной и резко повышенной преднагрузкой. При КШ значительно возрастает число пациентов с резко повышенным ($\text{КДО} > 200 \text{ см}^3$) уровнем преднагрузки. Определена зависимость между значениями КДО и летальностью пациентов с КШ.

Ключевые слова: кардиогенный шок, центральная гемодинамика, конечный диастолический объем, уровень преднагрузки.

Ведение больных в клиниках неотложной кардиологии предполагает постоянный контроль объемных параметров центральной гемодинамики (ЦГ), что имеет несомненное значение для правильной диагностики и контроля над адекватностью проводимой терапии [1, 3, 7]. Особо значимо определение гемодинамического статуса в случае осложненного течения острого инфаркта миокарда — в частности, при кардиогенном шоке [11]. Проводимые ультразвуковым методом исследования обычно включают определение конечного диастолического (КДО) и конечного систолического объемов (КСО), ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ) [12]. В urgentных ситуациях параметры ЦГ мониторируются при катетеризации правых отделов сердца [1, 7], определяемое при этом давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) приравнивается к конечному диастолическому давлению в левых отделах сердца [3]. В то же время, ряд авторов отмечает тесную корреляцию между конечным диастолическим давлением в левых отделах сердца (КДД) и конечным диастолическим объемом (КДО) левого желудочка сердца [8, 9]. Катетеризация правых отделов сердца, как любая инвазивная процедура, может сопровождаться осложнениями и, кроме того, предусматривает наличие высококлассных специалистов, что зачастую недоступно для большинства учреждений практического здравоохранения. Представляется актуальным новый подход в неинвазивном определении параметров ЦГ, позволяющий улучшить диагностику состояния пациентов в неотложной кардиологии, учесть уровень преднагрузки, а также обеспечить постоянный контроль над адекватностью проводимой терапии.

Материал и методы

Клинические исследования проводились на базе кардиологического отделения городской клинической больницы №10 («Электроника»), работающего круглосуточно в режиме скорой помощи и обслуживающего два крупных района г. Воронежа. В качестве контрольной группы были взяты 315 пациентов с ОИМ, не осложненным кардиогенным шоком. Отбор осуществлялся методом случайной выборки. Группу составили 175 мужчин (55,46%) и 140 женщин (44,54%). Средний возраст мужчин — 62,88 лет, женщин — 70,81 лет, средний возраст во всей группе — 66,42 года. Локализация ОИМ в указанной группе была следующей: трансмуральный передний — 48 пациентов (15,22%), крупноочаговый передний — 82 пациента (26,09%), крупноочаговый передний с распространением на боковые отделы — 29 пациентов (9,24%), мелкоочаговый и интрамуральный передний — 42 пациента (13,33%), трансмуральный и крупноочаговый нижний с распространением на заднебазальные отделы — 74 пациента (23,56%), нижний мелкоочаговый — 18 пациентов (5,67%), субэндокардиальный — 19 (5,98%). Впервые возникший ОИМ у 266 пациентов (84,44%), повторный — у 49 пациентов (15,56%).

Основную группу составили 306 пациентов с кардиогенным шоком, из них 112 мужчин (36,68%), 194 женщины (63,32%), возраст от 42 до 84 лет, средний возраст — 68,58 лет. Первичный ОИМ у 172 пациентов (56,08%), повторный — у 134 (44,01%). Локализация ОИМ следующая: передний трансмуральный и крупноочаговый — 164 пациента (53,72%), нижний трансмуральный и крупноочаговый с распространением на заднебазальные отделы — 53 (17,25%), передний с распространением на заднюю стенку — 44 (14,5%),

нижний с распространением на правый желудочек — 30 (9,8%), циркулярный с распространением на правый желудочек — 14 (4,7%).

Параметры центральной гемодинамики определялись неинвазивно электрокардиографическим компьютерным анализатором «Бианкор» [4,5], позволяющим определять КДО, КСО, УО, ФВ, а также целый ряд необъемных параметров. В контрольной группе параметры определены у 105 пациентов, в основной — у 103 пациентов.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы STATISTICA (Статистический анализ и обработка данных в среде Windows) [2], позволившей провести многофакторный статистический анализ. Учитывая то, что распределение большинства анализируемых переменных оказалось ненормальным, использовали методы непараметрической статистики (медиана, квартили, ранговые критерии Манна-Уитни, Вилкоксона, критерий Колмогорова-Смирнова). С помощью модуля «Анализ длительности жизни» произведена оценка функции выживаемости (25% и 75% квартили, а также медиана выживаемости с построением экспоненциальной модели) [6].

Результаты

КДО в контрольной группе пациентов имел следующие значения: 80-100 см³ — 8 пациентов (7,61%), 101-150 см³ — 43 пациента (40,95%), 151-200 см³ — 39 пациентов (37,14%), больше 200 см³ — 15 пациентов (14,29%) (рис. 1).

Дальнейший анализ параметров центральной гемодинамики, проведенный нами [10], выявил определенную особенность. С учетом значения КДО, отражающего уровень преднагрузки, были выделены следующие гемодинамические варианты в контрольной и основной группах (табл. 1).

Группа пациентов со сниженной преднагрузкой (КДО < 100 см³) оказалась самой малочисленной и в контрольной группе (7,61%), и в основной группе (9,7%); более того, различия в численности этих групп оказались недостоверными ($p > 0,4$). Число пациентов с нормальным уровнем преднагрузки (150 > КДО > 100 см³) в группе с КШ значительно сни-

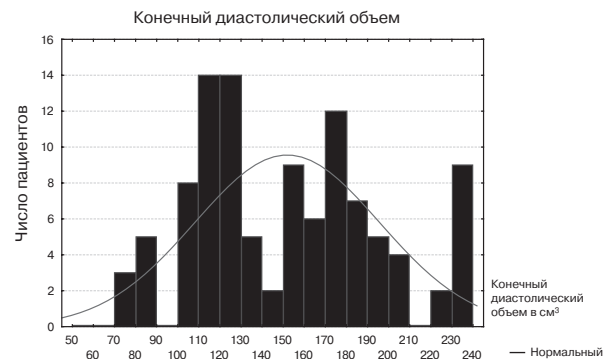


Рис. 1. Распределение пациентов контрольной группы по уровню преднагрузки.

Примечание: на частотной гистограмме можно выделить четыре группы пациентов, отличающихся значением конечного диастолического объема. Линией отмечена колоколообразная кривая нормальности распределения.

зилось по сравнению с контрольной группой (с 40,95% до 18,09%), уровень различий высоко значим ($p < 0,001$). Число пациентов с повышенным уровнем преднагрузки и в контрольной, и в основной группе достоверно не различалось (37,14% и 36,89%, соответственно) ($p > 0,9$). Высоко значимым ($p < 0,001$) был уровень различий в группах с резко повышенной преднагрузкой (14,29% и 34,95%, соответственно). Таким образом, кардиогенный шок ведет к резкому повышению уровня преднагрузки миокарда левого желудочка.

Дополнительные исследования, проведенные с группой пациентов гастроэнтерологического отделения (98 человек) и группой амбулаторных больных кардиологического профиля (102 человека) с использованием ультразвукового метода и электрокардиографического компьютерного анализатора, подтвердили возможность выделения гемодинамических вариантов у всех пациентов (рис. 2).

Следует отметить, что в группах пациентов, не имеющих острой коронарной патологии (первая и вторая группы) отсутствовал резко повышенный уровень преднагрузки, в то же время, наблюдался значительный рост удельного веса варианта с повышенной и резко повышенной преднагрузкой в группе пациентов

Таблица 1

Различия в уровнях преднагрузки в группах пациентов с острым инфарктом миокарда и острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком

Уровень преднагрузки	Значение КДО см ³	Число пациентов в группах		Достоверность различий в группах (p)
		контрольная	основная	
сниженный	<100	8	10	0,5924**
нормальный	100-150	43	19	0,0004*
повышенный	151-200	39	38	0,97**
резко повышенный	>200	15	36	0,0006*

Примечание: * — $p < 0,001$; ** — $p > 0,1$

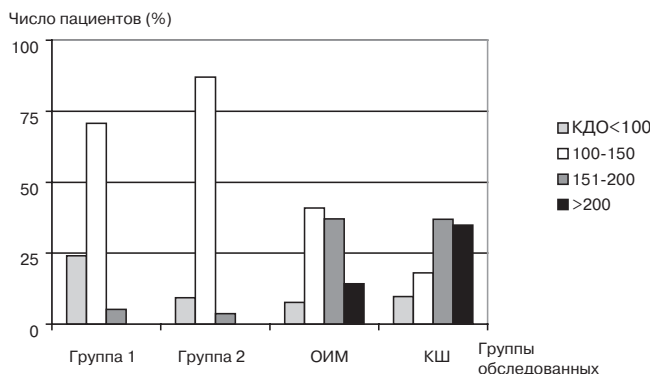


Рис. 2. Гемодинамические варианты у различных групп пациентов:

Примечание: группа 1 - пациенты гастроотделения, обследованные УЗИ-методом; группа 2 - амбулаторные пациенты кардиологического профиля, обследованные электрокардиографическим компьютерным анализатором; ОИМ - контрольная группа; КШ - основная группа.

с ОИМ и, особенно, с КШ, что подтверждается и ультразвуковым методом, и методом трансформации ЭКС.

Обсуждение

С целью учета особенностей течения, лечения и прогноза сочли целесообразным произвести разделение пациентов в обеих группах по типам гемодинамики. Анализ соотношения КДО, КСО, УО, ФВ и МО позволил выделить в контрольной группе пациентов следующие типы гемодинамики: гипокинетический — 60,44%, эукинетический — 29,33%, гиперкинетический — 10,22%. Критерии гипокинетического типа гемодинамики: ФВ менее 60%, УО менее 70 см³, при этом КДО, КСО, МО могут быть снижены, соответствовать норме или быть повышенными. Подобный тип гемодинамики встречается наиболее часто при ОИМ и свидетельствует об обширности острого повреждения и/или выраженности рубцовых изменений в сердечной мышце. Нормальное соотношение КДО, КСО, УО, ФВ и МО свидетельствует о наличии у данного пациента эукинетического типа гемодинамики. Данный тип гемодинамики наблюдался в контрольной группе при первичных мелкоочаговых ОИМ, как правило, протекавших без осложнений или же с незначительными осложнениями, не приведшими к существенному нарушению гемодинамики.

У незначительного числа пациентов в связи с индивидуальными особенностями гемодинамики наблюдался гиперкинетический тип, критериями которого являются: ФВ более 70%; при этом УО может быть как нормальным, так и повышенным или сниженным, а МО нормален или снижен. Гиперкинетический тип гемодинамики, являясь вариантом нормы, исходно является гемодинамическим вариантом со сниженными резервными возможностями, а по-

реждение сердечной мышцы при ОИМ приводит к еще большему увеличению потребности миокарда в кислороде. В результате растет риск расширения зоны повреждения сердечной мышцы и, в конечном счете, ухудшается прогноз [10]. Кроме этих, обусловленных конституциональными особенностями случаев, гиперкинетический тип может быть транзиторной реакцией на выраженный болевой синдром, а также на неадекватное обезболивание.

Взаимоотношения типов и вариантов гемодинамики показывает, что при кардиогенном шоке гипокинетический тип гемодинамики преимущественно сочетается с вариантами с повышенной и резко повышенной преднагрузкой [10]. Анализ достоверности различий параметров центральной гемодинамики в основной и контрольной группе выявил высокий их уровень при всех вариантах гемодинамики, кроме того выявлена определенная зависимость роста КДО, КСО с показателями УО и ФВ (табл. 2).

Увеличение уровня преднагрузки во второй группе на 46,4 см³ (36,55%) сопровождается ростом УО на 11,09 см³ (13,85%), и, в то же время, снижением интегрированного показателя насосной функции миокарда левого желудочка (ФВ) на 10,73%. Дальнейший рост преднагрузки в третьей группе (увеличение КДО на 63,39 см³ — 49,94%) все еще сопровождается ростом ударного объема до 100,28 см³, поэтому ФВ практически остается неизменной — 53,01%. Увеличение КДО до 200 см³ и более в третьей и четвертой группе ведет к снижению УО на 13 см³ (16,24%) и к еще более существенному снижению ФВ — на 34,38%, что свидетельствует о существенном нарушении систолической функции миокарда. Приведенные данные укладываются в закон Франка-Старлинга [8], согласно которому, с ростом преднагрузки происходит рост УО и ФВ, но эта зависимость сохраняется до определенного предела, а затем рост преднагрузки вызывает падение УО и ФВ вследствие истощения компенсаторных возможностей миокарда. В нашем примере увеличение преднагрузки до 200 см³ еще сопровождается ростом УО, однако в случае роста КДО свыше 200 см³ отмечается резкое снижение УО и еще более выраженное снижение ФВ, соответственно, 33,24 см³ и

Таблица 2
Зависимость УО и ФВ от уровня преднагрузки в контрольной группе

Показатель	КДО ср.	КСО ср.	УО ср.	ФВ ср.
1 группа: КДО 100-160	126,93	46,91	80,04	63,52
2 группа: КДО 160-180	173,33	82,23	91,13	52,79
3 группа: КДО 181-200	190,32	90,05	100,28	53,01
4 группа: КДО > 200	229,42	162,37	67,04	29,14

Таблица 3

Зависимость летальности от уровня преднагрузки в группе с кардиогенным шоком

Уровень преднагрузки, КДО	Летальность, час			Летальность, %	Достоверность различий летальности (p)
	медиана	25% квартиль	75% квартиль		
Сниженный	52,3	9,3	71,0	80,0	0,08*
Нормальный	44	25	67	52,6	
Повышенный	20	9,0	64	60,53	0,031**
Резко повышенный	21,6	7,0	72,0	80,56	

Примечание: * - $p < 0,1$; ** - $p < 0,05$; во всех случаях использован односторонний критерий p .

23,87%. Следует отметить, что приведенные данные относятся к пациентам контрольной группы, у которых увеличение преднагрузки происходило постепенно в течение многих лет и было обусловлено remodelированием, связанным с перенесенным ОИМ, артериальной гипертензией.

Сравнительный анализ группы пациентов с кардиогенным шоком и контрольной группы пациентов с острым инфарктом миокарда, неосложненным кардиогенным шоком, проведенный с использованием непараметрических критериев (Mann-Whitney U test; Kolmogorov-Smirnov Test) [2,6] позволяет выявить существенные отличия параметров центральной гемодинамики. В группе пациентов с кардиогенным шоком, по сравнению с контрольной группой, отмечается прирост КДО, в среднем, на 19,7 см³ (12,74%) ($U=848,5$; $p > 0,05$), КСО — на 43,44 см³ (56,17%) ($U=632,0$; $p < 0,05$), ЦВД — на 10,7 см водного столба (133,75%) ($p < 0,05$), в то же время, снижены следующие показатели центральной гемодинамики: УО — на 23,73 см³ (30,59%) ($U=421,5$; $p < 0,001$), ФВ — на 28,69% ($U=454,5$; $p < 0,001$), СИ — на 0,73 л/м² (23,47%) ($p < 0,05$). Значительно более выраженный прирост КСО, который, прежде всего, отражает состояние систолической функции левого желудочка, в основной группе, снижение ударного и минутного объемов и особенно значительное снижение ФВ, свидетельствуют о более существенном влиянии кардиогенного шока именно на систолическую функцию левого желудочка.

Литература

- Алперт Д., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. - М.: Практика, 1994. - 225 с.
- Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: «Филин», 1998. - 592 с.
- Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Т.3. Книга 1. Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Витебск, Белмедкнига, 1998. - 445 с.
- Сафонов М.Ю. Способ определения основных функциональных показателей миогемодинамики левого желудочка сердца. Патент 21074576 Россия, МПК6 А61В5/02, 5/0402. / № 97105501/ 14; -19989.
- Сафонов М.Ю. Электрокардиографическая диагностика функционального состояния центральной гемодинамики. Изд. ВГУ, Воронеж. 1998. - 101 с.
- Стентон Г. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999, 459 с.
- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 1998. - 397 с.
- Физиология человека. Том 3/ Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М.: «Мир», 1986. - 288 с.
- Чазов Е.И. (ред.) Болезни органов кровообращения. - М.: Медицина, 1997. - 832 с.
- Шевченко И.И. Рационализация выбора методов противошоковой терапии при остром инфаркте миокарда: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Воронеж, 2001. - 16 с.
- Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock// Ann. Intern. Med. 1999 Jul 6; 131(1): 47-59.
- Picard M.H., Davidoff R., Sleeper L.A., et al. SHOCK Trial. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock// Circulation. 2003 Jan 21; 107 (2): 279-84.

Abstract

The study is focused on central hemodynamics parameters in 306 patients with acute myocardial infarction (MI), complicated with cardiogenic shock (CS). Control group included 315 randomly selected patients with acute MI, uncomplicated with CS. According to varying pre-load levels, assessed by end-diastolic volume (EDV), all participants were divided into groups: with reduced, normal, increased, or substantially increased pre-load. In CS group, there were significantly more patients with substantially increased EDV (>200 cm³). An association between EDV and lethality was observed in CS patients.

Keywords: cardiogenic shock, central hemodynamics, end-diastolic volume, pre-load level.

Поступила 4/11-2003

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

- в сети Интернет (www.medi.ru)
- заказав бесплатный компакт-диск MEDI.RU CD
- переписав MEDI.RU на жесткий диск компьютера с компакт-диска, который есть у Ваших коллег, или скачав сжатый архив из Интернет

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос

по электронной почте cd@medi.ru

по почте

121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU

по телефону / факсу

(478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

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

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

Запрос может содержать список лиц _____

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Кательницкая Л. И., Джагессар Р. К., Коган Т. Т., Новикова Г. В., Сагакова Г. А.

Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 4 ФПК; МЛПУ ГБСМП №2, Ростов-на-Дону

Резюме

Изучено влияние эндотелиальной дисфункции (ЭД) на развитие острого коронарного синдрома (ОКС) у молодых больных (<50 лет). Обследованы 32 больных (27 мужчин и 5 женщин) с Q- инфарктом миокарда, поступивших в кардиологические отделения ГБСМП №2. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали ультразвуковым неинвазивным методом по реакции плечевой артерии на реактивную гиперемия и при приеме нитратов. Вычисляли прирост диаметра плечевой артерии и прирост скорости кровотока в процентном соотношении во время ЭЗВД и во время ЭНВД. Уровень Эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови определяли методом радиоиммуноферментного анализа. Установлено повышение уровня ЭТ-1 при ОКС и обратная корреляционная связь между уровнем ЭТ-1 и реакцией артерий на реактивную гиперемия. Эндотелиальная дисфункция играет большую роль в развитии ОКС у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, молодой возраст.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в Российской Федерации. В 2000 году смертность от ССЗ составляла 849,4 на 100000 человек. На первом месте в структуре причин смерти от ССЗ стоит ишемическая болезнь сердца (ИБС), и смертность от нее составляет 396,1 на 100000 человек. В Российской Федерации общая заболеваемость ИБС составляла 4890,1 на 100000 человек; острым инфарктом миокарда (ОИМ) — 144,3 на 100000 человек; нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q — 54,3 на 100000 человек [3]. Во всем мире, включая и Россию, наблюдается тенденция к росту числа больных молодого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС), который является одним из вариантов течения (ИБС) [7]. При данном синдроме, который включает в себя инфаркт миокарда (ИМ) без зубца Q, нестабильную стенокардию и ИМ с зубцом Q, прослеживается возрастающая вероятность развития крупноочагового ИМ и внезапной смерти по сравнению со стабильной стенокардией [4]. Из всех больных, перенесших инфаркт миокарда, больше 10 % составляют лица молодого возраста, в основном мужчины (>75 %) [10].

Многие исследователи рассматривают эндотелиальную дисфункцию (ЭД) как ранний этап развития острого коронарного синдрома (ОКС). ЭД является следствием дисбаланса между факторами, обеспечивающими сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферацию и миграцию клеток в сосудистую стенку [12, 14]. Исследования последних лет показали, что функциональное состояние эндотелия сосудов и факторы, продуцируемые эндотелием, вызывающие расслабление и констрикцию сосудов, имеют большое влияние на процессы раннего разви-

тия ИБС [2]. Недостаточно изученными остаются данные о влиянии вазоконстрикторных факторов (в частности, уровня ЭТ-1) на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) артерий и, соответственно, на развитие ОКС и особенности течения данного синдрома у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных с ОКС в возрасте до 50 лет. Из них 32 были госпитализированы в связи с развитием ИМ с Q, 3 больных — ИМ без Q, 5 больных — с нестабильной стенокардией. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. При поступлении оценивались клинические параметры и биохимические показатели крови: в частности, уровень ЭТ-1 в плазме крови, взятой из локтевой вены, определяемый радиоиммуноферментным методом.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали на ультразвуковом аппарате ATL APOGEE 800 PLUS линейным датчиком 7,5 МГц (разрешающая способность 0,01мм), по методике, описанной D. S. Celermajer et al. [8]. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2-5 см дистальнее локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в покое. Скорость кровотока измеряли в фазу систолы. Стимулом, вызывающим ЭЗВД периферических артерий, была реактивная гиперемия при пережатии манжеткой, наложенной проксимальнее места измерения. В течение 5 минут создавалось давление на 50 мм рт.ст. выше систолического АД. Диаметр плечевой артерии и скорость кровотока измеряли через 60 с после снятия манжетки. После восстановления диаметра плечевой артерии, оценивали эндоте-

Таблица 1

Клинические формы ОКС

Клинические формы ОКС	Всего	
	абс.	%
Нестабильная стенокардия	5	12,5
инфаркт миокарда без Q	3	7,5
инфаркт миокарда с Q	32	80,0
Всего	40	100

Примечание: абс. - абсолютное число больных.

лий-независимую вазодилатацию (ЭНВД): через 5 минут после сублингвального приема нитроглицерина в дозе 0,5 мг оценивали диаметр и скорость кровотока плечевой артерии (ПА). Вычисляли прирост диаметра плечевой артерии и прирост скорости кровотока в процентном соотношении во время ЭЗВД и во время ЭНВД. Функция эндотелия считается сохраненной, если прирост диаметра плечевой артерии во время ЭНВД более чем на 10 % отличается от такого же показателя во время ЭЗВД.

Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считаются патологической реакцией. Под дисфункцией эндотелия понимают такое ее состояние, при котором расширение сосуда на реактивную гиперемию достоверно меньше, чем на прием нитратов [6].

Для измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сканировали дистальную часть (10-20 мм) правой сонной артерии в продольном сечении. Измерения проводились трижды в различных сердечных циклах, значения усреднялись.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Excel 8.0» и статистического пакета программы «BIOSTAT». Характеристики выборки обозначены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r) для малых групп.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных с ОКС и контрольной группы представлены в табл. 2. Группы больных и здоровых были однородны по составу и сопоставимы по полу, возрасту, по отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) и индексу массы тела (ИМТ). Обследуемая и контрольная группы отличались по следующим признакам: по отягощенному семейному анамнезу, наличию гипертонической болезни и сахарного диабета, уровню глюкозы натощак, липидограмме. Эти признаки являются

Таблица 2

Клиническая характеристика и биохимические показатели крови у больных с ОКС

Показатели		Обследуемая группа (n=32)	Контрольная группа (n=10)	p
Пол		М - 27 (84,4%)	М - 8 (80%)	p<0,05
		Ж - 5 (16,6%)	Ж - 2 (10%)	
Средний возраст (лет)		43,54±0,96	40,23 ±65	p>0,05
ОТ/ОБ		1,02±0,02	0,96±0.05	p>0,05
ИМТ		36,53±1,21	35,45±1,67	p>0,05
САД (мм рт.ст.)		143,33±8,82	138,23±7,63	p>0,05
ДАД (мм рт.ст.)		86,67±4,71	87,43±4,23	p>0,05
Отяг.семейн.анамнез		23 (71,85%)	2 (20%)	P<0,05
Гипертоническая болезнь		52%	4 (40%)	P<0,05
Сахарный диабет		15,5%	0	P<0,05
Повторный инфаркт		4	0	P<0,05
Курение	% курящих	87%	80%	p>0,05
	Стаж (лет)	22,35±0,80	20,56±1,24	p>0,05
	Кол-во сигарет в день	24,68±0,46	19,45±1.10	p>0,05
Алкоголь		82%	70%	p>0,05
Глюкоза (ммоль/л)		6,48±0,69	4,56±0,03	p<0,05
ОХ (ммоль/л)		5,78±0,34	4,34±0,65	p<0,05
ТГ (ммоль/л)		2,84±0,78	1,87±0,45	p<0,05
ЛПНП (ммоль/л)		3,52±0,30	2,67±0,34	p<0,05
ИА		4,45±0,55	3,65±0,23	p<0,05
ЭТ-1 (пкмоль/л)		9,63±0,20	4,32±0,12	p<0,001

Примечание: ОТ/ОБ - соотношение окружности талии к окружности бедер; ИМТ - индекс массы тела; ЛПНП - уровень липопротеидов низкой плотности; ОХ - общий холестерин; ТГ - уровень триглицеридов; ИА - индекс атерогенности; p - достоверность различия между значениями соответствующего показателя в сравниваемых группах.

факторами риска развития ЭД. В молодом возрасте ОКС наблюдается у мужчин (84,4%) чаще по сравнению с женщинами (16,6%). Средний возраст больных, перенесших ОКС, составил 43,54±0,96 года. Самый молодой больной был 32-летним и самый старший - 50-летним. Абдоминальный тип распределения подкожно-жировой клетчатки выявлен у 60,4% больных (соотношение ОТ/ОБ, в среднем, составило 1,02±0,02). 67,1% больных с ОИМ с Q имели избыточную массу тела и ожирение - среднее значение ИМТ составило 36,53±1,21 кг/м², что достоверно не отличалось от контрольной группы (35,45±1,67 кг/м²).

Отягощенный семейный анамнез, под которым понимали наличие у больного одного или более родственников первой степени родства, страдающих ИБС, либо нарушением мозгового кровообращения, был у 23 больных с Q-ОИМ (71,85%). 52% больных с Q-ОИМ в анамнезе имели артериальную гипертонию и у 15,5% больных был сахарный диабет со средним уровнем глюкозы натощак 6,48±0,69 ммоль/л. Четверо больных поступили с повторным ИМ, один больной - после третьего перенесенного ИМ.

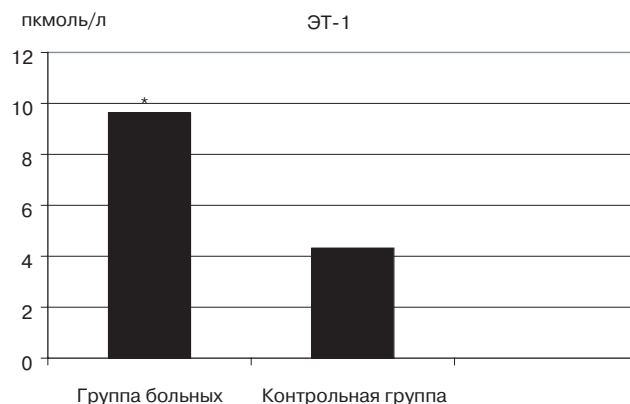


Рис. 1. Сравнительная оценка уровней ЭТ-1.

Примечание: * - обозначает достоверность различия между значениями показателя в сравниваемых группах ($p < 0,001$).

87 % больных с Q-ОИМ курили. Длительность курения составляла $22,35 \pm 0,80$ лет, в среднем они выкуривали по $24,68 \pm 0,46$ сигарет в день. 82% больных принимали алкоголь больше 2-х раз в неделю. Средний уровень общего холестерина (ОХС) и средний уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в группе больных с Q-ОИМ были $5,78 \pm 0,34$ ммоль/л, и $3,52 \pm 0,30$ ммоль/л, соответственно, а значения этих показателей оказались достоверно выше, чем уровень их в контрольной группе ($p < 0,05$). Индекс атерогенности, в среднем, составил $4,45 \pm 0,55$ в обследуемой группе и достоверно отличался от контрольной группы ($p < 0,05$).

Уровень эндотелиального вазоконстриктора эндотелина-1 в плазме крови у больных был повышен ($9,76 \pm 0,20$ пкмоль/л) и достоверно отличался от значений его в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 1.). Это является свидетельством того, что при ОКС происходит резкий выброс эндотелина-1 в результате нарушения функционального состояния эндотелия с повреждением сосудистой стенки при ишемии. Наши результаты совпадают с данными, полученными I. Wiecezorec et al. при исследовании ЭТ-1 у больных с ОКС [17].

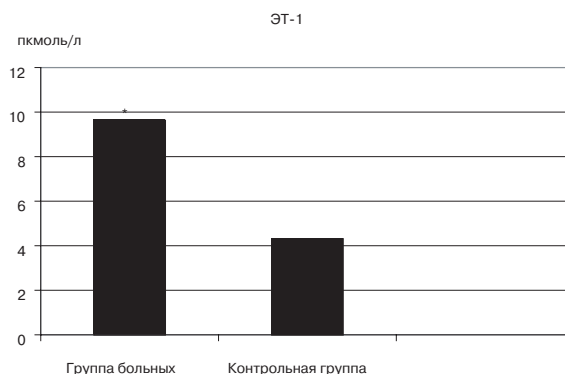


Рис. 2. Сравнительная оценка прироста диаметра плечевой артерии (Δd).

Примечание: * - обозначает достоверность различия между значениями Δd во время ЭЗВД при сравнении больных с Q-ОИМ и контрольной группой ($p < 0,05$); ** - обозначают достоверность различия между значениями Δd в сравниваемых группах во время ЭНЗВД ($p < 0,05$).

Результаты ультразвукового исследования ПА представлены в табл. 3. При оценке эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), в ходе пробы с реактивной гиперемией (РГ), выявлено, что в группе больных с Q-ОИМ прирост диаметра плечевой артерии и прирост скорости кровотока в ней составили $4,04 \pm 1,47\%$ и $30,37 \pm 4,63\%$, соответственно. Эти показатели достоверно отличались от контрольной группы (практически здоровые лица), что свидетельствует о выраженной степени вазоконстрикции у пациентов с ОКС (рис. 2). У 6 (18,8%) больных при проведении данной пробы наблюдалась вазоконстрикторная реакция, которая, по мнению ряда авторов, встречается значительно чаще у молодых по сравнению со старыми больными [9]. Найдена сильная отрицательная обратная связь ($r = -0,68$) между уровнем ЭТ-1 и приростом диаметра плечевой артерий при ЭЗВД. Также отмечена сильная отрицательная обратная связь ($r = -0,72$) между длительностью курения и приростом диаметра ПА при ЭЗВД.

Значения прироста диаметра плечевой артерии и скорости кровотока при оценке эндотелий-независи-

Таблица 3

Ультразвуковые параметры плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и при приеме нитроглицерина (ЭНЗВД)

Показатели	Обследуемая группа (n=32)	Контрольная группа (n=10)	p
Исходный диаметр ПА d (см)	$4,10 \pm 0,12$	$4,23 \pm 0,28$	$p > 0,05$
Исходная скорость кровотока ПА v (м/с)	$0,31 \pm 0,11$	$0,52 \pm 0,02$	$p < 0,05$
Δd при ЭЗВД (%)	$4,04 \pm 1,47$	$16,24 \pm 2,24$	$p < 0,05$
Δd при ЭНЗВД (%)	$16,56 \pm 1,24$	$26,56 \pm 2,78$	$p < 0,05$
Δv при ЭЗВД (%)	$30,37 \pm 4,63$	$59,25 \pm 3,34$	$p < 0,05$
Δv при ЭНЗВД (%)	$47,77 \pm 7,11$	$70,23 \pm 3,45$	$p < 0,05$
ТИМ (мм)	$1,03 \pm 0,05$	$0,72 \pm 0,02$	$p < 0,05$

Примечание: Δd - прирост диаметра плечевой артерии в %; Δv - прирост скорости кровотока в плечевой артерии в %; ЭЗВД- эндотелий-зависимая вазодилатация; ЭНЗВД- эндотелий-независимая вазодилатация; ТИМ – толщина интима-медия; p – достоверность различия между значениями соответствующего показателя в сравниваемых группах.

мой вазодилатации (ЭНЗВД) после приеме нитроглицерина составили $16,56 \pm 1,24\%$ и $47,77 \pm 7,11\%$, соответственно. Уровень данных показателей у больных с Q-ОИМ, по сравнению с контрольной группой, был достоверно меньше ($p < 0,05$). Отмечены достоверные отличия показателей прироста диаметра ПА при ПЗВД, по сравнению со значениями прироста диаметра ПА при приеме нитроглицерина, что свидетельствует о наличии ЭД у больных с ОКС. Прирост скорости кровотока в плечевой артерии при ЭЗВД ($30,37 \pm 4,63\%$) у лиц молодого возраста с ОКС, был достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с таковым при ЭНЗВД ($47,77 \pm 7,11\%$) (рис.3.).

ТИМ у пациентов с ОКС составила $1,03 \pm 0,05$ мм, что статистически достоверно ($p < 0,001$) отличалось от значений ТИМ в группе контроля. Нами определена сильная положительная корреляционная связь между значениями ТИМ и длительностью курения ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Обнаружена также сильная положительная корреляционная связь между значениями ТИМ и уровнем ЛПНП ($r = 0,67$; $p < 0,05$) при умеренной обратной отрицательной корреляционной связи между значениями ТИМ и приростом диаметра плечевой артерии при ПЗВД ($r = -0,38$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Факторы риска развития ИБС вносят существенный вклад в развитие ОКС. Обращает на себя внимание, что 67,1% больных с Q-ОИМ имели избыточную массу тела. Известно, что ожирение связано с метаболическим синдромом и способствует ЭД. Так как 71,2% больных имели отягощенный семейный анамнез, можно сказать, что генетическая предрасположенность играет большую роль в развитии ЭД у лиц молодого возраста с ОКС. Известно, что дислипидемия приводит к окислительному стрессу, способствующему нарастанию ЭД, в результате чего может развиваться ОКС [5]. Доказано, что при гиперхолестеринемии происходит ускорение апоптоза эндотелиоцитов и уменьшается синтез оксида азота в эндотелии [39].

Согласно полученным данным, у больных с ОКС установлено повышение ЭТ-1 и снижение ЭЗВД, по сравнению с таковыми значениями у здоровых людей. Доказано, что ЭТ-1 существенно влияет на тонус коронарных сосудов на местах стеноза [4] и является самым мощным, из известных в настоящее время, констрикторов коронарных сосудов [13]. Нами установлено, что у больных с парадоксальной вазоконстрикцией наблюдаются самые высокие значения ЭТ-1 в плазме крови. Определена сильная корреляционная связь между уровнем ЭТ-1 и ИА ($r = 0,54$; $p < 0,05$), что указывает на значительную роль гиперхолестеринемии в развитии ЭД. Уровень ЭТ-1 в плазме крови после перенесенного ИМ мо-

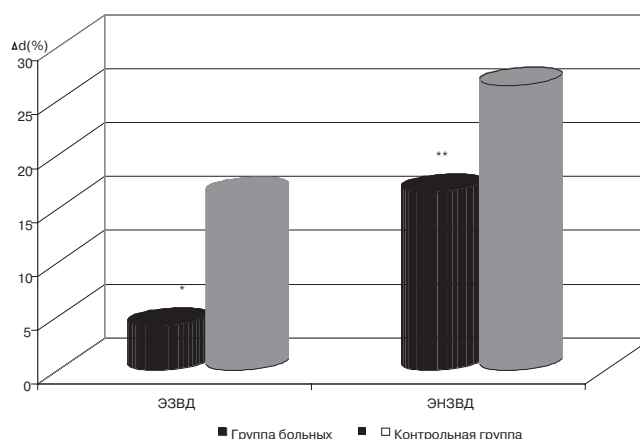


Рис.3. Сравнительная оценка прироста скорости кровотока ПА (Δv).

Примечание: * - обозначает достоверность различия между значениями Δv во время ЭЗВД при сравнении больных с Q-ОИМ и контрольной группой ($p < 0,05$). ** - обозначает достоверность различия между значениями Δv в сравниваемых группах во время ЭНЗВД ($p < 0,05$).

жет служить предиктором исхода этого заболевания.

Повышенный средний уровень ТИМ сонной артерии указывает на раннее развитие процесса атеросклероза у молодых больных с ОКС. При увеличении ТИМ снижается чувствительность как эндотелиоцитов, так и гладкомышечных клеток к напряжению сдвига, и в результате этого может происходить уменьшение ПЗВД у этих больных. Существование таких факторов риска, как повышение уровня ЛПНП, повышение артериального давления и наличие курения, сопровождалось увеличением ТИМ. Некоторые авторы рассматривают курение как фактор, ускоряющий формирование кальцинированных атеросклеротических бляшек [1].

Существует тесная прямая корреляционная связь между коронарным атеросклерозом и вазомоторной реакцией плечевой артерии [15]. Нами установлено более выраженное нарушение ЭЗВД у обследованных больных, что свидетельствует о значительном вкладе ЭД в патогенез ОКС у лиц молодого возраста [17]. Особенностью больных этой группы является большая склонность к парадоксальной вазоконстрикторной реакции. По данным исследователей Института кардиологии Санкт-Петербурга (О.А Беркович, Е.В Шляхто, 2000г.), такие реакции являются неблагоприятными в плане развития фатального инфаркта миокарда. Низкое значение прироста диаметра ПА при РГ свидетельствует о неадекватном расширении ПА на увеличение скорости кровотока, что может быть причиной снижения

доставки кислорода кардиомиоцитам и возникновение ишемии миокарда.

Выводы

1. У лиц молодого возраста с ОКС имеется выраженная эндотелиальная дисфункция, которая проявляется повышением ЭТ-1 и нарушением ЭЗВД.
2. Эндотелиальная дисфункция, по-видимому, яв-

ляется тем ключевым моментом, который приводит к дестабилизации состояния больного и развитию ОКС.

3. Большой "вклад" в развитие ЭД вносят такие факторы риска ИБС, как отягощенный семейный анамнез, гиперхолестеринемия и курение.

4. Увеличение ТИМ общих сонных артерий у молодых больных с ОКС указывает на раннее начало процесса атеросклероза.

Литература

1. Гогин Е. Е. Курение, эндотелий и гипертоническая болезнь// Клин. Мед.-1998.-№76.-С. 10-14.
2. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты// Кардиология.- 2001.-№2.- С 50 — 58.
3. Государственный доклад- состояние здоровья населения Российской Федерации в 2000г// Здоровье населения Российской Федерации.-2002.-№2.- С. 13-20.
4. Грацианский Н. А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения// Кардиология.- 1996.-№ 11.- С. 4- 15.
5. Грацианский Н. А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты// Кардиология.-1998.-№6.-С. 4-6.
6. Затеишиков Д. А., Минушкина Л. О., Кудряшова О. Ю., и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца// Кардиология.- 2000.- № 6.-С. 14- 17.
7. Константинов В. В., Жуковский В. С., Тимофеева Т. Н. и др. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения Москвы за период с 1985 по 1995 г// Тер. архив.- 1997.- №1.- С. 5-9
8. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in young adults// Circulation. — 1993. — P. 2149-2155.
9. Celermajer D. S., Sorensen K. E. Spiegelhalter D. J. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age- related decline in women// J. Am. Coll. Card.- 1994.-№ 24.- P. 471-476.
10. Choudhury L., Marsh J. D. Myocardial infarction in young patients// Am. J. Med. — 1999. — №107.-P. 254-261.
11. Feron O., Dessy C., Moniotte S. et al. Hypercholesterolaemia decreases nitric oxide by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase// J. Clin. Invest. — №103. — P. 897-905.
12. Gibbons G. N. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target// Am. J. Cardiol.- 1997.- №79. — P. 3-8.
13. La M., Reid J. J. Endothelin-1 and the regulation of vascular tone. Review// Clin. Experim. Pharmacology and Physiology. — 1995. — №22.-P. 315-323.
14. Quyyumi A. A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease// Am. J. Med. — 1998.- — №105. — P. 32S-39S.
15. Sorensen K. E., Kristensen I. B., Celermajer D. S. Atherosclerosis is a common finding in the human brachial artery that correlates with coronary and carotid disease// J. Am. Coll. Card. — 1996. — № 27.-Abstract. 383 A.
16. World Health Organization. World Health Statistics Annual. Electronic file. July, 2001 Version. Geneva.
17. Wiecek I., Haynes W. G., Webb D. J., et al. Raised plasma endothelin in unstable angina and non Q- wave myocardial infarction// British Heart Journal.- 1994.- Vol. 72.- P. 436- 441.

Abstract

Endothelial dysfunction (ED) role in pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS) among young patients (under 50) was investigated. Among participants, were 27 men and 5 women with Q-wave myocardial infarction, who were admitted to cardiology departments of City Emergency Care Hospital No. 2. Ten relatively healthy individuals acted as controls. Vasoactive endothelial function was assessed by non-invasive ultrasound method (brachial artery reaction during reactive hyperemia and nitrate tests). Increases in brachial artery diameter and blood flow velocity (per cent) were measured during endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation tests. Plasma levels of endothelin-1 (ET-1) were measured by radioimmunoassay analysis. ET-1 level increase in ACS, and inverse correlation between ET-1 level and arterial reaction to reactive hyperemia were registered. Endothelial dysfunction plays an important role in ACS pathogenesis among young patients.

Keywords: acute coronary syndrome, endothelial dysfunction, endothelin-1, young age.

Поступила 05/04-2003

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Владыцкая О. В., Короба Г. С., Джанашия П. Х., Гучуа М. В., Сукоян Г. В.

Российский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней ФУВ, Москва

Резюме

Показано, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленной ИБС, сахарным диабетом и артериальной гипертонией, в плазме крови активность АПФ под воздействием трехмесячного курса каптоприла, периндоприла и лизиноприла стабильно снижается на 34,3, 38,9 и 45,5%, соответственно, относительно исходных значений. Несмотря на отсутствие существенных различий в степени и стабильности снижения активности АПФ, под воздействием лизиноприла содержание эндотелина-1 снижается на 18,4%, периндоприла — не изменяется, а каптоприла — уменьшается на 11,5%. Одновременно компенсаторно активируется активность сосудистого эндотелиального фактора роста под воздействием лизиноприла на 42,4%, в меньшей степени — под воздействием каптоприла (на 21,6%) и не изменяется под воздействием периндоприла. В основе более выраженного снижения содержания эндотелина-1 и повышения активности эндотелиального фактора роста при отсутствии подгрупповых различий в содержании моноцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, вероятно, лежит более благоприятное действие лизиноприла на продукцию NO-эндотелиоцитами.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелин-1, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Развитие коллатералей — один из важнейших адаптивных механизмов при ИБС, осложнившейся хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Недостаточность перфузии тканей, и, как следствие, гипоксия, компенсаторно индуцируют неоваскуляризацию, повышая доставку кислорода к тканям [3]. Индуцирование образования коллатерального кровотока при активации сосудистого эндотелиального фактора роста при ишемии ранее было продемонстрировано у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [4, 7, 11] и в эксперименте, при стенозе аорты, и в условиях ишемии-реперфузии [9]. Циклические изменения ишемии-реперфузии стимулируют выброс эндотелиального фактора роста, ангиогенез, что должно приводить к повышению толерантности к физической нагрузке [5]. В связи с этим, целью настоящей работы было сравнительное исследование действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) разных поколений на активность сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелина-1 у больных ХСН, обусловленной ИБС в сочетании с артериальной гипертонией и сахарным диабетом, при постоянной активности АПФ в крови.

Материал и методы

В проспективное, открытое исследование были включены 68 больных старше 40 лет (средний возраст — 61 ± 4 г; 42 мужчин и 26 женщин) с ХСН II-IV ФК по NYHA, с фракцией выброса левого желудочка $\leq 45\%$, но более 35% , продолжительностью не менее 3 меся-

цев, обусловленной ИБС, постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с артериальной гипертонией и сахарным диабетом, получавшие постоянно, в продолжение трех месяцев до исследования, ингибитор АПФ, диуретики (табл. 1).

Все пациенты не находились на специальной диете, не подвергались воздействию физической нагрузки и не принимали никаких препаратов, за исключением рекомендуемых по протоколу. Критериями исключения из исследования были: нестабильное клиническое состояние, инфаркт миокарда в предшествующие 2 месяца, нестабильная стенокардия, САД < 100 мм рт.ст., инсульт в предшествующие 3 месяца, острые респираторные заболевания, клинически значимое хроническое обструктивное заболевание легких, тяжелые соматические заболевания и непереносимость ингибиторов АПФ.

В зависимости от получаемого ингибитора, пациенты составили три, равнозначные по демографическим и анамнестическим данным, подгруппы основной группы: I — каптоприл в суточной дозе 50 мг, II — периндоприл 2,0 мг, III — лизиноприл — 5 мг. Исследование утверждено местным этическим комитетом. Забор венозной крови из локтевой вены осуществляли утром, до приема суточной дозы ингибиторов АПФ, в стандартных условиях до назначения и после постоянного приема, в продолжение 3 месяцев. Контрольную группу составили 11 практически здоровых добровольцев (средний возраст — $44,5 \pm 4,6$ лет).

Таблица 1

Клинико-демографические данные больных по группам

Показатель/группа	Общая, n=61	Каптоприл, n=21	Периндоприл, n=19	Лизиноприл, n=21
Возраст	67±6	61±7	62,5±3,6	66±5
Пол, м/ж	38/25	13/8	12/7	14/7
ИБС/длительность, г	61/ 6,5±2,3	21/ 6,1±2,1	19, 6,0±2,0	21, 6,9±2,9
Перенесенный инфаркт миокарда	55 1- 34/2-21	15 1- 9/2-6)	14 1- 8/2-6	16 1- 9/2-7
ХСН, продолжительность, г	2,1±0,4	2,2±0,3	2,0±0,5	2,1±0,4
ФК ХСН по NYHA	2,84±0,22	2,78±0,23	2,92±0,25	2,81±0,14
Артериальная гипертензия, ст	46 1 ст -15, 2 ст. 31	17 1 ст.-6, 2 ст.-11	14 1 ст. – 10 2 ст. – 4	16 1 ст. – 8 2 ст. – 8
Диабет	23	7	6	10
Желчекаменная болезнь	49	17	14	18
Болезни мочевыводящей системы	24	8	7	9
Липидный профиль				
ОХС, ммоль/л	6,56±0,23	6,47±0,21	6,68±0,19	6,61±0,21
Триглицериды, ммоль/л	1,96±0,12	1,92±0,11	1,98±0,09	1,91±0,11

Определение сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелина-1 проводили после предварительного замораживания плазмы сразу после взятия крови при 70°C и хранили при этой температуре до исследования. Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы VEGFELISA kit (Quantikine human VEGF; R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.), эндотелина-1 – тест-системой R&D Systems for Human endothelin-1 Immunoassay (Великобритания), основанной на методе M. Yanagisawa (1988). В тех же образцах активность АПФ определяли с использованием тест-набора Sigma, MI. Погрешность результатов тестов не превышала 5%.

Статистический анализ результатов проводили по программе STAT Soft, в таблицах и графиках приведены средние арифметические и ошибки средних, корреляционный анализ средних проводили с использованием метода наименьших квадратов. Различия принимали за существенные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исходном функциональном классе ХСН $2,8 \pm 0,2$ в плазме крови активность АПФ плазмы до

приема ингибиторов АПФ превышала контрольное значение на 75% (в группе практически здоровых добровольцев последняя равна $8,7 \pm 1,2$ мкмоль Ала-Гл-Гл/мин л). Под воздействием всех трех ингибиторов АПФ наблюдалось стабильное снижение активности АПФ на 34,3, 38,9 и 45,5% в подгруппах, получавших каптоприл, периндоприл и лизиноприл, соответственно, но не достигало нормальных значений (табл. 2). Обращает на себя внимание низкая степень ингибирования АПФ (активность всего в 1,2-1,5 ниже контрольного уровня). При этом следует учитывать доказанное в конце XX века существование локальной (миокардиальной) ренин-ангиотензиновой системы, в которой возможно образование ангиотензина II и без участия циркулирующего в крови ренина и ангиотензиногена. Предполагалось, что при длительном приеме ингибиторов АПФ снижение уровня АПФ в разных слоях сосудистой стенки одинаково и соответствует его снижению в плазме крови.

Оказалось, что, несмотря на отсутствие существенных различий в степени и стабильности снижения активности АПФ (образования ангиотензина II) в плазме крови больных ХСН под воздействием каптоприла, периндоприла и лизиноприла, они по-раз-

Таблица 2

Сравнительное действие ингибиторов АПФ на функцию эндотелия и эндотелиальный фактор роста у больных ИБС, осложненной ХСН II-IV ФК по NYHA

Показатель/группа	Общая, n=61	Каптоприл, n=21		Периндоприл, n=19		Лизиноприл, n=21	
		до	после	до	после	до	после
ЭФР, пг/мл	123±23	134±13	163±11*	128±14	110±11	132±13	188±14*#x
Эндотелин-1, пг/мл	7,6±0,7	7,8±0,6	6,7±0,5	7,4±0,7	7,0±0,5	8,0±0,8	6,1±0,4*#x
Глюкоза	5,6±0,6	5,8±0,7	5,7±0,5	5,65±0,55	5,6±0,5	5,4±0,4	5,1±0,4
Активность АПФ	34,9±2,3	35,0±3,2	23,2±2,4*	34,7±3,0	21,2±2,0*	35,1±2,9	19,2±2,1*
Нейтрофилы	4134±345	4213±461	4721±545	4724±537	4653±354	4434±288	4634±456
Моноциты	476±57	466±69	486±95	462±78	470±59	480±78	461±84
Тромбоциты (103)	127±47	127±46	136±52	147±37	121±35	113±18	126±24

Примечание: активность АПФ определена по скорости расщепления фурилакрилоилфенил Аланилглицинглицина, мкмоль Ала-Гл-Гл/мин л, *-сравнение с до и после лечения, # – с каптоприлом, x- периндоприлом.

ному влияют на синтез эндотелина-1 и сосудистый эндотелиальный фактор роста. При ХСН (ФК-2,8±0,2) содержание вазоконстрикторного фактора эндотелия — эндотелина-1 в плазме крови пациентов повышается на 63%, по сравнению с нормой (2,9±0,4 пкг/мл). После трехмесячного приема лизиноприла содержание эндотелина — 1 достоверно снижается на 18,4%, периндоприла — не изменяется, а каптоприла уменьшается на 11,5%. Одновременно компенсаторно увеличивается активность сосудистого эндотелиального фактора роста под воздействием лизиноприла на 42,4%, в меньшей степени — под воздействием каптоприла (21,6%) и не изменяется под воздействием периндоприла (табл. 2). Увеличение образования сосудистого эндотелиального фактора роста (строго вблизи коронарных артерий, но не капилляров), которое происходит при гипоксии средней тяжести, указывает на компенсаторную активацию процесса ангиогенеза. В настоящее время появились исследования, рассматривающие возможность введения экзогенного сосудистого эндотелиального фактора роста как стимулятора неоваскуляризации [10, 11]. При этом предполагается, что при гипоксии повышается и сродство фактора к рецепторам [6, 9].

Литература

1. Arras M., Green D., Moore MAS., et al. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol.101. - P.40-50.
2. Fong G-H., Rossant J., Gerstenstein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating assembly of vascular endothelium // Nature. - 1995. - Vol. 376. - P.66-70.
3. Fukuda S., Zhu Li., Engelman R.M., Das D.K., Maulik N. ischemic preconditioning triggers myocardial angiogenesis by upregulating vascular endothelial growth factor // Surgical Forum. - 2001. - Vol. LII. - P.65-67.
4. Gaudry M., Bregerie O., Andrieu V., et al. // Intracellular pool of vascular endothelial growth factor in human neutrophils // Blood. - 1997. - Vol. 90. - P.4135-4161.
5. Levy AP., Levy NS., Wegner S., Goldberg M.A. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia // J. Biol. Chem. - 1995. - Vol. 270. - P.13333-13340.
6. Meininger CJ., Schelling ME., Granger HJ. Adenosine and hypoxia stimulate proliferation and migration of endothelial cells // Am. J. Physiol. - 1988. - Vol.255. - P.H554-H562.
7. Mohle R., Green D., Moore MAS., et al. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. - 1998. - Vol.94. - P.663-668.
8. Pueyo M.E., Chen Y.D'Angelo C., Michel J-B. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by cAMP in rat aortic smooth muscle cells // Exp. Cell Res. - 1998. - Vol.238. - P.354-358.
9. Shizukuda Y., Iwamoto T., Mallet R.T., Downey H.F. Hypoxic preconditioning attenuates stunning caused by repeated coronary artery occlusions in dog heart // Circul. Res. - 1993. - Vol.27. - P.559-564.
10. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature (London). - 1988. - Vol.331. - P.411-415.
11. Ziche M., Morbidelli L., Choudhuri R., et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial fibroblast growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 99. - P.2625-2634.

Abstract

In chronic heart failure (CHF), caused by coronary heart disease (CHD), diabetes mellitus and arterial hypertension, plasma ACE activity was reduced from baseline by 34,3%, 38,9%, and 45,5%, during three-month treatment with captopril, perindopril, and lisinopril, respectively. Effect size and stability of ACE activity reduction were similar in all groups. Nevertheless, lisinopril reduced endothelin-1 level by 18,4%, perindopril did not affect it, and captopril decreased it by 11,5%. Compensatory activation of vascular endothelial growth factor reached 42,2% in lisinopril group, 21,6% in captopril group, and did not change in perindopril group. More pronounced endothelin-1 level reduction and endothelial growth factor activity and increase, without parallel changes in monocyte, platelet, and white blood cell counts, could be explained by lisinopril's beneficial effects on endothelial NO production.

Keywords: Chronic heart failure, vascular endothelial growth factor, endothelin-1, ACE inhibitors.

Поступила 11/01-2004

ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРАПИИ И СОЧЕТАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА РЕГРЕССИЮ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Козлова Т.А., Шутков Е.В., *Сафонов В.В. Ермоленко В.М., *Кухтевич А.В.

Российская медицинская академия последипломного образования; *Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Резюме

Обследован 71 больной с АГ, получающие программный амбулаторный гемодиализ. Больные были разделены на 4 группы: I гр. составили 16 больных с АГ I-II ст., которым был назначен периндоприл в дозе 2-4 мг/сут; II гр. — 16 больных с АГ I-II ст. — получали амлодипин 5-10 мг/сут; III гр. — 16 больных с АГ II-III ст. — получали комбинированную терапию периндоприлом и амлодипином; IV гр. — 21 больной, преимущественно с АГ I ст., составляли группу сравнения. При ЭхоКГ исследовании через 6 мес. выявлено, что при применении периндоприла и его сочетания с амлодипином уменьшается ММЛЖ, ИММЛЖ, улучшаются показатели диастолической функции миокарда. Монотерапия амлодипином снижает темп прогрессирования ГЛЖ. У больных без гипотензивной терапии нарастают негативные изменения в структуре миокарда.

Ключевые слова: гемодиализные больные, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, влияние на структуру и функции миокарда, 6-месячное наблюдение.

Летальность среди диализных больных в 40-60% случаев обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями [2, 10]. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии (АГ) независимо от величины АД, служит самостоятельным важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1,4,16]. У больных на гемодиализе с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-6 раз выше, чем у пациентов с нормальными параметрами левых отделов сердца [7,10]. Наряду с коррекцией анемии, контроль за АД способен уменьшить степень ГЛЖ [14,16].

Цель данного рандомизированного проспективного исследования — изучение антигипертензивной эффективности периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина и их влияния на структурно-функциональные изменения в сердце у больных с уремией, находящихся на гемодиализе.

Материалы и методы

Обследованы больные (71 чел.) с АГ 1-3 степени, по классификации ВОЗ, 1999 г., находящиеся на программном амбулаторном гемодиализе. Средний возраст больных составлял $36,5 \pm 12,7$ г. (от 19 до 70 лет), женщин было 32, мужчин — 37.

Причинами ХПН у 61,5% больных был хронический гломерулонефрит, у 15,3% — пиелонефрит, у 3,2% — аномалия развития почек, у 4,5% — поликистоз почек, прочие причины — 15,5%, время пребывания на гемодиализе составило $17,67 \pm 9,48$ мес.

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы по группам; I группу составили 16 больных с АГ I и II степени; им назначали перин-

доприл в дозе 2-4 мг ежедневно. Вторая группа, которая состояла также из 16 больных, получала амлодипин в суточной дозе 5-10 мг (доза подбиралась в течение месяца, в зависимости от АД). Другие гипотензивные препараты были отменены. Комбинированная терапия периндоприлом и амлодипином проводилась в III группе — 16 больным с АГ II и III степени. Группу сравнения (IV группа) составлял 21 больной с АГ, преимущественно I степени, без гипотензивной терапии.

Все больные получали стандартный бикарбонатный гемодиализ 3 раза в неделю, длительностью от 4-4,5 ч; площадь диализной мембраны — 1,3-1,8 м². Доза диализа назначалась индивидуально, чтобы Kt/V был выше 1,2 (расчеты Kt/V осуществлялись по формулам J. Daugirdas [5]). Сухой вес у больных определяли на основании клинических данных (как наименьший вес, переносимый больным без появления симптоматики или гипотонии) [3,5,11].

Для поддержания гемоглобина выше 100 г/л, больные получали индивидуально подобранную дозу искусственного рекомбинантного эритропоэтина (рекормон), а также препараты железа (венофер). Большинство пациентов принимали карбонат Са и витамин Д3 (по показаниям). Наблюдение за больными осуществлялось в течение 6 месяцев.

Всем больным выполнялось ультразвуковое исследование сердца в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении на левом боку, аппаратом ACUSON 128/XP10 (США) по стандартной методике — до начала и через 6 месяцев лечения. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм)

Таблица 1

Динамика эхокардиографических показателей у больных I группы на фоне лечения периндоприлом

Показатель	До лечения	На фоне 6-месячной терапии периндоприлом
САД, мм рт.ст.	145,8 ± 17,3	132,9 ± 15,1
ДАД, мм рт.ст.	98,8 ± 10,9	88,3 ± 13,2*
Пульсовое АД, мм рт.ст.	46,9 ± 9,2	44,5 ± 12,3
ТЗСЛЖ, см	1,24 ± 0,29	1,16 ± 0,2
ТМЖП, см	1,15 ± 0,23	1,10 ± 0,17*
ММЛЖ, г	258,1 ± 103,6	239,1 ± 80,4*
ИММЛЖ, г/м ³	144,2 ± 57,1	133,4 ± 43,7*
ОТС	0,44 ± 0,07	0,41 ± 0,06
ФВ, %	58,5 ± 9,5	61,9 ± 5,9
Диаметр ЛП, см	3,8 ± 0,45	3,9 ± 0,39
Ve, м/с	0,79 ± 0,11	0,87 ± 0,16*
Va, м/с	0,69 ± 0,14	0,69 ± 0,12
Ve/Va	1,17 ± 0,3	1,26 ± 0,4*

Примечание: *различия между показателями групп достоверны при $p < 0,05$.

в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР, мм) и конечный систолический размер (КСР, мм) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП, мм). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу и в диастолу (КДО мл), ударный объем (УО, мл), фракцию выброса (ФВ%). Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ < 50%. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали в режиме импульсной доплерографии по методике L.Hatle, B.Angelsen [15]. Исследование проводилось одним и тем же лицом в одинаковых условиях.

Диастолическую дисфункцию диагностировали по величине пиковых скоростей диастолического наполнения левого желудочка — быстрое и медленное (Е и А) — и их соотношения.

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.[6]: $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + \text{толщина МЖП в конце диастолы} + 3СЛЖ \text{ в конце диастолы})^3 - КДР^3] - 13,6$. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле $BSA = 0,0001471,84(wt^{0,425})h^{0,725}$. Гипертрофию левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 135 и более г/м² у мужчин и 111 г/м² и более у женщин. Относительную толщину стенки (ОТС) рассчитывали по формуле: $ОТС = 2 \text{ Ч } 3СЛЖ / КДР$.

Согласно классификации, предложенной A. Ganaу [9] и дополненной D. Levy [12], нормальной геометрией левого желудочка считали $ОТС < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипе-

Таблица 2

Динамика эхокардиографических показателей у больных II группы на фоне лечения амлодипином

Показатель	До лечения	На фоне 6-месячной терапии амлодипином
САД, мм рт.ст.	156,6 ± 14,9	145,8 ± 12,4*
ДАД, мм рт.ст.	99,5 ± 10,3	92,1 ± 5,8*
Пульсовое АД, мм рт.ст.	57,1 ± 11,9	53,7 ± 12,2
ТЗСЛЖ, см	1,24 ± 0,09	1,23 ± 0,1
ТМЖП, см	1,2 ± 0,12	1,2 ± 0,10
ММЛЖ, г	260,6 ± 62,8	262,4 ± 67,5
ИММЛЖ, г/м ³	144,2 ± 30,5	144,2 ± 28,9
ОТС	0,47 ± 0,03	0,47 ± 0,03
ФВ, %	57,2 ± 11,9	61,3 ± 7,7
Диаметр ЛП, см	3,75 ± 0,55	3,86 ± 0,5
Ve, м/с	0,94 ± 0,14	0,82 ± 0,23
Va, м/с	0,69 ± 0,11	0,67 ± 0,11
Ve/Va	1,36 ± 0,3	1,22 ± 0,4

Примечание: *различия между показателями групп достоверны при $p < 0,05$.

трофию ЛЖ диагностировали при $ОТС > 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую гипертрофию ЛЖ — при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование — при $ОТС > 0,45$ и нормальном ИММЛЖ.

Двое больных выбыли из исследования: мужчина 29 лет, в связи со сменой места жительства, и мужчина 37 лет с неконтролируемой АГ, упорно нарушающий водный, солевой режимы, нерегулярно принимающий предписанные препараты, с медленной прибавкой веса более 5 кг, анемией, декомпенсацией сердечной недостаточности.

Результаты исследования обрабатывались статистически с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows, version 6.0. Данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивалась при помощи парного критерия Вилкоксона; $p < 0,05$. Корреляционные связи определялись методом Спирмена. Анализ показателей в группах проводился при помощи метода Крускала-Уоллиса. Пошаговый регрессионный анализ использовался для определения факторов, значимых для изменений ИММЛЖ и ММЛЖ.

Результаты и обсуждение

В целом, в 4-х группах больных ГЛЖ диагностирована у 71% больных. Наблюдалось значительное преобладание концентрического типа гипертрофии левого желудочка — у 39% больных, концентрическое ремоделирование — у 14,5%, эксцентрический тип выявлен у 17,4%, нормальная эхокардиографическая картина отмечена у 29 % больных.

Таблица 3
Эхокардиографические данные больных III группы на фоне лечения периндоприлом и амлодипином

Показатель	До лечения	На фоне 6 –месячной терапии амлодипином и периндоприлом
САД, мм рт.ст.	162,7 ± 21,3	149,1 ± 11,6
ДАД, мм рт.ст.	104,6±9,0	91,5 ± 8,7*
Пульсовое АД, мм рт.ст.	58,2 ± 17,8	57,6 ± 9,7
ТЗСЛЖ, см.	1,2 ± 0,29	1,16 ± 0,20*
ТМЖП, см.	1,19 ± 0,23	1,17 ± 0,19
ММЛЖ, г	297,3 ± 114,7	276,7 ± 103,5
ИММЛЖ, г/м³	144,2 ± 57,1	133,4 ± 43,7
ОТС	0,45 ± 0,01	0,44 ± 0,06
ФВ, %	60,2 ± 11,9	65,7 ± 9,5
Диаметр ЛП, см.	4,15 ± 0,85	4,15 ± 0,5
Ve, м/с	0,98 ± 0,14	1,28 ± 0,11*
Va, м/с	0,81 ± 0,17	0,77 ± 0,19
Ve/Va	1,05 ± 0,3	1,66 ± 0,4*

Примечание: *различия между показателями групп достоверны при $p < 0,05$.

Исходно ИММЛЖ прямо коррелировал с систолическим АД ($r=0,33$, $p<0,05$).

При лечении периндоприлом обнаружено значимое снижение ИММЛЖ, ММЛЖ, ТМЖП и диастолического АД (табл. 1).

Размеры и объемы ЛЖ (КДР, КСР, КСО, КДО) статистически достоверно не изменились.

Регрессионный анализ между Δ ИММЛЖ, как зависимого фактора, и Δ САД, Δ ДАД и пульсового АД показал отсутствие статистически значимого их влияния на регресс ГЛЖ. Следует отметить и благоприятное влияние периндоприла на диастолическую функцию миокарда, о чем свидетельствует достоверное увеличение Ve и соотношения Ve/Va.

Результаты лечения больных II группы, получавших амлодипин, представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, при лечении амлодипином достоверно изменилось только систолическое и диастолическое АД, в то время как другие гемодинамические показатели остались без существенной динамики. Геометрия ЛЖ также не претерпела существенных изменений.

Результаты влияния комбинированной терапии (амлодипином и периндоприлом (группа III) на АД и морфологию ЛЖ представлены в табл.3.

В группе больных, получавших комбинированную терапию, произошло достоверное снижение ММЛЖ, ИММЛЖ, диастолического АД, ТЗС ЛЖ, улучшились показатели диастолической функции левого желудочка. При проведении множественного сравнения средних в группах больных, получавших только периндоприл и сочетанную терапию, не было выявлено достоверных различий в изменении ИММЛЖ, ММЛЖ и АД.

При сравнении степени влияния используемых гипотензивных препаратов на Δ АД, Δ ММЛЖ, Δ ИММЛЖ оказалось, что наиболее выраженные изменения произошли при сочетанной терапии периндоприлом и амлодипином; несколько меньше изменились эти показатели при монотерапии периндоприлом (табл. 4).

Данные исследования больных в IV группе – группе сравнения – показали нарастание негативных процессов в геометрии ЛЖ и ухудшение гемодинамических параметров (табл. 5).

У больных группы сравнения увеличились КДО,

Таблица 5
Динамика эхокардиографических показателей больных на гемодиализе без антигипертензивной терапии

Показатель	Исходно	Через 6 мес (n=21)
САД, мм рт.ст.	145,7 ± 17,2	145,0 ± 19,4
ДАД, мм рт.ст.	94,5±11,8	98,1 ± 13,9*
Пульсовое АД, мм рт.ст.	50,7 ± 10,8	53,6 ± 10,7
ТЗСЛЖ, см	1,28 ± 0,26	1,34 ± 0,29*
ТМЖП, см	1,20 ± 0,5	1,28 ± 0,25*
КДР, см	5,2 ± 0,44	5,47±0,53
КСР, см	3,23±0,56	3,64±0,84
КДО, см	131,0±25,5	147,6±34,9*
КСО, см	43,8±17,3	60,3±18,2*
ММЛЖ, г	271,7 ± 97,1	313,2 ± 121,2*
ИММЛЖ, г/м³	144,2 ± 48,7	166,1 ± 61,6*
ОТС	0,49 ± 0,08	0,49 ± 0,01
ФВ, %	58,5 ± 11,3	54,4 ± 13,6
Диаметр ЛП, см	3,9 ± 0,5	4,1 ± 0,6
Ve, м/с	0,86 ± 0,18	0,84 ± 0,22
Va, м/с	0,70 ± 0,16	0,74 ± 0,19
Ve/Va	1,22±0,3	1,14 ± 0,4

Примечание: *различия между показателями групп достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 4
Влияние гипотензивных препаратов на степень изменения АД, ММЛЖ, ИММЛЖ

Препарат	Δ САД мм рт.ст.	Δ ДАД мм рт.ст.	Δ ММЛЖ, г	Δ ИММЛЖ, г/м³
Амлодипин	-10,8±5,6	-7,4±3,6	+1,8±0,3	0±0,2
Периндоприл	-12,9±4,5	-10,5±4,7	-19,0±6,1*	-8,8±2,3*
Периндоприли амлодипин	-13,8±3,4	-13,1±5,6	-20,6±7,2*	-10,6±3,4*

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с амлодипином.

КСО, ЗСЛЖ, ТМЖП, ИММЛЖ, ММЛЖ, повысилось диастолическое АД.

Пошаговый регрессионный анализ не выявил значимых факторов (Δ гемоглобина, Δ АД, Δ возраста, Δ длительности ГД), влияющих на регресс ГЛЖ и диастолическую функцию ЛЖ. Наиболее выраженные изменения в геометрии миокарда произошли под влиянием периндоприла, что свидетельствует о специфических механизмах воздействия этого препарата, как представителя группы ингибиторов АПФ [13]. В частности, известно, что подавление РААС приводит к уменьшению гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток периферических сосудов, происходит коррекция структурных повреждений (фиброза и склероза) кардиомиоцитов [1, 4].

Литература

- Беленков Ю.Н., Марев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. 2000г.
- Волгина Г.В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000; том 2; №1-2: стр.25-32.
- Земченков А.Ю. Адекватность гемодиализа. Классический подход // Нефрология и диализ. 2001; том 3; №1: стр 4-20.
- Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года // Кардиология. 2003; том 12, стр 4-14.
- Daugirdas J.T. Estimation of equilibrated Kt/V using the unequilibrated post dialysis BUN// Sem. Dial. 1995; 8: PP. 283-284.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method// Circulation. 1977; Vol.55: pp.613-618.
- Ernesto Paoletti, Paolo Cassottana, Diego Bellino et al. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE Inhibitors// Am. J. Kidney Diseases. 2002; Vol.40; № 4: pp.728-736.
- Foley R. N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Hypoalbuminemia, cardiac mortality and morbidity in end-stage renal disease// J.A. Soc. Nephron 1996; № 7: 728-736.
- Ganau A., Saba P.G., Roman M.J. et al. Angiotensin II induces left ventricular concentric remodelling in normotensive subjects// J. Hypertens. 1995; 13: PP.1818-1822.
- Herzog C.A. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome// Nephrol. Dial. Transplant. 2002; Vol.17; No1: pp.7-10.
- Jaeger J.Q., Mehta R.L. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An overview// J. Am. Soc. Nephrol. 1998; 10(2):98-104.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study// N. Engl. J. Med. 1990; 322: PP.1561-1566.
- London G.M. Benefits from ACE inhibition in patients with renal failure. A Satellite Symposium held during the ESC (European Society of Cardiology) Congress 2002. Stockholm (Green Zone). Messe Berlin.
- Milagros Fernandez Lucas, Carlos Quereda, Jose Luis Teruel, et al. Effect of Hypertension Before Beginning Dialysis on Survival of Hemodialysis Patients// Am. J. Kidney Diseases. 2003, Vol 41; № 4 (april): 814-821.
- Hatle L., Angelsen B. Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical principles and clinical application. Philadelphia. 1985, pp.74-253.
- 2003 European Society of Hypertension—European Society of cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension. Guidelines Committee// J. Hypertens. 2003; 21: pp.1011-1053.

Abstract

Seventy-one arterial hypertension (AH) patients on programmed, ambulatory hemodialysis were divided into four groups: 16 patients with Stage I-II AH (Group I), receiving perindopril (2-4 mg/d); 16 patients with Stage I-II AH, receiving amlodipine (5-10 mg/d); 16 patients with Stage II-III AH, receiving a combination of perindopril and amlodipine (Group III); and 21 patients, mostly with Stage I AH (Group IV, controls). Echocardiography, performed 6 months later, demonstrated that perindopril alone and in combination with amlodipine decreased left ventricular myocardial mass, left ventricular myocardial mass index, and improved diastolic myocardial function. Amlodipine as monotherapy prevented progression of left ventricular hypertrophy. Progression of negative dynamics in myocardial structure was observed in patients not receiving hypotensive therapy.

Keywords: hemodialysis patients, ACE inhibitors, effect on myocardial structure and function, 6-month follow-up.

Выводы

- Периндоприл и амлодипин в равной степени снижают АД.
- Длительная монотерапия периндоприлом (в течение 6 мес.) оказывает положительное влияние на геометрию левого желудочка, уменьшает ИММЛЖ, ММЛЖ, а также улучшает диастолическую функцию миокарда.
- Амлодипин не оказывает существенного влияния на геометрию левого желудочка, в то же время снижает темпы прогрессирования гипертрофии миокарда.
- У больных с АГ, не получающих гипотензивной терапии, в процессе пребывания на гемодиализе нарастают негативные изменения в структуре миокарда, что проявляется увеличением ИММЛЖ, ММЛЖ, КДО, КСО.

Поступила 23/12-2003

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Стародубова А.В., Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Царева О.Н., Петрова Е.В.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Во многих эпидемиологических и клинических исследованиях показано, что повышенная жесткость /или пониженная растяжимость/ сосудистой стенки является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС) [2, 3, 4, 5]. Жесткость артериальной стенки может оцениваться различными методами: ультразвуковым доплерографическим, осциллометрическим, с помощью магнитно-резонансной томографии [1].

В последнее время для оценки жесткости артериальной стенки широко используется определение скорости пульсовой волны (СПВ). Неинвазивный характер, простота выполнения, точность и легкость воспроизведения этого метода послужили причиной его внедрения в терапевтическую практику и использования в научных исследованиях. Существует много доказательств наличия сильной связи между СПВ и другими факторами риска ССЗ — такими, как возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение и др. [6].

Показано, что СПВ в крупных артериях является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с АГ [4,5], а также у больных с терминальными стадиями заболеваний почек [7], у больных на гемодиализе и у людей старше 70 лет [8]. Несколько работ посвящено оценке жесткости артериальной стенки с помощью определения скорости пульсовой волны у больных, имеющих висцеральный тип ожирения и у женщин в постменопаузе [9, 10].

Учитывая, что, по данным Фрамингемского исследования, ожирение является независимым фактором риска ССЗ, особенно у женщин, а также в связи с тем, что в постменопаузальном периоде у женщин чаще возникает метаболический синдром, ассоциированный с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [11], изучение характеристик сосудистой стенки (жесткости) у данного контингента пациентов представляет особый интерес.

В связи с этим, нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение влияния ожирения и избыточной массы тела у женщин в постменопаузальном периоде на каротидно-феморальную скорость пульсовой волны.

Материалы и методы

Обследовано 60 женщин в возрасте от 47 до 58 лет. Средний возраст составил 53,3 года. Все обследуемые

находились в «раннем» постменопаузальном периоде (срок от последней менструации до момента обследования — от 1 до 5 лет, в среднем — 3,1 года). В исследование не включались женщины, имеющие сахарный диабет, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, стенокардию напряжения III и IV функционального класса, тяжелую сопутствующую патологию. У всех женщин проводилось общее клиническое обследование, сбор анамнеза, в том числе — гинекологического. Ретроспективно оценивалась динамика прироста массы тела с 18 лет до момента обследования.

Измерялась каротидно-феморальная СПВ с помощью доплерографического метода. Сигналы записывались последовательно от левой общей сонной артерии (ОСА) и от левой бедренной артерии (БА) при одновременной регистрации ЭКГ. Производилась запись как минимум 10 последовательных комплексов. Скорость пульсовой волны — определялась по формуле $V=D/t$, где D соответствует расстоянию, пройденному пульсовой волной; $D=D_2-D_1$, где D_1 — расстояние от места записи сигнала ОСА до яремной вырезки, D_2 — от яремной вырезки до места записи сигнала БА, а t — время, за которое фронт волны доходит от одной точки до другой. Время определялось по формуле $t=t_2-t_1$, где t_1 — время от зубца R ЭКГ до начала систолической фазы волны (потока) на уровне ОСА, t_2 — на уровне БА. Ультразвуковое доплерографическое обследование и дуплексное сканирование выполнялось на аппарате Sonoline Omnia (Siemens, Германия) широкополосным датчиком с частотой 7,5-10,5 МГц.

Также измеряли массу тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и соотношение ОТ и ОБ (ОТ/ОБ). Для диагностики ожирения применялась классификация ожирения по ИМТ. Избыточная масса тела определялась как ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², ожирение — как ИМТ ≥ 30 кг/м² (ВОЗ, 1997). Абдоминальное ожирение определялось как ОТ/ОБ $> 0,85$ и ИМТ > 30 кг/м² или ОТ > 88 см, в соответствии с критериями диагностики метаболического синдрома (ВОЗ, 1999) и Национальной Образовательной Программы по Холестерину, США (NCEP, 2002) [12].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ STATISTICA. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический метод Манна-Уитни, для сравнения трех групп — непараметрические

методы сравнения независимых групп (метод Краскела-Уоллиса и критерий Данна). Анализ связи двух признаков исследовался непараметрическим методом Спирмена. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на три группы. В первую группу были включены женщины с нормальной массой тела (14 человек), во вторую — с избыточной массой тела (18 человек), в третью — с ожирением (28 человек). Группы были сопоставимы по возрасту и уровню АД. По мере увеличения ИМТ, наблюдалась тенденция к повышению СПВ (рис. 1).

Были обнаружены достоверные отличия СПВ у женщин с ожирением ($10,96 \pm 2,95$ м/с) по сравнению с пациентками с нормальной массой тела ($8,57 \pm 1,89$ м/с) ($p < 0,05$). Следует отметить, что при сравнении СПВ у женщин с нормальной и избыточной массой тела ($9,63 \pm 2,20$ м/с), а также у женщин с ожирением и с избыточной массой тела, достоверных различий обнаружено не было, хотя тенденция к увеличению данного показателя прослеживалась отчетливо.

При более детальном анализе показателей СПВ у женщин в постменопаузе в зависимости от массы тела, было обнаружено, что, хотя при сравнении пар групп, отличающихся по массе тела, во всех случаях были обнаружены достоверные отличия, наиболее существенно отличались по СПВ пациенты с ИМТ < 30 кг/м² и ≥ 30 кг/м² (табл. 1).

Таким образом, можно говорить о том, что наиболее значимые сдвиги в жесткости сосудистой стенки в

Таблица 1
Показатели скорости пульсовой волны
в зависимости от ИМТ

ИМТ (кг/м ²)	Число наблюдений	Среднее (м/с)	Стандартное отклонение	$p < 0,05$
< 25	14	8,57	1,89	0,022
≥ 25	46	10,39	2,73	
< 27	23	8,87	2,01	0,017
≥ 27	37	10,54	2,82	
< 30	32	9,18	2,12	0,005
≥ 30	28	10,96	2,95	

постменопаузальном периоде наблюдаются при явном ожирении (ИМТ > 30 кг/м²), которое является компонентом метаболического синдрома.

Как известно, для диагностики метаболического синдрома обязательно определение типа ожирения, т.к. именно абдоминальный тип ожирения (АО) является наиболее неблагоприятным в отношении риска ССЗ и ССС. В связи с этим, на следующем этапе нашего исследования был проведен анализ результатов определения СПВ в группах с наличием абдоминального ожирения и без него. Для выявления женщин с абдоминальным ожирением использовались критерии диагностики АО при метаболическом синдроме. Наличие абдоминального ожирения определялось по ОТ > 80 см (критерии диагностики метаболического синдрома Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP), США [12], а также по ИМТ > 30 кг/м² и по соотношению ОТ/ОБ $> 0,85$ (ВОЗ, 1999).

Оказалось, что именно наличие абдоминального ожирения у женщин в постменопаузальном периоде оказывает существенное влияние на показатели СПВ (табл. 2). Прежде всего, было обнаружено, что даже без учета массы тела у пациенток при ОТ > 88 см имеется достоверное увеличение СПВ (I группа). Аналогичные данные были получены при сравнении пациенток с ОТ/ОБ более 0,85 и менее 0,85 (II группа). Если учитывать и массу тела, и строго придерживаться критериев абдоминального ожирения при метаболическом синдроме (NCEP), то значения СПВ также существенно отличаются (III группа). Причем, даже при наличии только повышенного соотношения ОТ/ОБ, независимо от наличия ожирения — ОТ/ОБ $> 0,85$, скорость пульсовой волны оказалась выше, чем при наличии неабдоминального типа ожирения (ИМТ > 30 и ОТ/ОБ $< 0,85$) (IV группа). И, наконец, при сравнении критериев диагностики АО при метаболическом синдроме NCEP и ВОЗ (V группа) скорость пульсовой волны была достоверно выше при использовании критериев ВОЗ (ИМТ > 30 кг/м² и ОТ/ОБ $> 0,85$).

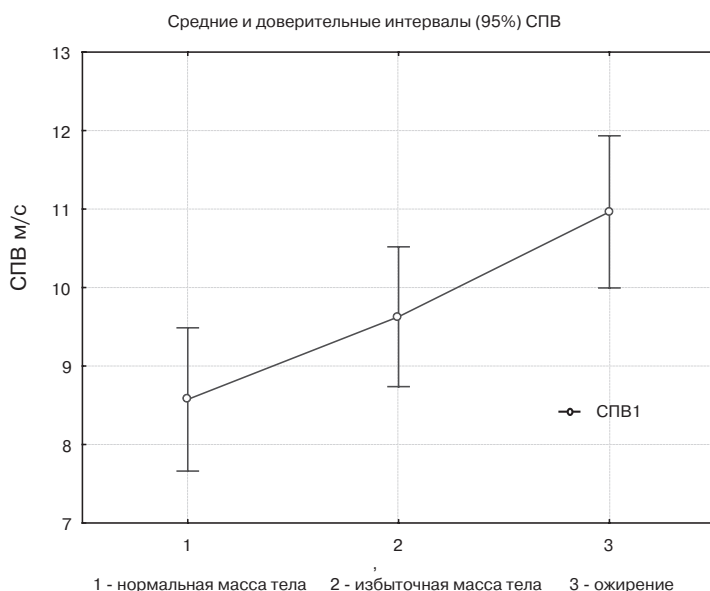


Рис. 1. Скорость пульсовой волны у групп женщин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Таблица 2

Скорость пульсовой волны у женщин в зависимости от наличия абдоминального ожирения

Группа	Данные антропометрии	Число наблюдений	Среднее (м /с)	Стандартное отклонение	p
I	ОТ > 88 см	31	10,89	2,4	0,01
	ОТ < 88 см	29	8,95	2,8	
II	ОТ/ОБ > 0,85	26	11,87	3,2	0,0005
	ОТ/ОБ < 0,85	34	9,24	1,88	
III	ОТ/ОБ > 0,85 ИМТ > 30	14	12,24	3,05	0,007
	ОТ/ОБ < 0,85 ИМТ > 30	14	9,55	2,12	
IV	ОТ/ОБ < 0,85 ИМТ > 30	14	9,55	2,12	0,005
	ОТ/ОБ > 0,85	26	11,87	3,2	
V	ИМТ > 30 кг/м ² и ОТ/ОБ > 0,85	14	12,24	3,05	0,003
	ОТ > 88 см	31	9,66	2,25	

Наши данные подтверждают результаты исследований некоторых авторов, полученные при обследовании пожилых пациентов, о том, что любые измерения, касающиеся оценки ожирения, обнаруживают связь с показателем СПВ, но наибольшее значение имеет абдоминальный тип ожирения [13]. Даже у пациентов без ожирения центральное распределение жировой ткани ассоциировано с более высокой СПВ.

Некоторые исследователи считают, что связь между АО и СПВ, отражающей жесткость сосудистой стенки, опосредована через инсулинорезистентность. Возможно, это связано с тем, что инсулин стимулирует симпатическую нервную систему, что приводит к учащению ЧСС и повышению АД, способствующих изменению характеристик артериальной стенки [13]. В связи с этим, мы провели сравнительный анализ СПВ у пациенток с артериальной гипертензией (АГ) и без нее.

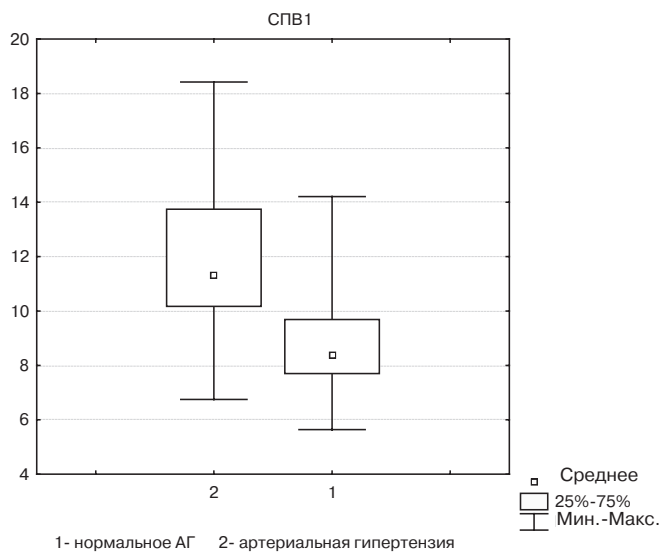


Рис. 2. Скорость пульсовой волны у женщин с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

На наш взгляд, наибольший интерес представляет анализ данных в группе пациенток с наличием ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Мы обнаружили, что у пациенток в постменопаузальном периоде с ожирением и АГ СПВ ($11,67 \pm 2,84$ м/с) была достоверно выше, чем у пациенток с ожирением, но без АГ ($10,89 \pm 2,37$ м/с) ($p=0,01$) (рис. 2).

Нас также заинтересовал вопрос о том, какой из этих двух факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки — ожирение или АГ — оказывают большее влияние на показатели СПВ у женщин в постменопаузальном периоде. С этой целью мы решили сравнить СПВ в двух группах женщин в постменопаузальном периоде: с ожирением без АГ (10 человек) и с АГ без ожирения (13 человек). Эти группы были сопоставимы по возрасту, т.е. было исключено влияние наиболее важного фактора, определяющего величину СПВ. Оказалось, что СПВ в этих группах достоверно не отличалась (среднее 8,98 и 9,82, стандартное отклонение — 2,37 и 2,67, $p=0,28$). На наш взгляд, это позволяет сделать предположение о том, что и АГ, и ожирение, независимо друг от друга, оказывают сопоставимое влияние на СПВ у данной категории пациентов. Эти данные представляют интерес, т.к. могут дополнить наши знания о факторах, влияющих на жесткость сосудистой стенки, поскольку влияние ожирения на СПВ столь же значимое, как и влияние гипертонии, до настоящего времени не доказано.

Учитывая, что и АГ, и АО в сочетании с триглицеридемией, пониженным уровнем липопротеидов высокой плотности и повышенным уровнем глюкозы натощак являются критериями диагностики метаболического синдрома (МС), мы решили оценить СПВ в группах, различающихся по наличию или отсутствию МС. При сравнении СПВ у женщин, имеющих три и более критериев МС (что соответствует полному МС по критериям NCEP) ($n=20$; $11,8 \pm 2,3$ м/с) с женщинами,

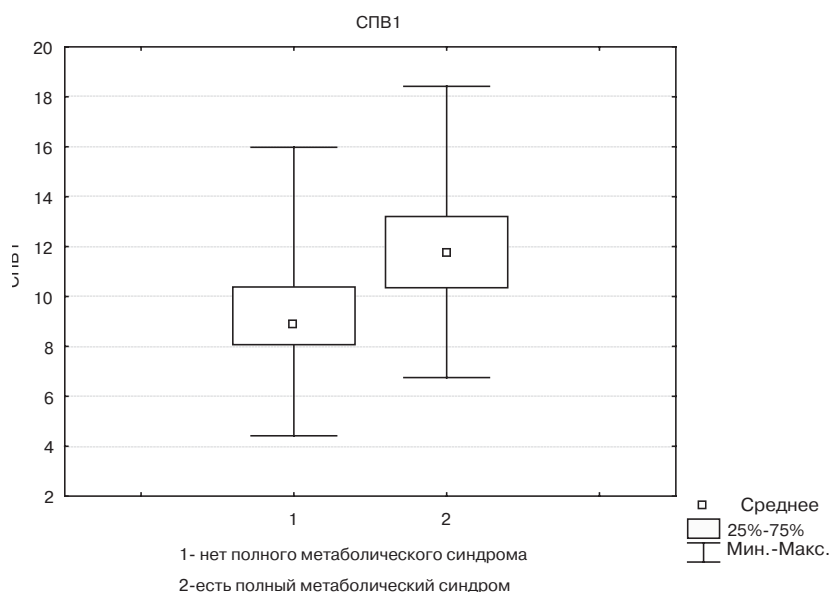


Рис. 3. Скорость пульсовой волны в зависимости от наличия метаболического синдрома.

имеющими менее трех критериев МС ($n=40$; $9,4 \pm 2,9$ м/с), было обнаружено, что СПВ в группе женщин с полным МС была достоверно выше, чем в другой группе ($p = 0,0007$) (рис. 3).

Еще одним параметром, связанным с массой тела, является показатель прироста массы тела с 18 лет до момента обследования. По мнению ряда авторов, его можно рассматривать как фактор риска ССЗ и ССС у женщин. По результатам исследования Nurses Health Study, предиктором особенно высокого риска ССЗ у женщин является прирост массы тела после 18 лет более 20 кг. В связи с этим, мы также решили сравнить показатели СПВ в группах, отличающихся по приросту массы тела с 18 лет. Было обнаружено, что СПВ в группе с приростом массы тела более 20 кг ($n=26$; $10,9 \pm 3,0$ м/с) была достоверно выше, чем в группе женщин с приростом массы тела меньше 20 кг ($n=34$; $9,3 \pm 2,1$ м/с) ($p=0,017$). Эти данные являются новыми.

На завершающем этапе исследования был проведен корреляционный анализ (по методу Спирмена)

каротидно-фemorальной СПВ и показателей, связанных с распределением жировой ткани (табл. 3).

По нашим данным, слабая положительная корреляционная связь у женщин в постменопаузальном периоде наблюдается между СПВ и ОБ. Умеренная положительная корреляция наблюдается между каротидно-фemorальной скоростью пульсовой волны и массой тела, ИМТ, ОТ и ОБ, отношением ОТ/ОБ, а также с приростом массы тела после восемнадцати лет, что подтверждает нашу гипотезу о наличии связи между ожирением/избыточной массой тела и повышенной каротидно-фemorальной СПВ у женщин в постменопаузальном периоде. Наиболее тесная корреляционная связь отмечается между СПВ и ОТ, СПВ и соотношением ОТ/ОБ.

Выводы

1. Определение СПВ у женщин в постменопаузе позволяет оценить выраженность жесткости сосудистой стенки и, вероятно, может использоваться для прогнозирования ССЗ у этой группы больных.
2. Наличие ожирения, особенно абдоминального типа, у женщин в постменопаузальном периоде приводит к повышению каротидно-фemorальной СПВ и, соответственно, к повышению жесткости стенок артерий эластического типа.
3. У женщин в постменопаузальном периоде на показатели СПВ существенное влияние оказывают возраст, наличие АГ, величина окружности талии, отношения ОТ/ОБ, индекса массы тела, значительный прирост массы тела после 18 лет и наличие полного метаболического синдрома (по критериям NCEP).
4. Наиболее высокие показатели СПВ у женщин в постменопаузальном периоде выявляются при абдоминальном ожирении, диагностированном по критериям ВОЗ для диагностики МС, и при полном метаболическом синдроме.

Таблица 3

Корреляция каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны с различными показателями (по методу Спирмена)

Показатель	Число анализируемых пар признаков	Коэффициент корреляции, r	p<0,05
Индекс массы тела	60	0,30	0,0055
Масса тела	60	0,26	0,017
Окружность талии	60	0,38	0,0003
Окружность бедер	60	0,25	0,024
ОТ/ОБ	60	0,38	0,0005
Увеличение массы тела после 18 лет	60	0,31	0,005

Литература

1. Остроумова О.Д., Мартынов А.И., Мамаев А.И. и др. О растяжимости периферических артерий при эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: влияние терапии индапамидом ретард//Кардиология 2001; 10: 45-48.
2. Laurent S, Katsahian S, Fassot S. Arterial stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension//Stroke 2003 May; 34 (5): 1203-6.
3. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Impact of arterial stiffness on survival in end-stage renal failure// Circulation 2001;103: 987-992.
4. Boutouyric P, Tropeano A, Asmar R. Arterial stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients// Hypertension 2002; 39:10.
5. Guerin AP, Boutouyric P, Asmar R. Arterial stiffness is an independent predictor of all-case cardiovascular mortality in hypertensive patients//Hypertension 2001; 37:1236.
6. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. Elsevier; 1999., p. 190.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. Stiffness on survival in end-stage renal disease// Circulation 1999;99:243439.
8. Meaume S, Benetos A, Henry O, Aortic pulse wave is an independent predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age//Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001;21:2046.
9. Maldonado J, Aguas Lopes F, Barbosa A. et al. Circadian blood pressure profile, variability and arterial distensibility in post-menopausal women// Am. J. Hypertens. 1998;11:95 A.
10. Staessen JA, van der Heijden, Spekk JJ, Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study//J. Hum. Hypertens. 2001, 15(8):511-8.
11. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC., Is there a menopausal metabolic syndrome? //Gynecol. Endocrinol. 1997 Oct; 11(5):341-55.
12. The Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)//Circulation. 2002; 106: 3143-3421.
13. Sutton-Tyrrel K, Newman A, Simonsick EM. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults//Hypertension. 2001; 38:429.
14. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al: Weight, weight change and coronary heart disease in women// JAMA. 273 : 461, 1995.

Поступила 18/06-2004

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

cardio.medi.ru Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения!

Соглашение об использовании

Кардиологические программы компаний

Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca

SCHWARZ PHARMA

RANBAXY

Журналы и сайты

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антипрокоагулянтного эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81мг) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина. [The 28th International Stroke Conference Abstract P291.](#)

Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.

Стеволовые клетки: новые клеточные технологии в медицине В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)

В декабрьском номере журнала [Circulation 2002;106:3143-3421](#) опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)

В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA. 2002;288:2981-2997] были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)

Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго... Основные материалы на русском языке [здесь...](#)

[В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.](#)

Сердечно-сосудистые средства

Ингибиторы АПФ

[Капотен](#)

[Коверекс](#)

[Моэкс](#)

[Моноприл](#)

[Тензиомин](#)

[Эналаприл](#)

[Берлиприл S](#)

[Инворил](#)

[Корприл](#)

[Эналаприл-акри](#)

Антагонисты рецепторов ангиотензина

[Атакан](#)

[Теветен](#)

Бета-адренблокаторы

[Акрилдиол](#)

[Анаприлин](#)

[Атенолол-акри](#)

[Вискен](#)

[Коргард](#)

[Небидет ретард](#)

[Обзидан](#)

[Сандонорм](#)

[метопролол](#)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА
В СОСУДИСТОМ ЭНДОТЕЛИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ***Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.*

Российская медицинская академия постдипломного образования МЗ РФ, Москва

Резюме

У 30 больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии, в течение 16 недель оценивалась клиничко-гемодинамическая и противоишемическая эффективность нового кардиоселективного β -блокатора третьего поколения небиволола (Небилета) с NO-модулирующей активностью, а также его метаболические эффекты в отношении углеводного и липидного обменов в дозах 2,5-5-10 мг/сут. По результатам исследования, через 16 недель монотерапии небивололом на фоне увеличения базальной секреции NO отмечались достоверные гипотензивный и противоишемический эффекты препарата. Наблюдалось уменьшение уровня гликемии и атерогенных свойств сыворотки крови. Терапия небивололом оказала достоверный органопротективный эффект. На ее фоне отмечалось улучшение состояния сосудов глазного дна, уменьшение уровня микроальбуминурии, произошло улучшение показателей кардиодинамики — уменьшились индекс массы миокарда и толщина задней стенки левого желудочка, у 80% пациентов отмечено улучшение диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: небиволол, сахарный диабет 2 типа, оксид азота.

Сахарный диабет (СД) в последние годы приобретает все большее медико-социальное значение во всем мире, что объясняется непрерывным увеличением числа больных этим, самым распространенным, эндокринологическим заболеванием [1]. Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80% больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий значительно увеличивает процент преждевременной инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании MRFIT было показано, что повышение АД ассоциируется с 2-3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами без диабета. По данным другого исследования сообщается, что от 35 до 75% сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных СД могут быть связаны с АГ [2]. Следовательно, коррекция артериального давления (АД) является первостепенной задачей в лечении больных СД.

Основные цели гипотензивной терапии у больных СД 2 типа условно можно разделить на две группы — краткосрочные и долгосрочные. К краткосрочным целям относится достижение оптимального гипотензивного контроля — целевого уровня снижения АД, которое, согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999), для больных СД составляет ниже 130/80 мм рт. ст., а при сопутствующей хронической почечной не-

достаточности — не более 125/75 мм рт. ст. Долгосрочными целями являются предотвращение развития или замедление прогрессирования тяжелых сосудистых осложнений СД (диабетической нефропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых осложнений).

В последние годы, при изучении патогенеза ангиопатий при СД и АГ, инициирующую роль в нарушении тонуса и развитии последующих атеросклеротических изменений сосудов принадлежит дисфункции эндотелия, а именно — дефициту эндотелий-зависимого вазорелаксирующего фактора (оксида азота). Оксид азота (NO), вследствие своих ауто- и паракринных функций, является универсальным ангиопротектором, который регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [3-6]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адренергические стимулы [7, 8]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование нео-

интимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [9]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [10]. Наконец, NO влияет на активность эндогенных защитных систем — простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства HSP70.

Таким образом, лечение данной группы больных должно быть направлено не только на адекватное снижение АД, но и, по возможности, на коррекцию дисфункции эндотелия (ангиопротекцию), с целью профилактического и терапевтического воздействия на отдаленные сосудистые осложнения СД.

Целью нашего исследования было оценить клинические, гемодинамические и метаболические эффекты длительного (16 недель) применения нового кардиоселективного β -блокатора третьего поколения небиволола (Небилет) с NO-модулирующей активностью у больных СД 2 типа с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Исследование являлось открытым, последовательным с титрованием дозы. В исследовании участвовали 30 пациентов (мужчин и женщин) в возрасте старше 40 лет с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 200/110 мм рт. ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Общая характеристика группы.

Под наблюдением находилось 30 пациентов (5 мужчин и 25 женщин) в возрасте $62,97 \pm 7,58$ года с сахарным диабетом 2 типа длительностью $9,27 \pm 8,31$ года и артериальной гипертензией II стадии длительностью $16,57 \pm 10,76$ года. Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела ИМТ $35,53 \pm 5,42$ кг/м². Ожирение I степени было диагностировано у 20% (6) больных — ИМТ $26,8 \pm 2,37$ кг/м², II степени — у 74% (22) больных — ИМТ $32,4 \pm 2,36$ кг/м², III степени — у 6% (2) больных — ИМТ $45 \pm 8,85$ кг/м²; Объем талии (ОТ) $104 \pm 33,77$ см; ОТ/ОБ: у женщин — $0,87 \pm 0,1$, у мужчин — $0,97 \pm 0,25$, что говорит о преобладании абдоминального типа ожирения у отобранной группы больных.

Показатели углеводного обмена в группе включенных в исследование пациентов свидетельствовали об отсутствии удовлетворительной компенсации сахарного диабета. Уровень гликемии натощак составил $7,4 \pm 1,59$ ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — $9,27 \pm 1,69\%$. Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы ПССП корректировались на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Показатели артериального давления соответствовали умеренной форме артериальной гипертензии. Средний уровень систолического АД (сАД офисного) составлял $171 \pm 2,27$ мм рт.ст., диастолического АД (дАД офисного) — $95,83 \pm 0,9$ мм рт.ст. У больных имела место гиперхолестеринемия — исходный уровень холестерина (ОХ) составлял $5,62 \pm 0,24$ ммоль/л, гипертриглицеридемия — $2,78 \pm 0,27$ ммоль/л. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) соответствовал нижней границе нормы $0,9 \pm 0,04$ ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — $3,56 \pm 0,23$ ммоль/л и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП) — $1,21 \pm 0,05$ ммоль/л.

24 пациента (80% больных) имели сопутствующую ИБС: стенокардию напряжения I функционального класса — 2 человека (6%), II функционального класса — 22 (74%).

По стратификации сердечно-сосудистого риска отобранные в исследование пациенты характеризовались высокой (20% больных) и очень высокой (80% больных) степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Дизайн исследования:

Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок — «обучение в школе контроля диабета».

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменялись гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали небиволол (Небилет, фирма «Берлин Хеми — Менарини Фарма ГмбХ», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут. при необходимости (до достижения целевого гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 недель.

На контрольных визитах (1 раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр больных с определением АД, ЧСС, веса, объема талии и бедер, уровня гликемии натощак, фиксировались возмож-

ные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Индивидуальную переносимость препарата оценивали по результатам опроса больного о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость препарата расценивали как хорошую при отсутствии побочных эффектов, как удовлетворительную — при возникновении преходящих побочных эффектов, не требовавших отмены препарата, как неудовлетворительную — при появлении побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.

Гипотензивная и противоишемическая эффективность проводимой терапии изучалась на основании данных суточного мониторирования ЭКГ (по методу Холтера) и АД (аппарат Кардиотехника-4000АД — ИНКАРТ, Санкт-Петербург). За эпизоды ишемии миокарда принимались периоды депрессии сегмента ST по ишемическому типу (снижение на 0,1 мВ и более, длительностью не менее 1 минуты). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24-26 часов [12]. Анализировали следующие показатели: средние дневные (д) и ночные (н) значения систолического и диастолического артериального давления, их вариабельность (стандартное отклонение от средней величины), суточный индекс САД и ДАД (разница между средним дневным АД и средним ночным АД, отнесенная к среднему дневному АД и выраженная в процентах), индекс времени дневной и ночной систолической и диастолической гипертензии (процент измерения АД, превышающих 140/90 мм рт. ст. в период бодрствования и 120/80 мм рт. ст. в период сна). Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20 % измерений. Использовали следующие критерии антигипертензивной эффективности: “очень хорошая” — снижение среднего АД (АД_{ср}) более чем на 15% от исходного; “хорошая” — при снижении более чем на 10%, но менее 15%; “удовлетворительная” — менее чем на 10%, но более чем на 5%; “малоэффективная” — снижение АД_{ср} менее чем на 5%.

В зависимости от величины суточного индекса выделяли следующие группы больных: *dippers* (СИ составляет 10-22%), *non-dippers* (СИ менее 10%), *over-dippers* (СИ более 22%), *night-peakers* (СИ имеет отрицательное значение).

Верхними границами нормы вариабельности считали САД_д — 15,7 мм рт. ст., ДАД_д — 13,1 мм рт. ст., САД_н — 15 мм рт. ст., ДАД_н — 12,7 мм рт. ст. Вариабельность считали повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений.

Всем больным осуществлялась оценка влияния проводимой терапии на состояние органов-мишеней. С этой целью выполнялась прямая и обратная оф-

тальмоскопия при расширенном зрачке. Определяли уровень микроальбуминурии (МАУ) как среднее 3 измерений в течение 2 недель (при условии положительного анализа как минимум в 2-х измерениях). Для диагностики МАУ использовали тест-полоски “Микраль-тест” (фирмы “ROCH”) для полуколичественного определения альбумина в моче. Влияние проводимой терапии на структуру левого желудочка (ЛЖ) и состояние внутрисердечной гемодинамики изучали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с доплеровским анализом трансмитрального кровотока на аппарате “Aspen” (Acuson, USA). Определяли следующие морфометрические параметры ЛЖ: конечные диастолический и систолический объемы, ударный объем, толщину задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП ЛЖ, мм) в диастолу. Массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г) определяли методом дисков. Индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²) рассчитывали по формуле: ИММ ЛЖ = ММ ЛЖ / S, где S — площадь поверхности тела (г/м²) [13]. О ГЛЖ судили по критерию ИММ ЛЖ > 134 г/м². Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по соотношению трансмитральных потоков E/A, где E — максимальная скорость раннего диастолического потока, A — максимальная скорость потока предсердной систолы. Диастолическое наполнение считали нормальным при значениях E/A > 1; значение диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации соответствовало E/A < 1; по рестриктивному типу — E/A > 2.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе «Diatat» фирмы «Bio — Rad» (США).

Липиды крови [общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП] определялись прямым методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ - ЛПВП - ЛПОНП. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле Климова Н.А.: ИА = ОХ - ЛПВП / ЛПВП. Риск ИБС рассчитывали по соотношениям ОХ/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА рассчитывали в нмоль на мг белка (метод Лоури).

О базальном уровне оксида азота судили по суммарному содержанию стабильных метаболитов NO — нитритов и нитратов в плазме. Концентрацию нитритов и нитратов определяли спектрофотометрическим методом с использованием реакции Грисса после стандартной, 4-х дневной подготовки пациента.

Таблица 1

**Усредненные показатели артериального давления по данным суточного мониторирования
на фоне терапии небивололом (n=30)**

Показатели АД	Результаты		Разность средних величин	Вероятность ошибки (p)
	до лечения	после		
Дневные:				
САД среднее (мм рт.ст.)	158 ±12,96	134,6 ± 9,7	23.4	< 0,001*
ДАД среднее (мм рт.ст.)	95,83 ± 4,89	86,1 ± 4,6	9,73	< 0,001*
Пульсовое АД (мм рт.ст.)	62,17 ± 8,93	48,5 ± 7,15	13,67	< 0,001*
Вариабельность САД (%)	19,52 ± 8,46	16,71 ± 6,06	2,81	> 0,05
Вариабельность ДАД (%)	10,77 ± 5,55	9,75 ± 5,35	1,02	> 0,05
Индекс времени САД (%)	82,4 ± 10,3	63 ± 7,1	19,4	< 0,001*
Индекс времени ДАД (%)	67,5 ± 7,7	48,9 ± 10,2	18,6	< 0,001*
Ночные:				
САД среднее (мм рт.ст.)	146 ± 8,35	124,8±5,71	21,2	< 0,001*
ДАД среднее (мм рт.ст.)	87,5 ± 6,86	78,6 ± 7,3	8,9	< 0,001*
Пульсовое АД (мм рт.ст.)	58,5 ± 7,61	46,2 ± 6,51	12,3	< 0,001*
Вариабельность САД (%)	16,58 ± 7,21	11,12 ± 5,65	5,46	< 0,001*
Вариабельность ДАД (%)	8,26 ± 6,45	7,4 ± 4,89	0,86	> 0,05
Индекс времени САД (%)	79,3 ± 6,1	52,7 ± 8,3	26,6	< 0,001*
Индекс времени ДАД (%)	89,1 ± 8,8	71,4 ± 6,9	17,7	< 0,001*

Примечание: * – статистически достоверные изменения.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный критерий Стьюдента. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 30 пациентов, начавших лечение небивололом, полный курс (16 недель) прошли 28 (94%) пациентов. Двое (6%) больных прекратили лечение досрочно (в среднем, через $4,5 \pm 0,5$ недель); 1 – вследствие развития аллергической реакции в виде кожной сыпи, 1 – по семейным обстоятельствам. В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов к лечению. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись. В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии.

Гипотензивная и противоишемическая эффективность терапии.

Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) представлены в табл. 1.

Согласно результатам СМАД, исходный средний уровень артериального давления у отобранной группы больных соответствовал 2 степени артериальной гипертензии.

Отмечалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений, как пульсовое АД и вариабельность сАД в дневные и ночные часы.

В зависимости от величины суточного индекса, были выделены следующие группы больных: *dippers*

– 7 человек (СИ составляет 10-22%), *non-dippers* – 17 человек (СИ менее 10%), *over-dippers* – 3 пациента (СИ более 22%), *night-peakers* – 3 человека (СИ имеет отрицательное значение). Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Через 16 недель терапии у 24 (80%) включенных в исследование больных отмечался «очень хороший» гипотензивный эффект препарата, у 4 (14%) пациентов – «хороший». Средний уровень сАД (офисного) составил $134,75 \pm 8,56$ мм рт.ст. ($\Delta 37,25$; $p < 0,001$), дАД (офисного) – $79,82 \pm 4,89$ мм рт.ст. ($\Delta 16,01$; $p < 0,001$). У 7% (2 больных) гипотензивный эффект препарата проявился на дозе 2,5 мг, у 66% (20 больных) – на дозе 5 мг, у 27% (8 больных) потребовалось увеличение дозы препарата до 10 мг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии препарата в средних терапевтических дозах.

По данным СМАД, у исследуемой группы пациентов произошла нормализация средних величин сАД и дАД в дневное и ночное время. Достижение целевых цифр давления наблюдалось у 24 (80%) человек. У 15 больных (64%) целевые цифры АД были достигнуты уже на 8-9 неделе терапии. Важно отметить высокую гипотензивную эффективность препарата как в отношении систолического, так и в отношении диастолического АД, вследствие сочетания β -блокирующих и прямых вазодилатирующих свойств препарата.

Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением (табл. 1), которая является предиктором раннего развития ИБС [12].

Также отмечалось достоверное уменьшение вариабельности САД в ночные часы, показатель которой стал соответствовать норме — $11,12 \pm 5,65$, ($\Delta 5,46$; $p < 0,001$). В настоящее время высокую вариабельность АД рассматривают как независимый фактор риска поражения органов — мишеней, определяющий неблагоприятный прогноз заболевания. Существует сильная положительная корреляционная связь вариабельности АД с массой миокарда ЛЖ, аномальной геометрией ЛЖ, уровнем креатинина сыворотки, тяжестью ретинопатии.

На фоне терапии нормализовались показатели пульсового давления в дневные ($48,5 \pm 7,15$ мм рт.ст.; $\Delta 13,67$; $p < 0,001$) и ночные часы ($46,2 \pm 6,51$ мм рт.ст.; $\Delta 12,3$; $p < 0,001$). Повышение пульсового АД связано с увеличением жесткости магистральных артерий и является независимым маркером сердечно-сосудистой смертности [16].

Терапия небивололом благоприятно повлияла и на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных с СД 2 типа ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохранным суточным ритмом. Увеличилось число пациентов в группе *dippers* — количество больных с нормальной величиной суточного индекса стало составлять 12 человек, уменьшилось число пациентов в группе с преимущественно ночным повышением АД (*night-peakers*, 2 человека), не было зафиксировано ни одного случая чрезмерного снижения АД (*over-dippers*), количество пациентов в группе *non-dippers* стало составлять 14 человек.

Согласно данным исходного суточного мониторинга ЭКГ, безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 14 пациентов (47% от общего числа лиц, прошедших курс терапии небивололом). В среднем, количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки составило $4,43 \pm 0,5$ с выраженностью $0,179 \pm 0,01$ мВ, средней суммарной длительностью $20 \pm 2,95$ минут. Через 16 недель терапии небивололом отмечался достоверный противоишемический эффект препарата. Безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 4 пациентов (у 13% больных при изначальном значении этого показателя 47%). Достоверно уменьшилось среднее количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки, которое составило $3,25 \pm 0,18$ ($\Delta 1,18$; $p < 0,05$) и их суммарная длительность — $11,33 \pm 2,9$ минут ($\Delta 15,82$; $p < 0,001$) (рис. 1). Наблюдалось физиологическое уменьшение ЧСС — $62 \pm 4,79$ уд/мин.

Результаты многочисленных исследований по изучению применения высокоселективных β -блокаторов, как средств вторичной профилактики повторных инфарктов миокарда и постинфарктной стенокардии, показали снижение смертности на 25% и на

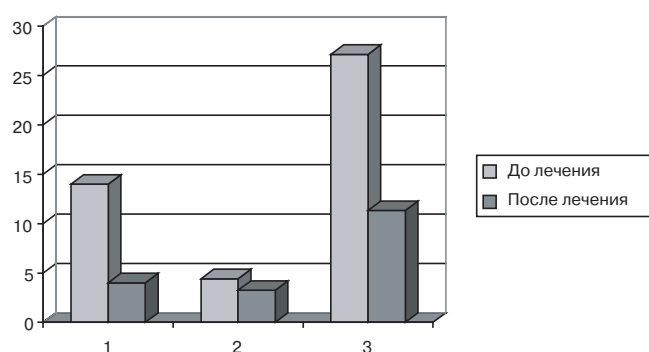


Рис. 1. Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне 16 недель терапии небивололом.

Обозначения: 1 — количество пациентов с эпизодами безболевой ишемии миокарда; 2 — количество эпизодов депрессии сегмента ST; 3 — суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST (минуты).

29% — снижение случаев повторных инфарктов миокарда. Причем, у больных СД 2 типа отмечено почти в 3 раза большее снижение смертности по сравнению с больными без диабета (37% и 13%, соответственно) в результате приема селективных β -блокаторов [3]. Высокая противоишемическая эффективность небиволола, по-видимому, связана, помимо β -блокирующих свойств, с его дополнительным вазодилатирующим действием вследствие модуляции синтеза NO эндотелием сосудов.

NO-модулирующий и антиоксидантный эффекты терапии.

Все пациенты, участвующие в исследовании, исходно имели высокую активность ПОЛ, о чем свидетельствовал уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме, показатель которого составил $0,78077 \pm 0,2$ нмоль/мг белка, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял $11,83 \pm 5$ МкМ, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

К концу терапии отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободно — радикального окисления липидов — уровень МДА в плазме составил $0,32468 \pm 0,13$ нмоль/мг белка ($\Delta 0,46$; $p < 0,001$), рис 2.

Отмечалось достоверное увеличение уровня нитритов плазмы — $17,63 \pm 4,97$ МкМ ($\Delta 5,8$; $p < 0,001$), рис. 3.

Следует особо отметить важную роль увеличения секреции NO в уменьшении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. Нарушение NO-продуцирующей способности эндотелия тесно коррелирует с развитием ангиопатий и, прежде всего, процессом атерогенеза. Недостаточная продукция NO эндотелием приводит не только к сниженной релаксации сосудов и их спазму, но и к повы-

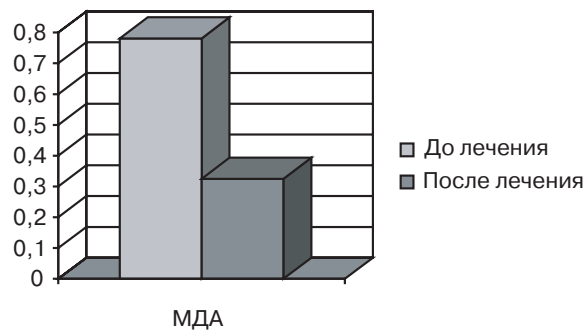


Рис. 2. Динамика уровня МДА на фоне 16 недель терапии небивололом.

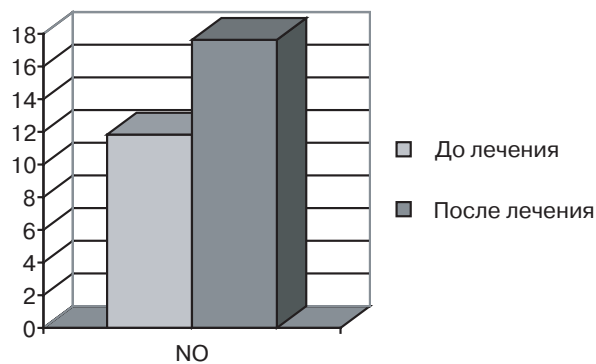


Рис. 3. Динамика изменения уровня оксида азота (NO) на фоне 16 недель терапии небивололом.

шенной проницаемости сосудов для белков и липопротеинов, к ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток, к беспрепятственной экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и повышенному тромбообразованию. Все эти процессы приводят как к повреждению микрососудистого русла с формированием органной патологии, так и к ускоренному формированию атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах.

Помимо этого, компенсация дефицита NO привела к глобальной защите организма от повреждающего действия свободных радикалов. Это связано со способностью NO индуцировать синтез антиоксидантных ферментов, предупреждать активацию NFκB, а также индуцировать и стабилизировать эндогенный ингибитор фактора NFκB — IκB-β [3-5].

Влияние терапии небивололом на состояние органов-мишеней.

Согласно данным прямой и обратной офтальмоскопии, у 20 больных (66%) была диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия (по ходу сосудов ретинальные кровоизлияния, по периферии — микроаневризмы, над fovea скопления твердых и мягких экссудатов, локальный отек сетчатки); у 3 больных (10%) — пролиферативная диабетическая ретинопатия (выраженная геморрагическая активность: микроаневризмы, ретинальные, преретиналь-

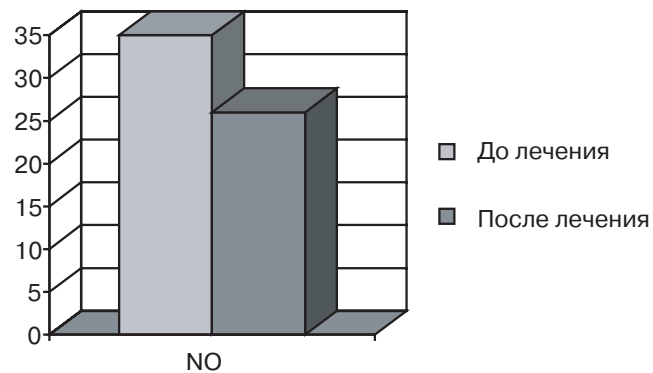


Рис. 4. Динамика изменения уровня микроальбуминурии на фоне 16 недель терапии небивололом.

ные и субретинальные кровоизлияния, множественные твердые экссудаты, неоваскуляризация диска зрительного нерва). У 22 больных (73%) была выявлена гипертоническая ангиопатия (соотношение сосудов 2:1, вены умеренно полнокровны и извиты, артерии незначительно сужены); у 8 больных (27%) — гипертонический ангиосклероз (вены полнокровны, артерии сужены и уплотнены, Salus I/II). Через 4 месяца терапии при осмотре глазного дна отмечалась клинически значимая положительная динамика у 5 больных с непролиферативной диабетической ретинопатией: уменьшилось количество кровоизлияний, уменьшился отек макулярной области.

У 8 больных (27%), включенных в исследование, была выявлена микроальбуминурия — $35 \pm 7,33$ мг/л, что соответствует 3 стадии диабетической нефропатии по классификации Mogensen С.Е. Через 16 недель терапии небивололом произошло достоверное уменьшение микроальбуминурии — $26 \pm 1,36$ мг/л ($\Delta 9$; $p < 0,001$), рис 4.

По данным ЭхоКГ, умеренная гипертрофия миокарда была выявлена у 26 (87%) больных. У данной группы больных толщина ЗС ЛЖ составила $1,34 \pm 0,17$ см, МЖП — $1,36 \pm 0,2$ см, масса миокарда — $272,38 \pm 70,66$ г, ИММ ЛЖ — $135,2 \pm 8,39$. Выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у 4 (13%) больных, включенных в исследование. Задняя стенка (ЗС) ЛЖ составила $1,55 \pm 0,09$ см, МЖП — $1,45 \pm 0,12$ см, масса миокарда — $305,3 \pm 46,12$ г, ИММ ЛЖ — $229 \pm 7,14$. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ — является независимый фактором риска негативного прогноза сердечно-сосудистых осложнений [14]. Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ГЛЖ, по данным эхокардиографии, увеличен в 2-6 раз, по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Увеличение индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) на 50 г/м² сопровождается нарастанием риска развития ишеми-

ческой болезни сердца (ИБС) на 50%. Относительный риск смерти при увеличении ММ ЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины ЗС ЛЖ на 0,1 см — в 7 раз [15].

У 100% больных, участвующих в исследовании, были выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ по I типу, соотношение Е/А составило $0,79 \pm 0,23$.

Именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца и толерантность к физическим нагрузкам. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных артериальной гипертензией является наиболее ранним маркером миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки ЛЖ и развитие сердечной недостаточности. КДО, КСО, УО соответствовали норме. Фракция выброса (ФВ) была удовлетворительной.

К концу 16 недель терапии в среднем по группе достоверно уменьшились: размер ЗС ЛЖ — $1,26 \pm 0,15$ ($\Delta 0,11$; $p < 0,02$), масса миокарда ЛЖ — $240,93 \pm 56,72$ г ($\Delta 35,84$; $p < 0,05$) и ИММ ЛЖ — $128,76 \pm 9,2$ ($\Delta 17,9$; $p < 0,05$). У 40% (12 больных) наблюдалась нормализация диастолической функции ЛЖ (Е/А стало составлять $1,19 \pm 0,24$) и у 40% (12 больных) она улучшилась (Е/А составило $0,87 \pm 0,06$). Полученные данные свидетельствуют об улучшении структурно — функционального состояния кардиомиоцитарного и интерстициального компонентов миокарда и значительном снижении риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений.

Метаболические эффекты терапии

На фоне терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак — $6,56 \pm 0,21$ ммоль/л ($\Delta 0,84$; $p < 0,05$), что привело к статистически достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина $7,39 \pm 0,29$ % ($\Delta 1,88$; $p < 0,001$). Значение этих показателей приблизилось к целевому уровню (рис. 5).

Также наблюдалось улучшение показателей липидного обмена. Достоверно повысился холестерин ЛПВП — $1,34 \pm 0,46$ ммоль/л ($\Delta 0,44$; $p < 0,001$). Нормализовался уровень ЛПНП — $2,99 \pm 1,63$ ммоль/л ($\Delta 0,57$; $p > 0,05$), рис. 6. Следует особо отметить, что наблюдаемые в ходе нашего исследования изменения липидного обмена повлекли за собой достоверное уменьшение индекса атерогенности и уменьшение рисков ИБС: ИА составил $3,25 \pm 1,22$ ($\Delta 2,19$; $p < 0,001$); риск ИБС (ХС/ЛПВП) — $4,25 \pm 1,22$ ($\Delta 2,19$; $p < 0,001$); риск ИБС (ЛПНП/ЛПВП) — $2,14 \pm 0,96$ ($\Delta 1,69$; $p < 0,001$). Данные показатели стали соответствовать норме, что особенно важно для больных СД 2 типа и АГ, характеризующихся высокой и очень высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений.

На протяжении многих лет применение β -блокаторов у больных СД 2 типа было ограничено вслед-

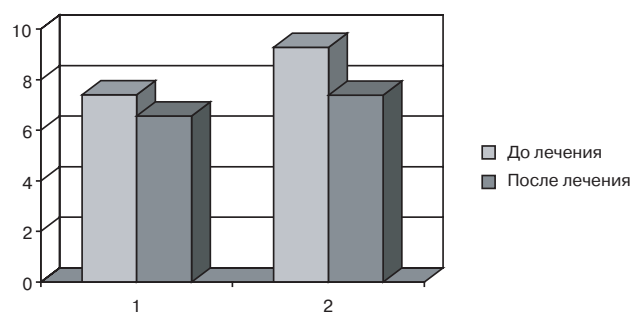


Рис. 5. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

Примечание: 1 — уровень гликемии натощак; 2 — уровень HbA1c.

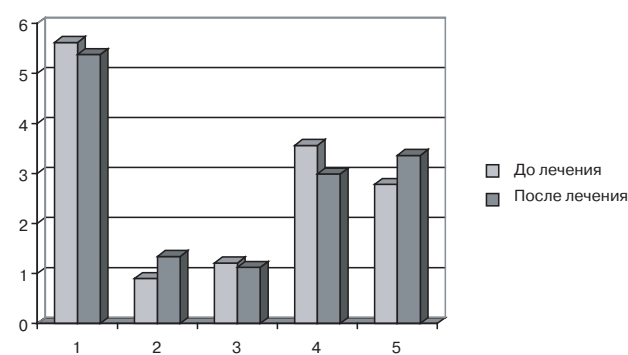


Рис. 6. Динамика показателей липидного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

Примечание: 1 — ОХ, 2 — ЛПВП, 3 — ЛПОНП, 4 — ЛПНП, 5 — ТГ

ствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмены. Неблагоприятные метаболические последствия применения этой группы препаратов связывали с блокадой β_2 -адренорецепторов в поджелудочной железе, что приводило к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. Селективные β -блокаторы первых поколений не нашли широкого применения у больных СД, вследствие утраты ими в больших дозах β_1 -селективных свойств и проявления антагонизма в отношении β_2 -адренорецепторов. За последние годы был создан целый ряд высокоселективных β -блокаторов третьего поколения, способных блокировать в достаточных терапевтических дозах только β_1 -адренорецепторы. Одним из таких современных кардиоселективных препаратов является небиволол (Небилет), у которого соотношение β_1 к β_2 активности составляет 228 (в то время как у бисопролола аналогичный показатель составляет 26, у метопролола — 25, у целипролола — 48) [3]. Данные нашего исследования продемонстрировали достоверное улучшение показателей углеводного и липидного обменов на фоне терапии небивололом (полученные результаты совпадают с данными Van Nueten L. et al [17]), что подтверждает не только метаболическую безопасность, но и эффективность небиволола.

Таким образом, небиволол является высокоэффективным гипотензивным и противоишемическим препаратом, он положительно воздействует на процессы ремоделирования сердца и сосудов, уменьшает выраженность метаболических нарушений, что значительно снижает степень сердечно-сосудистого риска.

Выводы

1. Терапия в течение 16 недель кардиоселективным β -блокатором третьего поколения небивололом (Небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2 типа и артериальной гипертензией привели к улучшению NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, уменьшению выраженности оксидативного стресса и снижению повреждающей роли свободно-радикальных реакций.

2. Через 16 недель терапии небивололом наблюдался достоверный противоишемический эффект препарата, который выражался в уменьшении количества и суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда.

Литература

1. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Бета-блокаторы и сахарный диабет типа 2 // Артериальная гипертензия 2002;8(5):160-164.
2. Карпов Ю.А. Предупреждение макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией // РМЖ. 2003;11(27):1524-1525.
3. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология 2002;11:73-84.
4. Lozano G., Pagliaro P., Gattullo D. et al. Control of coronary blood flow by endothelial release of nitric oxide // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1994;21:783-789.
5. Levin E.R. Endothelins // N. Eng. J. Med. 1995;323:356-363.
6. Schwarz P., Diem R., Dun N. J. et al. Endogenous and exogenous nitric oxide inhibits norepinephrine release from rat heart sympathetic nerves // Circul. Res. 1995;77:841-848.
7. Lewis M.J., Shah A.M. Endothelial modulation of myocardial contraction // Endothelium 1994;1:237-243.
8. Welch G., Loscalzo J. Nitric oxide and cardiovascular system // J. Cardiovasc. Surg. 1994;9:361-371.
9. Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M. et al. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells // Cardiovasc. Res. 1999;43:580-594.
10. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови / Демина Л. М. — 2000.
11. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. Возможности применения β -блокаторов у больных метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия 2002;8(6):202-205.
12. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. — М., 1997.
13. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am. J. Cardiol. 1995;75:489-503.
14. Kannel WB. In: Left ventricular hypertrophy and its regression / Eds. Craicshank JM, Messerli FH. London 1992; 1-11.
15. Cooper RS, Simmon S.B., Castaner A. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independence of left ventricular function and coronary arteries severe narrowed // Am. J. Cardiol. 1990; 65: 441-450.
16. Benetos A., Safar M. et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population // Hypertension 1997;30:1410-1415.
17. Van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis J. et al. // Amer. J. Therapeutics. — 1998. — Vol. 5. — P. 237-243.

Abstract

In 30 patients with Type 2 diabetes mellitus and mild to moderate arterial hypertension, clinico-hemodynamic and anti-ischemic efficacy of a new, third-generation, cardioselective, NO-modulating beta blocker, nebivolol (nebilet; 2,5-5-10 mg/d), as well as its effects on glucose and lipid metabolism, were studied. After 16-week nebivolol monotherapy, basal NO secretion increased; hypotensive and anti-ischemic effects were statistically significant; glycemia level and serum atherogenicity decreased. Nebivolol therapy also demonstrated organoprotective effects, decreasing microalbuminuria level, improving retinal vessels' status and cardiodynamics parameters. Left ventricular myocardial mass index and posterior wall thickness diminished, and left ventricular diastolic function improved in 80% patients.

Keywords: Nebivolol, Type 2 diabetes mellitus, NO.

Поступила 01/07-2004

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МОЗГОВОЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РИЛМЕНИДИНОМ

Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э., Евдокимова А.Г.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета последипломного образования

Одним из основных органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ) является головной мозг. Длительное повышение артериального давления (АД) вызывает структурно-функциональные изменения церебральных сосудов, повышающих вероятность развития мозговых инсультов [1], которые являются третьей по значимости причиной смерти, частым основанием для госпитализации и последующей длительной инвалидизации [2]. Среди множества факторов, способствующих нарушению мозгового кровотока (МК), кроме атеросклеротического, окклюзионного сосудистого поражения, повышения системного АД и т.д., огромную роль играет высокая вариабельность АД (ВАД) и, в частности, недостаточное снижение его в ночное время [3]. В литературе приводятся данные исследований, подтверждающих взаимосвязь ВАД, частоты утренних подъемов АД и развития инсультов, преимущественно в ранние утренние часы [3]. Исследования механизмов, ответственных за выраженность ВАД, свидетельствуют о ведущей роли нервной регуляции, в частности — активации симпатической нервной системы (СНС) [1, 4, 5]. В ряде работ продемонстрировано отсутствие снижения АД в ночные часы после перенесенного инсульта, что является подтверждением важной роли центральных механизмов в регуляции двухфазного ритма АД [3, 6]. Поэтому применение антигипертензивных препаратов, снижающих тонус СНС, патогенетически обосновано.

Ввиду побочных эффектов, применение с этой целью таких препаратов, как клонидин, б-метилдофа, гуанфацин, в последние годы стало ограниченным. Но идея уменьшить симпатическую активность на уровне, от которого она берет начало — в симпатических ядрах стволовой части мозга — оставалась перспективной. С появлением селективных агонистов имидазолиновых рецепторов I типа, первым представителем которых был рилменидин, начался новый этап в развитии антигипертензивных средств, влияющих на СНС. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы головного мозга, рилменидин уменьшает симпатическую импульсацию, в результате чего снижается периферическое сосудистое сопротивление, подавляется активность ре-

нин-ангиотензиновой системы [4]. Антигипертензивная эффективность рилменидина и его кардиопротекторные свойства доказаны результатами многоцентровых исследований [5].

Однако данные о комплексном изучении влияния рилменидина на вариабельность АД и МК в доступной литературе отсутствуют.

Целью исследования явилось комплексное изучение суточного профиля АД и МК на фоне длительного приема рилменидина (Альбарел, фирма “Egis” — Венгрия).

Материал и методы

На этапе включения в исследование обследованы 87 человек с верифицированным амбулаторно диагнозом артериальная гипертензия II степени (ВОЗ / МОАГ 1999г). Из исследования были исключены пациенты с застойной сердечной недостаточностью, почечной, печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, перенесенным в последние 6-8 месяцев острым или переходящим нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда.

В исследование были включены 50 пациентов от 32 до 65 лет (средний возраст составил 52 ± 3 года); из них 27 женщин и 23 мужчины. Средняя длительность АГ составила $15,3 \pm 2,5$ года. У всех больных после проведения суточного мониторирования АД (СМАД) показатель временного гипертонического индекса (ВГИ) составлял не менее 50% при стабильно регистрируемом уровне среднесуточного диастолического АД выше 90 мм рт. ст. и показатель вариабельности АД (ВАД) не менее 15% рт.ст. Уровень систолического АД (САД) исходно равнялся $176,0 \pm 19,0$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) — $90,5 \pm 15,0$ мм рт.ст.

За 10 дней до исследования отменялись все принимаемые ранее препараты, кроме гипотиазида в дозе 25 мг в сутки. Начальная суточная доза Альбарела составила 1 мг однократно, перорально. Доза препарата увеличивалась до 2 мг через 2 недели при отсутствии тенденции к достижению целевого АД. Увеличение дозы потребовалось 32 больным. До исследования и через 6 месяцев больным проводилось

СМАД и оценивалось состояние МК методом ультразвуковой доплерографии. Определяли общий мозговой кровоток (ОМК), как суммарную скорость кровотока по внутренним сонным артериям (ВСА) и позвоночным артериям (ПА) с двух сторон. Также определяли показатели венозного оттока крови (ВОК) по внутренним яремным венам [7].

СМАД проводилось с помощью прибора Cardio Tens 01 (фирма "Mediteck", Венгрия). В период с 10 до 22 часов АД регистрировалось каждые 15 минут, с 22 до 5 часов — каждые 30 минут, с 5 до 10 часов — каждые 10 минут. Исследуя суточный профиль АД, анализировались следующие показатели: среднесуточное САД и ДАД в мм рт. ст. (Ср. САД сут., Ср. ДАД сут.); среднедневные и средненочные показатели САД и ДАД в мм рт. ст. (Ср. САД дн., Ср. ДАД дн., Ср. САД н., Ср. ДАД н.); временной гипертонический индекс (ВГИ) для САД и ДАД (доля измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем числе регистрации) суточный, среднедневной, средненочной (ВГИ САД сут. %, ВГИ ДАД сут. %, ВГИ САД дн. %, ВГИ ДАД дн. %, ВГИ САД н. %, ВГИ ДАД н. %); суточный индекс (СИ) САД и ДАД — процент сниженного АД в ночные часы; вариабельность суточного, дневного, ночного САД и ДАД в мм рт. ст. — как стандартное отклонение САД и ДАД (ВСАД сут., ВДАД сут., ВСАД дн., ВДАД дн., ВСАД н., ВДАД н.) [8].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 5.1 ("Stat Soft", США). Описание изучаемых параметров в группах производилось путем расчета средних значений и стандартной ошибки средних значений. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манна-Уитни с использованием критерия t для относительных величин. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Целевой уровень АД в группе больных, принимавших 1 мг Альбарела в сутки, был достигнут к концу третьей недели приема препарата, а у 32 человек, потребовавших увеличения дозы до 2 мг в сутки, через 5 недель лечения.

В целом по группе у больных отмечалось улучшение состояния уже на второй неделе приема препарата: уменьшилась выраженная головная боль, головокружения, шаткость походки, улучшилось общее самочувствие. Анализ исходных данных СМАД позволил выявить повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений САД и ДАД, нарушения суточного профиля АД (табл. 1).

Все пациенты относились к группе повышенной вариабельности АД (критический показатель вариабельности ср. АД дн. был > 15 мм рт.ст.). У всех па-

циентов были увеличены значения среднедневного ВГИ. По степени ночного снижения АД 47% больных представляли категорию *dippers*, 37% — *non-dippers*, 12% — *night peakers*, 4% — *over-dippers*.

За 6 месяцев по данным СМАД выявлено достоверное снижение среднесуточных, среднедневных, средненочных показателей САД и ДАД (табл. 1). Как следствие этого, к концу исследуемого периода отмечалось достоверно значимое снижение показателей ВГИ как для САД, так и для ДАД, более выраженное для САД дн. и САД н. на 57% и 42%, соответственно. Зарегистрировано также достоверное снижение вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы, также более выраженное для САД дн. и САД н. ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев терапии Альбарелом СИ САД и СИ ДАД достоверно увеличился на 40,3% и 43,8%, соответственно, в связи с чем в группе обследуемых больных не оказалось пациентов с чрезмерным ночным снижением АД. У 18% больных группы *non-dippers* отмечалась нормализация суточного ритма АД, доля пациентов с нормальным суточным ритмом АД (группа *dippers*) достигла 86%.

Показатели ОМК исходно в целом по группе составили $486,5 \pm 10,13$, что на 30 % ниже нормальных показателей по данным Н. Muller [7]. К концу исследования отмечалось достоверное повышение показателя ОМК на 18% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Отмечалась также положительная динамика исходно сниженных показателей ВОК, который с $379,3 \pm 6,2$ мл/мин увеличился достоверно к шестому месяцу до $506,4 \pm 9,5$ мл/мин ($p < 0,05$), что на 25% выше исходного уровня.

Таким образом, длительная терапия Альбарелом у больных АГ II степени позволяет сохранять целевой уровень АД, снижать вариабельность АД в дневные и ночные часы, нормализовать степень ночного снижения САД и ДАД.

Результатом коррекции нарушенного суточного ритма АД является положительная динамика МК, который у больных II степени значительно снижен в результате срыва механизмов ауторегуляции МК.

Отмечена хорошая переносимость Альбарела при длительной терапии. Лишь трое больных констатировали сухость во рту, которая к 8 дню приема препарата не ощущалась и не потребовала его отмены.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность Альбарела, которая, как было показано в ряде работ, не уступает представителям основных классов антигипертензивных средств, рекомендуемых ВОЗ/МОАГ в 1999 году [6]. Антигипертензивная эффективность Альбарела определяется его патогне-

Таблица 1

Показатели СМАД у больных АГ II степени на фоне терапии Альбарелом ($M \pm m$)

Параметры	Исходно n=50	После лечения n=50	Δ (%)
Ср. САД сут., мм рт. ст.	162,4 $\pm$ 3,4	137,2 $\pm$ 2,1 *	-15,4 *
Ср. ДАД сут., мм рт. ст.	99,3 $\pm$ 1,9	79,8 $\pm$ 2,3 *	-19,2 *
Ср. САД дн., мм рт. ст.	176,3 $\pm$ 8,5	138 $\pm$ 9,9 *	-21,6 *
Ср. ДАД дн., мм рт. ст.	105 $\pm$ 5,3	88,6 $\pm$ 7,2 *	-15,2 *
Ср. САД н., мм рт. ст.	152,8 $\pm$ 6,2	122,2 $\pm$ 4,8 *	-20,4 *
Ср. ДАД н., мм рт. ст.	95,8 $\pm$ 4,9	77,8 $\pm$ 4,1 *	-18,8 *
ВГИ САД, сут. %	58,1 $\pm$ 4,3	35,7 $\pm$ 1,9 *	-37,9 *
ВГИ ДАД, сут. %	46,3 $\pm$ 3,8	32,1 $\pm$ 2,2 *	-30,4 *
ВГИ САД дн. %	69,6 $\pm$ 4,2	26,8 $\pm$ 2,1 *	-57 *
ВГИ ДАД дн. %	48,3 $\pm$ 3,7	32,3 $\pm$ 2,9 *	-33,3 *
ВГИ САД н. %	49,9 $\pm$ 1,8	29,3 $\pm$ 2,3 *	-42 *
ВГИ ДАД н. %	34,1 $\pm$ 2,6	27,9 $\pm$ 2,5 *	-17,6 *
СИ САД, %	9,2 $\pm$ 1,2	14,9 $\pm$ 2,4 *	+40,3 *
СИ ДАД, %	9,4 $\pm$ 1,8	15,7 $\pm$ 2,1 *	+43,8 *
ВСАД сут., мм рт. ст.	17,5 $\pm$ 2,1	11,9 $\pm$ 1,2 *	-32 *
ВДАД сут., мм рт. ст.	14,2 $\pm$ 1,7	10,2 $\pm$ 1,1 *	-28,2 *
ВСАД дн., мм рт. ст.	26,2 $\pm$ 1,9	13,2 $\pm$ 2,8 *	-50%
ВДАД дн., мм рт. ст.	17,2 $\pm$ 1,2	12,4 $\pm$ 1,8 *	-27,9 *
ВСАД н., мм рт. ст.	17,7 $\pm$ 1,1	11,4 $\pm$ 1,8 *	-35,6 *
ВДАД н., мм рт. ст.	12,5 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 0,8 *	-19,2 *
ЧСС сут., уд/мин.	68 $\pm$ 12	70 $\pm$ 11,5	+2,9

Обозначения: * $p < 0.05$ – достоверность изменений относительно исходных значений; Δ % – изменение показателей по сравнению с исходным уровнем..

нетическим механизмом действия. Связывание с имидазолиновыми рецепторами приводит к уменьшению центральной и периферической симпатической активности, что объясняется подавлением прессорной активности симпатической части вегетативной нервной системы и проявляется уменьшением концентрации норадреналина, ведущей к снижению общего периферического сопротивления [5], в результате чего отмечается положительная динамика показателей САД и ДАД в дневные и ночные часы.

Одним из важных свойств Альбарела является влияние на ВАД в течение суток. Высокая ВАД, имеющая место у больных АГ – один из факторов риска развития мозговых инсультов [6, 9]. Поэтому полученные данные о том, что Альбарел в течение шестимесячного приема достоверно снижал вариабельность САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время, свидетельствуют в пользу органопротективного действия препарата, что подтверждается динамикой результатов исследования МК. Отмеченное достоверное увеличение показателей притока крови по магистральным артериям к головному мозгу обусловлено ослаблением центральной симпатической активности с последующей вазодилатацией резистивных сосудов головного мозга, а увеличение

показателей оттока крови по внутренним яремным венам свидетельствует о восстановлении нарушенных процессов ауторегуляции МК. Альбарел, по данным СМАД, при однократном приеме в суточной дозе 1-2 мг достоверно снижал САД и ДАД и вариабельность АД как в дневное, так и в ночное время суток, что является профилактическим явлением в отношении поражения такого органа мишени, как головной мозг.

Альбарел, по нашим данным, продемонстрировал хорошую переносимость и улучшение самочувствия больных, что согласуется с данными других исследований [4, 5, 10]. Применение Альбарела в клинической практике позволит повысить эффективность лечения больных АГ и будет способствовать профилактике мозговых инсультов.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией II степени Альбарел в течение 6 месяцев обеспечивает снижение средних значений систолического и диастолического АД, а также вариабельности АД в дневные и ночные часы.

2. Препарат обладает церебропротективным действием и может применяться в качестве первичной профилактики мозговых инсультов.

Литература

1. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation//Cerebrovascular and brain metabolism reviews.-New York: Raven Press Ltd -1990- № 2-р.161-192.
2. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. // Клиническая фармакология и терапия, - 2003, - №12 - с. 47-51.
3. Mancia G., DiRienzo M., Parati G. Et al. Sympathetic activity, BP variability and end organ damage in hypertension.//J. Human Hypertens.-1997-Suppl.№1-S3-S8..
4. Моисеев С.В. Симпатическая нервная система и артериальная гипертония: новые подходы к лечению. // Клиническая фармакология и терапия. - 2002, - №11 - с.43-47.
5. Кулешова Э.В. Агонисты имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертонии.- Санкт- Петербург — ООО "Компания ДинаЛ", -2003.
6. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения.// Артериальная гипертония.-2003,-№ 5-с.155-159.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике -М. "Видар"- 1997, т.4,-с. 185-220.
8. O`Brein E., Coats A., Owens P. et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure, monitoring: recommendations of British Hypertension Society// BMJ - 2000, - p.1128-1134.
9. Преображенский Д.В., Маренич А.В., Шатунова И.М. и др. Профилактика мозгового инсульта с помощью антигипертензивных препаратов: возможности и ограничения // Кардиология.-2002,-№6, с. 79-85.
10. Reid J.L.Update of rilmenidine: clinical benefits // Am. J. Hypertens.-2001-14 (suppl. 1) -p. 322-324.

Поступила 20/07-2004

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСТОЯНИЯ МЕМБРАННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ ПО НАТРИЮ И РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В ПОПУЛЯЦИИ

Богоявленская О.В., Ослопов В.Н., Набиуллина В.Н.¹, Ризванова Е.В., Ганеева К.И.Казанский государственный медицинский университет; ¹Казанская государственная медицинская академия последипломного образования

Резюме

В работе изучено функциональное состояние клеточных мембран по скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (НЛП) в эритроцитах у женщин — жительниц г. Казани в зависимости от наличия или отсутствия у них артериальной гипертензии (АГ) и наследственной отягощенности (НО) по АГ для разработки новых предикторов прогноза развития артериальной гипертензии в популяции. Эпидемиологическое исследование проведено на 517 женщинах организованной популяции в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст $48,1 \pm 0,6$ лет). Среднее значение скорости НЛП у женщин в популяции составило $279,0 \pm 7,0$ мкмоль Li^+ /л Эр. в ч. Констатируется, что женщины — носительницы высоких скоростей НЛП (IV квартиль) — имеют очень высокий риск развития АГ в сравнении с женщинами, имеющими другие величины скорости НЛП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственная отягощенность, скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта, женщины, эпидемиологическое исследование.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у лиц с АГ в 4 раза чаще развивается ИБС и в 7 раз чаще возникают острые нарушения мозгового кровообращения. В повседневной практике констатируется значительное различие между количеством обнаруженных и невыявленных лиц с повышенным артериальным давлением (АД). По данным на 1999 г., в г. Казани зарегистрирована 21 тыс. больных АГ, тогда как фактически этим заболеванием страдает около 270 тыс. жителей [2]. В связи с вышесказанным, особую актуальность приобретает популяционный контроль АД, призванный интенсифицировать выявление основных факторов риска и диагностику АГ у населения, что позволит эффективно осуществлять мероприятия по первичной и вторичной профилактике артериальной гипертензии. Не менее важным является выявление новых факторов риска возникновения АГ в популяции, а также и развития осложнений АГ.

Исследованиями Ю.В.Постнова и соавт. доказана высокая значимость мембранных нарушений в этиологии АГ [4-6], при этом мембранные нарушения стали оценивать по большим (>390 мкмоль Li^+ /л ЭрЧч) величинам скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцитов [12]. Было установлено, что НЛП в эритроцитах является генетически детерминированной величиной [11]. В настоящее время на примере исследования организованной популяции мужчин показано, что генетически детерминированное функциональное состояние клеточных

мембран, оцениваемое по скорости НЛП в эритроцитах, является одной из составляющих наследственной отягощенности по гипертонической болезни [3]. А.М.Кобаль с соавт. констатировали влияние на распространенность АГ следующих факторов (по мере снижения силы влияния): у женщин — возраст, индекс Кетле и величина скорости НЛП; у мужчин — возраст, потребление алкоголя и индекс Кетле. При этом А.М.Кобаль подчеркивает, что в мужской популяции не отмечается связи величин скорости НЛП с распространенностью и развитием новых случаев АГ, в то время как у женщин показатели скорости НЛП в этом отношении являются значимой величиной [1]. В.Н.Ослоповым установлены средние значения скорости НЛП у мужчин в популяции, составившие $282,0 \pm 5,3$ (мкмоль Li^+ /л ЭрЧч) [3]. Данные, полученные при обследовании женщин, противоречивы. Так, в исследовании А.М.Кобаль с соавт. (1991) у женщин с нормальным АД констатированы средние скорости НЛП — $275,7 \pm 6,8$; у женщин с АГ — $315,5 \pm 11,3$ мкмоль Li^+ /л ЭрЧч; у мужчин, соответственно, $315,5 \pm 9,8$ и $330,0 \pm 13,2$ (мкмоль Li^+ /л ЭрЧч) [1]. Согласно клиническим исследованиям Д.Р.Хасановой, средние значения скорости НЛП у здоровых женщин были значительно и достоверно ниже, чем у мужчин ($217,0 \pm 71,9$ и $293,0 \pm 120,9$ мкмоль Li^+ /л Эр в ч, соответственно, $p < 0,05$) и сохраняли такую же тенденцию у больных с различными синдромами вегетативной дисфункции ($201,4 \pm 88,9$ и $267,5 \pm 198,4$ мкмоль Li^+ /л Эр. в ч, соответственно) [8]. Ряд других авторов показал достоверно более высокую скорость НЛП у жен-

Таблица 1

Скорость Na^+ - Li^+ -противотранспорта у женщин по результатам популяционного скринингового исследования

Группы обследуемых	Количество обследуемых		Средний возраст, лет ($M \pm m$)	Скорость Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч ($M \pm m$)
	n	%		
Всего женщин	226	100	48,0 $\pm$ 0,3	279,0 $\pm$ 7,0
Группа I (с повышенным АД)	128	56,6	50,0 $\pm$ 0,4	309,0 $\pm$ 11,0
Группа II (с нормальным АД)	98	43,4	46,0 $\pm$ 0,4	240,0 $\pm$ 9,0

щин, по сравнению с мужчинами [9]. Однако средние величины скорости НЛП не дают истинной картины взаимосвязи функционального состояния клеточных мембран с факторами риска развития АГ ввиду значительного «перехлеста» значений НЛП у лиц с повышенным и нормальным артериальным давлением. До сегодняшнего дня весьма произвольно устанавливаются границы «нормы», увеличения или уменьшения скорости НЛП. Поэтому продуктивным является квартильный метод анализа скорости НЛП, позволяющий условно классифицировать его значения на 4 категории: низкую, среднюю, умеренно высокую и высокую скорости [3, 8]. В доступной литературе нами не обнаружено данных о комплексном исследовании больных АГ женщин с позиций мембранной теории ее происхождения.

Целью работы явилось изучение функционального состояния клеточных мембран по скорости НЛП в эритроцитах у женщин — жительниц г. Казани, в зависимости от наличия или отсутствия у них АГ и наследственной отягощенности по АГ для разработки новых предикторов прогноза развития артериальной гипертензии в популяции.

Материал и методы

Эпидемиологическое исследование проведено на 517 женщинах организованной популяции в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст — 48,1 $\pm$ 0,6 лет). Выявление АГ осуществлялось по рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2001). Помимо анкетирования, скрининговое обследование включало трехкратное измерение АД у женщин на рабочих местах после отдыха (каждый раз было сделано по 3 измерения с интервалом в 5 мин), осмотр кардиолога, снятие ЭКГ. У 226 (43,7% от 517 человек) женщин (средний возраст — 48,0 $\pm$ 0,3 лет) определялась скорость НЛП в эритроцитах по методу M. Canessa (1980) в качестве показателя функционального состояния клеточных мембран [12]. Регистрировались наличие АГ в анамнезе и отягощенность по АГ наследственность (НО по АГ) со стороны родителей обследуемых.

Результаты и обсуждение

По результатам обследования было выделены 2 группы: женщины с АГ (группа I) и с нормальным АД (группа II).

В группу I вошло 128 (56,6%) человек, средний возраст их составил 50,0 $\pm$ 0,4 лет. Средний уровень систолического АД (САД) в I группе был 161,0 $\pm$ 1,8 мм рт. ст., диастолического (ДАД) — 97,6 $\pm$ 0,8 мм рт. ст. У 64 (50%) женщин выявлена 1 степень АГ; из них у 2 человек (3,1%) определен низкий риск (<15%), у 14 (21,9%) — средний риск (15-20%), у 48 (75%) — высокий риск (20-30%) развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет. Вторая степень АГ установлена у 44 (34,4%) женщин, из них у 9 (20,5%) определен средний и у 35 (79,5%) — высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет. Среди 20 (15,6%) женщин с 3-й степенью АГ высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений был определен у 2 (10%), очень высокий риск (>30%) — у 18 (90%) женщин.

Группу II составили 98 (43,4%) женщин с нормальным АД, средний возраст — 46 $\pm$ 0,4 лет, средний уровень САД — 116,0 $\pm$ 1,0 мм рт. ст., ДАД — 77,0 $\pm$ 0,6 мм рт.ст.

Характеристика скорости НЛП в мембране эритроцитов у женщин представлена в табл. 1.

Таким образом, среднее значение скорости НЛП в мембране эритроцитов у всех женщин в популяции (с АГ и нормальным АД) составило 279,0 $\pm$ 7,0 мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч. Приведенная величина значительно превышает средние значения скорости НЛП, полученные при исследовании женщин на клиническом материале [8], и практически не отличается от скорости НЛП у мужчин [3]. Среднее значение скорости НЛП у женщин с повышенным АД значительно и достоверно ($p < 0,001$) превышает таковое у женщин с нормальным АД.

Учитывая, что при решении задач прогнозирования развития АГ в популяции рекомендуется использовать всю шкалу величин НЛП в эритроцитах (такой подход показал свою продуктивность при исследовании АГ у мужчин [3]), нами определены границы квартилей скорости данного показателя в популяции у женщин. Полученные результаты приведены в табл. 2 в сравнении с границами квартилей НЛП в популяции у мужчин.

Изучение характера распределения женщин по установленным квартилям НЛП, в зависимости от наличия или отсутствия у них артериальной гипертензии, показало следующие результаты (табл. 3, рис. 1).

Таблица 2

Границы 4-х квартилей скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в исследуемой популяции женщин в сравнении с границами квартилей в популяции мужчин

Квартили $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта	I	II	III	IV
Количество женщин в квартилях	57	57	57	55
Величины $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч)	78-193	194-265	266-342	343-730
Количество мужчин в квартилях*	104	104	103	106
Величины $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч)*	38-206	207-275	276-347	348-644

Примечание: * по данным В.Н.Ослопова [3].

Таблица 3

Распределение женщин в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в зависимости от наличия или отсутствия АГ

Квартили $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта	I группа (с повышенным АД)		II группа (с нормальным АД)	
	n	%*	n	%**
I квартиль (n=57)	24	18,75	33	33,67
II квартиль (n=57)	28	21,88	29	29,59
III квартиль (n=57)	32	25,0	25	25,5
IV квартиль (n=55)	44	34,37	11	11,24
Всего	128	100,0	98	100,0

Примечания: * за 100% принято общее количество больных АГ; ** за 100% принято общее количество лиц с нормальным АД.

По мере увеличения скорости НЛП практически последовательно уменьшается число лиц с нормальным АД (II группа) и увеличивается количество женщин с АГ (I группа).

У 144 (63,4%) лиц констатирована отягощенная наследственность по АГ, причем в I группе (среди женщин с артериальной гипертензией) НО по АГ выявлена в 77,3% случаев, во II группе — у 45,9% обследованных (табл. 4).

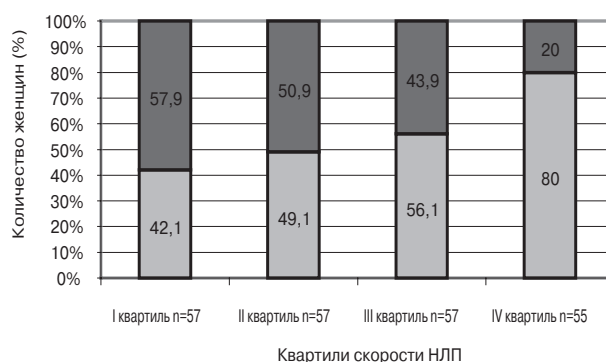
Анализ взаимосвязи величин НО по АГ и НЛП (табл. 5) показал практически одинаковое количество женщин с НО по АГ среди носителей низкой и средней скорости НЛП (I и II квартили) в I группе обследованных — с повышенным АД. При этом наследственная отягощенность по АГ реже выявлялась у женщин с умеренно высокой скоростью НЛП ($p>0,05$). Напротив, среди женщин с нормальным АД обращает на себя внимание преобладание лиц с НО по АГ именно в III квартиле — т.е., при умеренно высокой скорости НЛП.

Таким образом, у 144 (63,7%) из всех 226 женщин выявлена НО по АГ. Из рис. 2 видно, что наследственная отягощенность по АГ чаще регистрируется в I группе — у женщин с повышенным АД, причем больше всего (в 85% случаев) — в IV квартиле, среди лиц с высокой скоростью НЛП (рис. 2).

Известно, что у женщин в репродуктивном периоде риск развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений в 3 раза меньше, чем у мужчин, однако в менопаузе степень риска у них не отличается от таковой у мужчин [10]. В соответствии с современной терминологией, пременопаузальный период начинается с 45

Таблица 4
Наличие отягощенной по артериальной гипертензии наследственности у женщин с повышенным и нормальным артериальным давлением

Характеристика групп обследованных	Количество женщин с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью	
	n	%
Вся популяция (n=226)	144	63,7
I группа (с повышенным АД), n=128	99	77,3
II группа (с нормальным АД), n=98	45	45,9
pI-II	p<0,001	



■ I группа (с повышенным АД), n=128 ■ II группа (с нормальным АД), n=98

Рис. 1. Распределение женщин в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин в зависимости от наличия АГ (I группа) или отсутствия АГ (II группа).

Таблица 5

Распределение женщин в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в зависимости от наличия у них наследственной отягощенности по АГ

Квартили Na ⁺ -Li ⁺ -противотранспорта	Количество женщин с отягощенной по артериальной гипертензии наследственностью				pI-II***
	I группа (с повышенным АД), n=128		II группа (с нормальным АД), n=98		
	n	%	n	%	
I квартиль	20 (24)	83,33*	11 (33)	33,33*	p<0,001
II квартиль	23 (28)	82,14*	11 (29)	37,93*	p<0,001
III квартиль	22 (32)	68,75*	17 (25)	68,0*	p>0,05
IV квартиль	34 (44)	77,27*	6 (11)	54,55*	p>0,05
Всего	99 (128)	77,34	45 (98)	45,92	p<0,001
pI-III**	p>0,05		p<0,01		
pII-III**	p>0,05		p<0,01		

Примечания: * процент рассчитан от общего числа женщин в соответствующем квартиле; в скобках указано это общее количество женщин в квартиле; ** достоверность рассчитана для женщин указанных квартилей в соответствующей группе; *** достоверность рассчитана для женщин указанных групп в соответствующем квартиле.

Таблица 6
Сравнительный анализ средних величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин в четырех возрастных группах

Группы обследованных женщин	Средние значения скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта (мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч) ($M \pm m$)
Вся популяция (n=226)	278,9 $\pm$ 7,5
Женщины в возрасте 41-45 лет (n=78)	275,3 $\pm$ 13,1
Женщины в возрасте 46-50 лет (n=74)	280,6 $\pm$ 13,9
Женщины в возрасте 51-55 лет (n=59)	269,6 $\pm$ 12,6
Женщины в возрасте старше 55 лет (n=15)	325,7 $\pm$ 31,3

лет и длится до наступления менопаузы, а молодым, по определению ЮНЕСКО, считается человек до 42 лет [7]. Однако, уже с 40 лет в женском организме начинается активная гормональная перестройка и повышается содержание фолликулостимулирующего гормона, после менопаузы возрастающего в 10-20 раз. Д.Р.Хасанова показала незначительное, статистически недостоверное отличие средних значений скорос-

ти НЛП у женщин (в возрасте 18-42 лет) по сравнению с девочками (в возрасте 5-15 лет) — 217,0 $\pm$ 71,9 и 179,2 $\pm$ 61,5 (мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч), соответственно [8].

Учитывая отсутствие в доступной литературе данных о состоянии мембранной проницаемости эритроцитов у женщин в зависимости от возраста, нами предпринята попытка проанализировать особенности величин скорости НЛП у обследованных женщин в следующих возрастных группах: 41-45 лет, 46-50 лет, 51-55 и старше 55 лет. Средние величины скорости НЛП приведены в табл. 6. Из таблицы видно, что наиболее высокая скорость НЛП отмечается у женщин в возрасте старше 55 лет.

На рис. 3 показано распределение женщин обследованной популяции (n=226) по выделенным возрастным группам в зависимости от скорости НЛП. У женщин в возрасте 41-45 лет преобладает низкая (I квартиль), 46-50 лет — умеренно высокая (III квартиль), 51-55 лет — средняя (II квартиль) и высокая (IV квартиль), старше 55 лет — высокая скорость НЛП в мембранах эритроцитов.

Анализ величин скорости НЛП у женщин в четы-

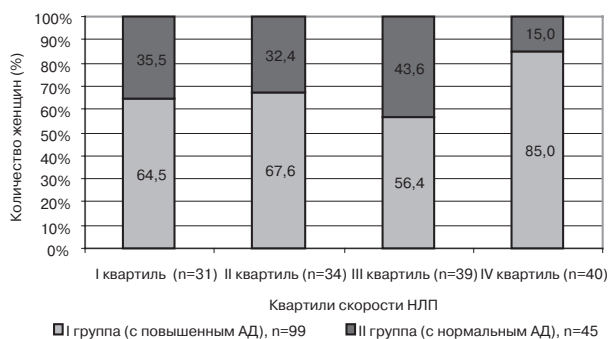


Рис. 2. Распределение женщин с НО по АГ в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в зависимости от наличия или отсутствия у них артериальной гипертензии (процент рассчитан от общего числа женщин с НО по АГ в соответствующем квартиле).

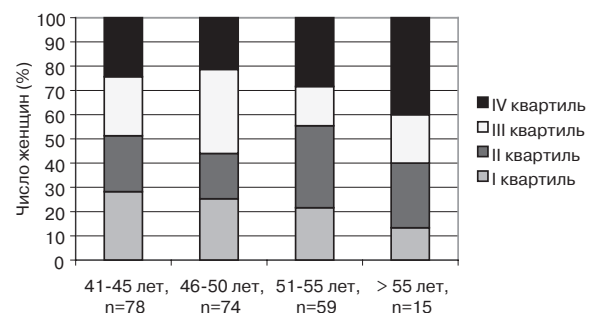


Рис. 3. Анализ частоты встречаемости низкой, средней, умеренно высокой и высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита у женщин в зависимости от возраста.

Таблица 7

Средние значения скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин с повышенным и нормальным артериальным давлением в зависимости от возраста

Возрастные группы	Группы обследованных женщин				p3-5
	I группа (с по-вышенным АД), n=128		II группа (с нормальным АД), n=98		
	n	скорость НЛП (M±m)	n	скорость НЛП (M±m)	
1	2	3	4	5	6
Женщины в возрасте 41-45 лет	21	354,8±29,8	57	245,9±12,2	< 0,01
Женщины в возрасте 46-50 лет	47	301,5±17,9	27	244,2±20,1	<0,05
Женщины в возрасте 51-55 лет	45	287,7±15,2	14	211,4±12,4	<0,001
Женщины в возрасте старше 55 лет	15	325,7±31,3	0		
Все обследованные в группах	128	308.2±10.5	98	240.5±9.2	<0.001

Таблица 8

Распределение величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин с артериальной гипертензией (I группа) в четырех возрастных группах

Квартили $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ - противотранспорта	41 – 45 лет		46 – 50 лет		51 – 55 лет		≥ 56 лет	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I квартиль	2	9,5	10	21,3	10	22,2	2	13,3
II квартиль	3	14,3	9	19,1	12	26,7	4	26,7
III квартиль	6	28,6	15	31,9	8	17,8	3	20,0
IV квартиль	10	47,6	13	27,7	15	33,3	6	40,0
Всего	21	100,0	47	100,0	45	100,0	15	100,0

Таблица 9

Распределение величин скорости НЛП у женщин с нормальным артериальным давлением (II группа) в четырех возрастных стратах

Квартили $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ - противотранспорта	41 – 45 лет		46 – 50 лет		51 – 55 лет		≥ 56 лет
	n	%	n	%	n	%	n
I квартиль	20	35,1	9	33,3	4	28,6	0
II квартиль	15	26,3	5	18,5	9	64,3	0
III квартиль	13	22,8	11	40,7	1	7,1	0
IV квартиль	9	15,8	2	7,5	0	0	0
Всего	57	100,0	27	100,0	14	100,0	0

рех возрастных группах в зависимости от наличия повышенного или нормального АД показал следующие результаты (табл. 7). Средние значения скорости НЛП статистически достоверно выше у женщин I группы (с повышенным АД) в сравнении с женщинами с нормальным АД, как у всех обследованных, так и при по возрасту делении. Самая высокая величина средней скорости НЛП ($325,7 \pm 31,3$) констатирована у женщин старшей возрастной группы (56 лет и старше), причем во всей группе зарегистрировано повышенное АД.

В I группе (с повышенным АД) во всех возрастных группах при поквартильном сопоставлении преобладает большее количество лиц с высокими скоростями НЛП (IV квартиль) – 47,6% женщин в возрасте 41 – 45 лет, 27,66% – в возрасте 46-50, 33,33% – в возрасте 51-55 лет и 40,0% женщин старше 55 лет (табл. 8).

Среди женщин с нормальным АД, наоборот, у большинства отмечаются низкая и средняя скорости НЛП – 35% лиц в возрасте 41-45 лет и 33,33% в возрасте 46-50 лет зарегистрированы в I квартиле НЛП и 64,29% в возрасте 51 – 55 лет – во II квартиле НЛП. Обращает на себя внимание факт отсутствия высоких скоростей НЛП (IV квартиль) у женщин с нормальным АД в возрастной страте 51 – 55 лет, а в возрасте 56 лет и старше вообще нет ни одной женщины с нормальным АД (табл. 9).

Сравнение величин скорости НЛП у женщин с артериальной гипертензией и нормальным АД внутри возрастных страт показало примерно одинаковое распределение женщин в возрасте 41-45 лет с артериальной гипертензией и с нормальным АД в IV квартиле, в остальных квартилях отмечено преобладание лиц с нормальным артериальным давлением (рис. 4).

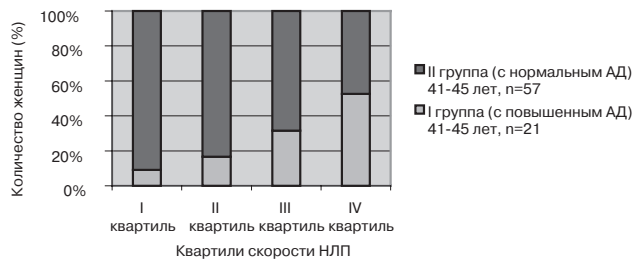


Рис. 4. Соотношение больных АГ и лиц с нормальным АД в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин в возрасте 41-45 лет.

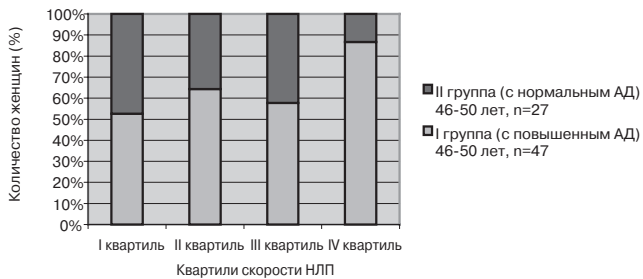


Рис. 5. Соотношение больных АГ и лиц с нормальным АД в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин в возрасте 46-50 лет.

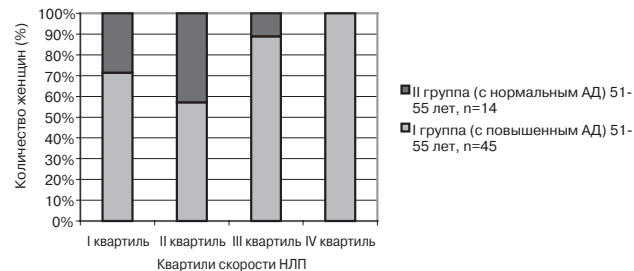


Рис. 6. Соотношение больных АГ и лиц с нормальным АД в квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта у женщин в возрасте 51-55 лет.

У женщин 46-50 лет с артериальной гипертензией также преобладают высокие скорости НЛП (IV квартиль), но и в остальных квартилях доля женщин с АГ больше, чем лиц с нормальным АД (рис. 5).

В возрасте 51-55 лет также выявлено преобладание высоких скоростей НЛП при артериальной гипертензии, в то время как максимальное количество женщин с нормальным АД имеют средние величины скорости НЛП в пределах II квартиля. Во II группе женщин с нормальным АД отмечено отсутствие высоких скоростей НЛП (IV квартиль), рис. 6.

Заключение

Средние значения скорости НЛП в мужской и женской популяциях практически одинаковы — $282,0 \pm 5,3$ [3] и $279,0 \pm 7,0$ (мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч, соответственно). Границы квартилей, определенных по

величине скорости НЛП в мембране эритроцита у женщин, хотя и близки с таковыми у мужчин, но не идентичны — с небольшим сдвигом влево. При АГ у женщин совершенно четко имеется сдвиг НЛП в сторону более высоких скоростей, чего нет у мужчин. У женщин всей популяции наследственная отягощенность по АГ примерно равномерно представлена во всех квартилях НЛП, что, возможно, свидетельствует о том, что в каждом квартале у женщин с АГ имеется своя наследственная отягощенность, сцепленная со своим генофенотипом (определяемому по функциональному состоянию клеточных мембран). Однако в I группе, у женщин с повышенным АД, наследственная отягощенность по АГ регистрируется чаще, причем в большей степени — среди лиц с высокой скоростью НЛП (IV квартиль). Дальнейшее наблюдение за женщинами с нормальным АД и наследственной отягощенностью по АГ (45,9% женщин с нормальным АД), находящимися в разных квартилях скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцитов, определит значимость этого фенотипа для развития АГ (в сопоставлении с другими факторами риска). Рассмотрение «заполнения» квартилей НЛП женщинами, больными АГ, по возрастам показывает важную особенность — сначала (наиболее рано!) начинают «заполняться» IV и III квартили — уже в 41-45 лет. С нарастанием возраста продолжается заполнение IV и III квартилей, но их начинают «догонять» II и I квартили. Причем «темпы прироста» в последних несколько выше, чем «темпы прироста» в IV квартале. Среди женщин в возрасте старше 55 лет лиц с нормальным АД вообще не осталось. Суммируя результаты анализа встречаемости АГ среди женщин организованной популяции в возрастных группах, можно ожидать, что частота развития АГ у женщин в возрасте 41-45 лет, в зависимости от скорости НЛП выразится в следующих соотношениях: при низкой скорости — 1:10 (т.е., на 1 женщину с АГ должно приходиться 10 женщин с нормальным АД), при средней скорости — 1:5, умеренно высокой скорости — 1:2 и высокой скорости — 1:1. С возрастом заболеваемость АГ увеличится: у женщин 46-50 лет частота встречаемости АГ при низкой скорости НЛП предположительно составит 1:1, средней скорости — 1,8:1, умеренно высокой — 1,4:1 и высокой скорости — 6,5:1. Среди женщин 51-55 лет с низкой скоростью НЛП заболеваемость АГ будет составлять 2,5:1, со средней скоростью НЛП — 1,3:1, умеренно высокой скоростью — 8:1 и с высокой скоростью НЛП — у всех женщин. Таким образом, женщины, носительницы величин IV квартиля скорости НЛП в мембране эритроцитов ($343\text{-}730$ мкмоль $\text{Li}/1$ л Эр. в ч), имеют очень высокий риск развития АГ в сравнении с женщинами, имеющими другие величины скорости НЛП. Подобная зависимость у мужчин отсутствует.

Литература

1. А.М.Кобаль, А.Н.Бритов, С.Н.Орлов и др. О роли скорости натрий-литиевого противотранспорта эритроцитов при артериальной гипертензии // Терапевт. архив. - 1991. - № 12. - С. 46 - 49.
2. Ослопов В.Н. Программы первичной и вторичной профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Татарстан на 1999-2009 годы // Казанский медицинский журнал. - 1999. - Т. 80. - № 2. - С. 130 - 134.
3. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Казань, 1995. - 78 с.
4. Постнов И.Ю., Люсов В.А., Казеев К.Н. Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия при гипертонической болезни и симптоматических гипертензиях // Кардиология. - 1985. - № 4. - С. 52 - 55.
5. Постнов Ю.В. О новом этапе в развитии мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии: роль клеточных онкогенов в генезе мембранных нарушений // Архив патологии. - 1989. - № 11. - С. 5 - 12.
6. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. - М., 1987. - 190 с.
7. Саидова Р.А., Макацария А.Д. Климактерический период: возможности заместительной гормональной терапии // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 17. - № 18. - С. 870 - 874.
8. Хасанова Д.Р. Мембранные основы синдромов вегетативной дисфункции: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Казань, 1999. - 45 с.
9. Шамкина А.Р., Садыкова А.Р., Гизятуллова Р.И. и др. Значимость квартильного анализа значений скорости натрий-литиевого противотранспорта у больных с артериальной гипертензией в смешанной популяции / Материалы VII научно-практ. конф. молодых ученых. - Казань, 2002. - С. 150-151.
10. Шустов С.Б., Барсуков А.В. Артериальная гипертензия в таблицах и схемах. Диагностика и лечение. - СПб.: Изд. «ЭЛ-БИ-СПб», 2002. - 96 с.
11. Distribution of sodium-lithium countertransport and its relationship to blood pressure in a large sample of blood donors / S.T.Turner, M.Jonson, E.Boerwinkle et al.// Hypertension. - 1985.
12. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension / Canessa M., Adragna N., Solomon H.S. et al. // N. Engl. J. Med. - 1980. - V. 302. - P. 772 - 776.

Abstract

Functional status of red cell membranes (Na^+ - Li^+ -anti-transport (NLA) rate) was studied in female citizens of Kazan, in respect to association with arterial hypertension (AH) or AH in family history, to determine new population predictors of AH incidence. This epidemiologic study included 517 females aged 41-64 (mean age 48, $1 \pm 0,6$). Mean rate of NLA in this organized female population was $279,0 \pm 7,0$ mkmol Li/1 l of RBS/h. Females with highest NLA rate (4th quartile) had a very high risk of AH incidence, comparing to women with lower NLA rate.

Keywords: arterial hypertension, family history, Na^+ - Li^+ -anti-transport rate, females, epidemiologic study.

Поступила 12/01 – 2004

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кореннова О.Ю.**, Нечаева Г.И.*, Нацаренус Т.А.**, Колина И.Г.**, Фирстов В.А.**

*Омская государственная медицинская академия; **городской клинический кардиологический диспансер, Омск

Резюме

На основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования комбинированной антигипертензивной терапии разработана и внедрена технология лекарственного тестирования — последовательное назначение препаратов разных фармакологических групп, и препаратов одной группы в зависимости от клинической эффективности и стоимости лечения. При условии «прозрачности» системы врач и пациент могут самостоятельно перераспределить ресурсы и использовать самые необходимые в конкретной ситуации лекарства в рамках имеющихся средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакоэпидемиология, фармакоэкономика.

Актуальность клинко-экономической оценки эффективности антигипертензивной терапии обусловлена высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений в популяции; появлением альтернативных методов лечения АГ; необходимостью достижения более низких целевых уровней артериального давления (АД); повышением цены современных классов гипотензивных препаратов и ограниченностью денежных средств [1]. Рациональное назначение лекарств, помимо клинической эффективности, повышает их доступность для пациентов [2]. Проведение региональных фармакоэкономических исследований является основой принятия решений на индивидуальном и управленческом уровнях, а также мониторинга использования лекарственных препаратов в реальной клинической практике [5].

Целью настоящей работы было изучение клинко-экономической эффективности антигипертензивных препаратов в городе Омске для разработки технологии подбора базовой фармакотерапии больным АГ.

Материал и методы

Проведено клинко-экономическое ретроспективное наблюдение путем выкопировки данных из амбулаторных карт и историй болезни 1381 больного, поступившего в отделение АГ в 2003 г., включая амбулаторный и стационарный этапы. Протокол исследования был одобрен экспертным советом МУЗ ГККД. Результаты фармакоэпидемиологического исследования антигипертензивных препаратов (структура, дозовый и временной режимы фармакотерапии) в зависимости от этапа оказания помощи (терапевт, кардиолог, отделение АГ) с оценкой клинической эффективности (достигнутый уровень АД) легли в основу экономического расчета и сравнительного анализа фактической стоимости одного дня лечения каждым антигипертензивным препаратом при условии достижения у боль-

ного АГ целевого уровня АД. Использован метод «затраты-эффективность» и, как частный случай, — «минимизации затрат» [2]. Клинко-экономический анализ антигипертензивной фармакотерапии проведен с позиции экономических интересов системы здравоохранения. При условии соблюдения «прозрачности» результаты исследования могут быть использованы и с позиции экономических интересов пациента.

Методика расчета. В расчет стоимости антигипертензивных препаратов принимались средние взвешенные цены на медикаменты розничного фармацевтического рынка Омской области за 2003 г. в рублях:

цена упаковки / мг в упаковке = цена 1 мг (руб.);
цена 1 мг Ч ЭССД = цена ЭССД.

Таким же образом можно рассчитать цену рекомендуемой средней суточной дозы препарата, любого срока лечения данным препаратом или комбинацией препаратов. При изменении цены на медикамент легко пересчитать и стоимость лечения.

Следует отметить, что общепринятых методик фармакоэкономического анализа комбинированной лекарственной терапии не существует [8]. Однако в реальной практике монотерапия большинства хронических заболеваний, в том числе АГ, — казуистика. Поэтому нами был проведен стоимостной анализ комбинированной фармакотерапии АГ, исходя из реальной практики, по методике минимизации затрат.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M — среднее выборочное, SE — стандартная ошибка среднего. Проверка нормальности распределения при-

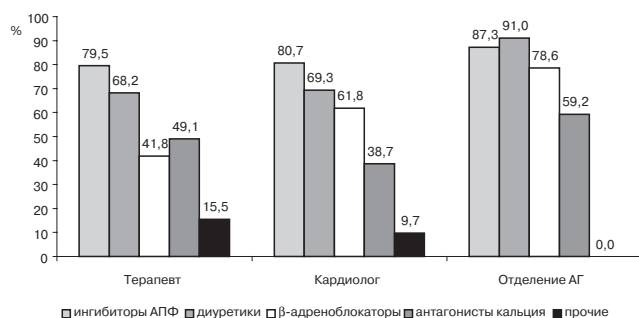


Рис. 1. Частота назначения антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп на этапах лечения больных АГ (в %).

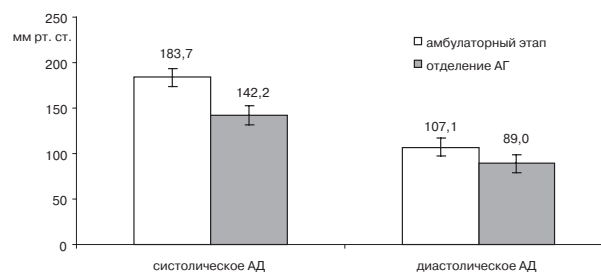


Рис. 2. Эффективность антигипертензивной терапии на амбулаторном и стационарном этапах лечения в 2003 г. (средний достигнутый уровень АД, мм рт. ст.).

наков (уровень АД систолического и диастолического) проводилась с использованием теста Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий — с помощью критерия Левене. Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных признаков применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни [6].

Результаты

Основу врачебных назначений составляли четыре основных класса антигипертензивных препаратов (препараты первого ряда, рекомендованные для базовой терапии больных АГ [3]): β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция и диуретики (рис. 1).

При условии высокой приверженности больных к назначенному лечению в специализированном отделении АГ клиническая эффективность медикаментозной терапии была высокой у 90% пациентов (рис.

2): средний уровень АД у больных при выписке из стационара приблизился к целевому ($p=0,0012$; U-критерий Манна-Уитни).

В таблице 1 приведены данные об используемых при лечении антигипертензивных препаратах по данным отделения АГ за 2003 г.

Комбинированной антигипертензивной терапии врачи отдавали предпочтение у больных с более тяжелой АГ, более старшего возраста и при наличии органических нарушений — в целом у 89,8% больных. Такая тактика назначения препаратов находится в соответствии с современными рекомендациями. Поэтому объяснимо, что средние назначаемые суточные дозы большинства используемых лекарственных препаратов были ниже рекомендованных.

Результаты расчета стоимости лечения указанными препаратами представлены на рис. 3. Стоимость одного дня лечения β-адреноблокаторами составила около $4,55 \pm 0,21$ рублей. При этом, лечение Конко-

Таблица 1

Частота назначения, эффективные и рекомендуемые средние суточные дозы антигипертензивных препаратов

Препарат	Фирма-производитель	Частота назначения, %	Средние суточные дозы, мг	
			Рекомендуемые	Фактические
Эгилек	Egis, Венгрия	55,5	100	66,8
Конкор	Nicomed, Германия	10,6	12,5	8,3
Атенолол	Россия	6,0	125	87,3
Кордафлекс ретард	Egis, Венгрия	30,8	75	40
Кордипин XL	KRKA, Словения	15,3	40	40
Нормодипин	Gedeon Richter Ltd., Венгрия	1,3	6,25	6,5
Эналаприл	Россия	46,1	22,5	31,8
Ренитек	MSD, США	19,2	22,5	24,1
Энап	KRKA, Словения	14,9	22,5	26,8
Мозекс	Schwarz Pharma AG, Германия	8,7	11,25	15,4
Аккупро	Parke-Davis GmbH, Германия	0,6	42,5	16,7
Престариум	Laboratoires Servier, Франция	1,5	4	7
Диротон	Gedeon Richter Ltd., Венгрия	2,0	21,25	16
Гипотиазид	Sanofi-Sinthelabo, Франция	47,6	31,25	12,5
Арифон ретард	Laboratoires Servier, Франция	30,8	1,5	1,5
Индап	PRO.MED. CS Praha a.s., Чехия	19,7	2,5	2,5
Верошпирон	Gedeon Richter Ltd., Венгрия	3,6	31,25	25

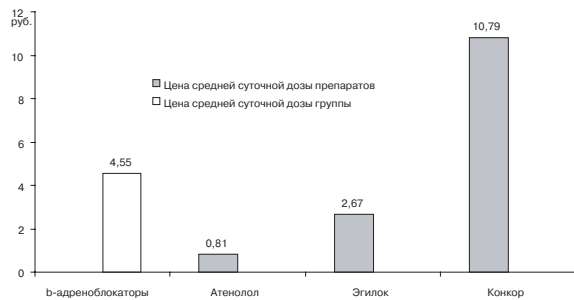


Рис. 3. Стоимость лечения β -адреноблокаторами в 2003 г. (в расчете на фактическую среднюю суточную дозу, в рублях).

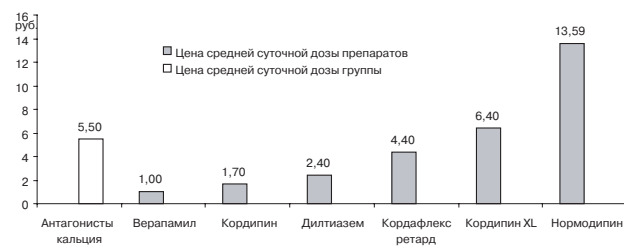


Рис. 4. Стоимость лечения антагонистами кальция в 2003 г. (в расчете на фактическую среднюю суточную дозу, в рублях).

ром было в 4 раза дороже лечения Эгилоком и в 13 раз — Атенололом.

Аналогичные расчеты были проведены для других групп антигипертензивных препаратов: антагонистов кальция (рис. 4), диуретиков (рис. 5), ингибиторов АПФ (рис. 6).

Из диуретиков наиболее затратным оказался Арифон-ретард, лечение которым было в 5 раз дороже, чем Гипотиазидом и в 3,5 раза — чем Индапом (рис. 5).

Наиболее часто применяемая и самая дорогая группа лекарств — ингибиторы АПФ (рис. 6). В среднем, стоимость одного дня лечения этой группой препаратов составила $12,61 \pm 0,52$ рублей.

Обсуждение

В большинстве случаев врачи города Омска использовали препараты первого ряда для лечения больных АГ. Дозы лекарств были ниже средних рекомендуемых. Однако в составе комбинированной терапии такой режим оказался высоко эффективным в плане снижения АД до целевого уровня. Это позволило провести экономический расчет фактической стоимости лечения каждым препаратом и фармакологическими группами в составе реальной комбинированной антигипертензивной терапии.

Проведенные расчеты легли в основу разработанной и внедренной технологии лекарственного тестирования — последовательного или целенаправленного (выборочного) назначения препаратов разных фармакологических групп и препаратов одной груп-

пы с учетом их доказанной клинической и экономической эффективности. При изменении цены препарата предложенная методика позволяет легко пересчитать стоимость клинического эффекта, достигнутого в течение суток и, соответственно, любого временного периода лечения.

Индивидуальный выбор антигипертензивного препарата определяется наличием установленных показаний для групп лекарственных средств [3]. В случаях неосложненной АГ при отсутствии установленных показаний для назначения других гипотензивных препаратов отчетливое предпочтение следует отдавать тиазидным и тиазидоподобным диуретикам в низких дозах [7]. Одним из основных при выборе тактики лечения является принцип объективности и доказательности. Доказательная медицина включает интеграцию индивидуального клинического опыта врача с наиболее ценными доказательствами, полученными в клинических исследованиях соответствующего уровня организации [1]. Поэтому врачу следует обращать внимание на количество исследований по каждому из препаратов — то есть, на доказательную базу эффективности применения того или иного лекарственного средства. При этом в условиях формирования правовых отношений «врач-пациент» обязанностью врача является информирование пациента о преимуществах и недос-

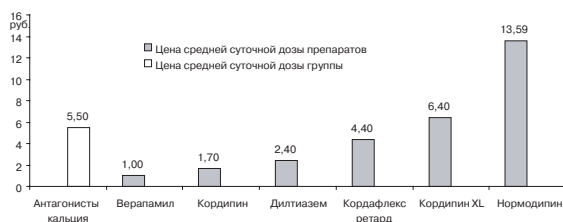


Рис. 5. Стоимость лечения диуретиками за 2003 г. (в расчете на фактическую среднюю суточную дозу, в рублях).

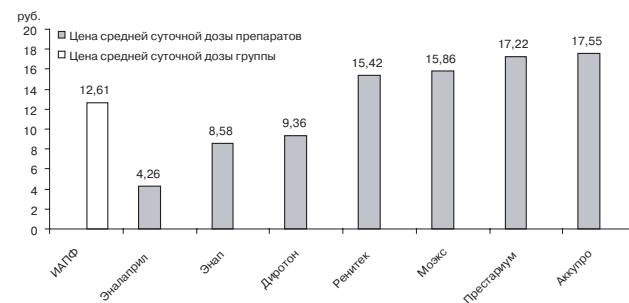


Рис. 6. Стоимость лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в 2003 г. (в расчете на фактическую среднюю суточную дозу, в рублях).

татах использования конкретного лекарственного средства. Гражданская ответственность врача предусмотрена при причинении вреда здоровью вследствие недостоверной или недостаточной информации о медицинской услуге, в том числе — о лекарственном препарате для больного (Статья 31. Право граждан на информацию о состоянии здоровья) [4].

Заключение

Лечение больных АГ в соответствии с разработанной технологией лекарственного тестирования высоко эффективно. При выборе приоритета для назначения пациенту конкретного препарата врач должен ориентироваться на предполагаемую клиническую

(доказательная база, коллективный и личный опыт использования лекарственного препарата) и экономическую эффективность назначенного им лечения.

Таким образом, применение результатов фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований должно являться частью процесса принятия решений на индивидуальном и управленческом уровнях, а также мониторинга использования лекарственных препаратов в реальной клинической практике. При условии «прозрачности» системы врач и пациент могут самостоятельно перераспределять ресурсы и использовать самые необходимые в конкретной ситуации лекарства в рамках имеющихся средств.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. Классы гипотензивных препаратов: стратегия и тактика выбора первого препарата// Сердце. — 2002. — Т. 5. — № 5. — С. 220-229.
2. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ/ «Ньюдиамед», 2004: 404 с.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 11 октября 2001 г.
4. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. Приказ № 5487-1 (с изменениями от 2.03.1998 г., 20.12.1999 г., 2.12.2000 г.)
5. Остроумова О.Д., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8. — № 6. — С. 193-199.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.П. Леонова — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Выпуск V. — М.: «ЭХО», 2004. — 944 с.
8. Anderson F., Kartman B., Anderson O. Cost-effectiveness of felodipine-metoprolol (Logimax) and enalapril in the treatment of hypertension//Clin. Exp. Hypertens., 1998; 20 (8): 833-846.

Abstract

Based on the results of pharmacoepidemiological and pharmacoeconomical analysis of combined antihypertensive therapy, a new technology of pharmacotesting was developed and implemented: a consecutive administration of agents from different classes, and drugs from the same class, according to clinical efficacy and treatment costs. In such a transparent system, doctors and patients could relocate resources by themselves and make the optimal choice from available agents.

Keywords: arterial hypertension, pharmacoepidemiology, pharmacoeconomics.

Поступила 19/07-2004

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ДАННЫМ ДИНАМИКИ ЭКГ

Амиянц В.Ю., Уткин В.А.

Пятигорский государственный НИИ курортологии МЗ РФ; Кисловодская клиника

Резюме

Изучались результаты мониторингирования ЭКГ во время физических тренировок и нагрузочных тестов у больных ИБС. Анализировалась частота сердечных сокращений, величины площади волны R, сегмента PQ, депрессии сегмента ST в динамике. Применялся кластерный и дискриминантный анализ по выборке из 59 замеров, агрегированных в евклидовой метрике. По разработанной авторами формуле рассчитывался индекс дисфункции левого желудочка (ИДЛЖ), позволяющий ЭКГ-методом проводить превентивную диагностику развития острой ишемической дисфункции левого желудочка и опасных для жизни нарушений ритма при выполнении физических нагрузок. Индекс ИДЛЖ может найти широкое распространение в практике, благодаря простоте измерений и расчетов предлагаемых параметров.

Ключевые слова: ишемическая дисфункция левого желудочка, диагностика, физические тренировки.

Известно, что ишемия миокарда, в результате развития каскада метаболических и электролитных нарушений, приводит к возникновению нарушений ритма, депрессии сократительной функции миокарда, усугублению энергодифицита, альтерации мембран и ферментов кардиоцитов, нарушению механизмов регуляции их функций [1].

Современные электрокардиографические методы контроля реакции на физические нагрузки (ФН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) преследуют цель диагностики и оценки выраженности ишемии миокарда во время проведения диагностических нагрузочных тестов и физических тренировок для адекватного дозирования диагностических и тренирующих нагрузок. Актуальность этих исследований объясняется тем, что одним из тяжелейших осложнений транзиторной ишемии миокарда является нарушение насосной функции левого желудочка (ЛЖ) — его ишемическая дисфункция, приводящая к внезапному падению артериального давления и (или) нарушениям ритма сердца, иногда фатальным. Еще J.B. Irving and R.A. Bruce [2] описано развитие 6 случаев фибрилляции желудочков у больных с клинически диагностированной ИБС при проведении пробы с физической нагрузкой на тредмиле. У этих больных наблюдалось снижение или недостаточное повышение систолического АД при физической нагрузке. Авторы полагают, что недостаточное увеличение сердечного выброса при ФН связано с регионарной ишемией миокарда, способствующей развитию желудочковой аритмии.

Позднее установлено, что риск смерти от ИБС во время нагрузки проявляется сочетанием депрессии сегмента ST, частых и сложных желудочковых экста-

систола (ЖЭ) на фоне низкой толерантности к физическим нагрузкам (ТФН), а для больных с повышенным риском повторного инфаркта миокарда (ИМ) характерно появление депрессии сегмента ST при отсутствии низкой ТФН, а также возникновение приступа стенокардии или падения АД на 10 мм рт. ст. и более [3].

Описаны и различные типы изменения внутрисердечной гемодинамики: в частности, при 1-м варианте повышается конечно-диастолическое давление в ЛЖ при сохраненном ударном объеме (УО). Нарушение сократительной способности миокарда при ишемии при этом компенсируется включением механизма Франка-Старлинга, что способствует сохранению УО и даже его повышению. При 2-м варианте изменений приспособительные возможности механизма Франка-Старлинга исчерпаны уже в покое (более высокая величина КДО и при этом более распространенная ишемия), поэтому при нагрузке УО падает [4].

Трудно переоценить значение ЭКГ — исследований в оценке ишемической болезни сердца. Традиционно оценка тяжести ишемии миокарда опирается на показатели изменения сегмента ST. Известно также, что для оценки тяжести ишемии миокарда используется индекс ST/HR, учитывающий в качестве исходных параметров как показатели величины смещения сегмента ST на ЭКГ, так и частоту сердечных сокращений (HR) [5]. Однако, констатируя ишемию миокарда, индекс ST/HR не отражает сократительную функцию левого желудочка. Кроме того, глубина ишемии миокарда, фиксируемая таким образом на электрокардиограмме, хоть и способна сигнализировать о возможности развития угрожающих жизни нарушений сердечной деятельности, но последние не

всегда связаны именно со степенью депрессии сегмента ST, и наличие такой корреляции носит непостоянный характер. И обеспечить своевременную диагностику развивающейся ишемической дисфункции ЛЖ, отслеживая динамику электрической активности миокарда таким образом, не всегда возможно.

Отметим, что широко известные методы диагностики функционального состояния ЛЖ (вентрикулография, радиоизотопная сцинтиграфия миокарда, эходоплерокардиография, в том числе нагрузочная), несмотря на их высокую информативность, не могут применяться в качестве метода динамического контроля за состоянием функции ЛЖ непосредственно во время проведения физических тренировок, хотя бы по причине громоздкости оборудования.

Но диагностика ишемической дисфункции ЛЖ особенно важна именно в ходе выполнения физических нагрузок для своевременного проведения лечебных мероприятий, которые, как известно, в стадии развернутой клинической картины ишемической дисфункции ЛЖ, запаздывают. Поэтому необходима диагностика ранних стадий, а, точнее, предвестников такого осложнения.

Между тем, известно, что при транзиторной ишемии, в результате нарушения сократительной функции ЛЖ, повышается и конечное диастолическое давление в его полости. Это создает дополнительную нагрузку на левое предсердие. В итоге возникает острая перегрузка последнего, что проявляется транзиторным увеличением продолжительности и амплитуды волны Р на ЭКГ.

По данным экспериментальных и клинических работ [6], продолжительность зубца Р является одним из критериев начальной стадии сердечной недостаточности. Установлено, что есть закономерная тенденция к увеличению продолжительности зубца Р параллельно повышению диастолического давления в ЛЖ, и что этот показатель может быть использован для его оценки и, следовательно, для раннего выявления снижения миокардиального резерва [7]. Изучая изменения зубца Р на ЭКГ при артериальной гипертензии, R. Sandry (1976) пришел к выводу, что изолированное изменение зубца Р указывает на «неадекватность кровообращения». Для оценки состояния левого предсердия, по данным ЭКГ, используется индекс Макруза (Macrus R., 1958), определяемый как отношение продолжительности зубца Р к продолжительности сегмента PQ. Показано, что увеличение индекса Макруза более 2,78 является признаком недостаточности миокарда ЛЖ [1].

При анализе данных мониторингирования ЭКГ во время физических тренировок и нагрузочных тестов у больных ИБС, мы обратили внимание на то обстоятельство, что в процессе выполнения физических нагрузок на ЭКГ отмечаются транзиторные измене-

ния не только положения сегмента ST и зубца Т, но нередко отмечаются изменения волны Р.

Целью нашего исследования была разработка способа ранней ЭКГ-диагностики угрожающих жизни состояний, обусловленных ишемической дисфункцией ЛЖ в ходе выполнения физических нагрузок.

Материал и методы

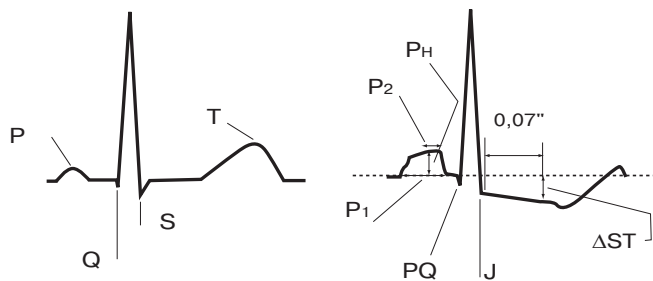
Изучались результаты мониторингирования ЭКГ во время физических тренировок и нагрузочных тестов (велоэргометрии) у больных ИБС, верифицированной методом коронарорентрокулографии. Всем больным проводились велоэргометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ. Анализировались частота сердечных сокращений, величины площади волны Р, сегмента PQ, депрессии сегмента ST в динамике. Перечень и методика измерений комплекса регистрируемых на ЭКГ параметров приведены на рис. 1.

Диагностическая значимость названных параметров была оценена нами с применением кластерного и дискриминантного анализа [8] по выборке из 59 записей, агрегированных в евклидовой метрике, а затем разделенных на 5 групп (47 наблюдений). Сгруппированные наблюдения параметров, характеризующих состояние больных ИБС в покое и при физической нагрузке, представлены в табл. 1. Исходя из перечисленных величин, по разработанной нами формуле [9], вычисляли индекс дисфункции ЛЖ (ИДЛЖ). Отрицательной динамикой считается увеличение этого индекса. Способ позволяет выявлять предвестники или начало развития дисфункции ЛЖ.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в тех случаях, когда у больных ИБС, во время физических тренировок и нагрузочных тестов, ишемия миокарда приводит к развитию опасных для жизни симптомов левожелудочковой недостаточности, сопровождающихся падением АД и желудочковой экстрасистолой высоких градаций, на ЭКГ, помимо депрессии сегмента ST, выявляется транзиторное увеличение не только продолжительности, но и амплитуды волны Р, которое не определяется у лиц без признаков дисфункции ЛЖ.

Следовательно, диагностика угрожающих жизни состояний вследствие ишемической дисфункции ЛЖ, на наш взгляд, должна строиться, исходя не только и не столько из изменений сегмента ST и частоты сердечных сокращений при нагрузке, а опираясь на более широкий комплекс регистрируемых на ЭКГ параметров. Для изучения диагностической значимости и возможности практического применения предложенного нами алгоритма анализа ЭКГ [9], мы, используя кластерный и дискриминантный анализ, провели классификацию параметров, характеризующих состояние больных ИБС в покое и при различ-



А. Общая схема ЭКГ и традиционные обозначения зубцов

Б. Методика углубленного анализа параметров ЭКГ, предлагаемых к использованию при мониторинговании

Рис. 1. Общая схема фиксации показаний ЭКГ с традиционными обозначениями зубцов (А) и методика измерения с целью углубленного изучения и нацеленного применения (Б).

Обозначения: на рисунке (Б): P_1 – ширина основания зубца Р (mm); P_2 – ширина вершины зубца Р (mm); P_H – высота зубца Р (mm); PQ – продолжительность сегмента PQ (mm); ΔST – степень депрессии сегмента ST (mm), измеряемая в точке, отстоящей на 0,07 сек от окончания комплекса QRS.

ных типах реакции на физические нагрузки. В результате этого были выделены 5 групп наблюдений параметров: 1 группа – условная норма в покое; 2 группа – условная норма реакции на нагрузку; 3 группа – ЖЭ высоких градаций (по Lown); 4 группа – ишемическая дисфункция ЛЖ с падением АД; 5 группа – отдых после нагрузки.

Эти данные представлены в табл. 1, в которой соответственно обозначены: P_1 – ширина основания зубца Р (mm); P_2 – ширина вершины зубца Р (mm); P_H – высота зубца Р (mm); PQ – продолжительность сегмента PQ (mm); HR (heart rate) – частота сердечных сокращений (b/min); ΔST – степень депрессии сегмента ST (mm).

В табл. 2 приведены результаты дискриминантного анализа выделенных таким образом групп наблюдений (состояний электрической активности миокарда), из которых видно, что достоверность и высокое качество дискриминации не вызывает сомнений: найдено 4 канонических дискриминантных функции, из которых 1-я имеет значимость $p < 0,001$, а 2-я и 3-я – $p < 0,05$. Корреляционное отношение для 1-й функции $t = 0,722$, доля дискриминации – $d = 0,675$, остаточная дискриминация – $\nabla = 0,299$, значимость по Уилксу – $p < 0,01$, при эффективности простых классифицирующих функций – 59,6% ($p < 0,001$).

Изучая полученные результаты, мы сочли возможным исключить из рассмотрения V группу (табл. 3), полагая, что итогом отдыха после нагрузки должна оказаться «условная норма покоя». И это раскрыло

Таблица 1

Сгруппированные в итоге агломерации в евклидовой метрике наблюдения параметров, характеризующих состояние больных ИБС в покое и при физической нагрузке

Группа параметров № I. Условная норма в покое					
P_1	P_2	P_H	PQ	HR	ΔST
4,5	2,4	1	1,3	93	2
4,5	3	1	1,4	100	2
4	2	1	2,5	94	0
2,3	1	1,5	1,5	63	0
4,6	1,5	1,5	5	78	0
4	2	1	4,3	71	0,2
4,9	1	1,2	1,5	79	0
6	2,5	2	3,5	80	0,5
Группа параметров № II. Условная норма реакции на нагрузку					
6,5	3,2	3	1	122	5
6,5	3,2	3	1	130	5
6,3	3,2	3	1	122	4
5	3	2	1	120	4,5
4,5	2,5	2	1	102	5
5,5	3	1,8	1	120	5
4,5	2,3	1,8	2,5	100	0
4,5	2,3	1,8	2,2	102	0,5
4,7	2,3	1,8	2,3	100	0,5
3	1	1,6	1,2	98	0
3	1	1,6	1,2	107	0
3	1,1	1,6	1	106	0,5
5,5	1,5	2	1,5	120	1,8
5,5	1,5	2	1,5	123	2
5	1	2	1,5	104	1,8
5	1,5	1,5	4	80	0
6	2,5	2	3,5	94	0,5
5	1,5	2	3,5	80	0,5
6	2	1,5	3	83	0
6	2	3	3	89	0
Группа параметров № III. Желудочковая экстрасистолия					
3,5	1,3	1,9	0,5	103	0,5
3	1	1,8	1	98	1
3,5	1,1	1,8	0,9	104	1
3	1	2	0,6	126	1,5
2,9	1,2	2	0,5	145	1,5
6	2	1,5	3	101	3
5	2	1,5	4	99	1
5	2	2	3,5	98	1
6	2	1,7	2	98	2
Группа параметров № IV. Ишемическая дисфункция ЛЖ с падением АД					
5,3	2,3	2	1,9	110	1,1
5,3	2,3	2,3	1,9	118	1,2
6	2	2	2,3	108	2
6	2	2	2,5	110	2
Группа параметров № V. Отдых после нагрузки (с падением АД и после нормализации АД)					
4,6	2	1,8	2	117	1
5	2	1,5	2	103	0,5
4,5	2	1,5	2	103	0,5
4,5	2	1,3	2,3	96	0,5
4,5	2	1,2	2,5	98	0,5
4,5	2	1,5	4,5	81	0,3

Таблица 2

**Результаты дискриминантного анализа
всех 5 групп наблюдений, представленных
всеми 6 параметрами**

Функция	Канонические коэффициенты дискриминантных функций						
	u1	u2	u3	u4	u5	u6	u0
I	0,8345	-3,7939	5,0921	0,9380	0,1879	0,2547	-27,1814
II	2,1883	4,3304	3,2536	-2,4041	-0,1591	-1,4379	-1,5146
III	1,7397	2,7031	-4,7890	0,7651	0,2745	-2,8410	-30,5921
IV	-3,3644	4,6208	2,9170	0,7936	0,0422	-0,4339	-3,5508
Стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций							
Функция	a1	a2	a3	a4	a5	a6	
I	0,2013	-0,5533	0,5588	0,2407	0,6928	0,0863	
II	0,5971	0,7144	0,4039	-0,6980	-0,6636	-0,5509	
III	0,4734	0,4448	-0,5930	0,2215	1,1417	-1,0856	
IV	-1,4035	1,1656	0,5537	0,3523	0,2688	-0,2541	
Полные структурные коэффициенты дискриминации							
Функция	s1	s2	s3	s4	s5	s6	
I	0,289	-0,013	0,807	-0,360	0,772	0,418	
II	0,733	0,709	0,479	0,081	-0,096	0,263	
III	0,230	0,183	-0,244	0,294	0,216	-0,325	
IV	-0,357	0,350	0,203	-0,179	0,267	0,121	
Групповые структурные коэффициенты дискриминации							
Функция	c1	c2	c3	c4	c5	c6	
I	0,208	0,060	0,659	-0,262	0,598	0,320	
II	0,722	0,642	0,569	0,134	-0,167	0,215	
III	0,190	0,179	-0,327	0,192	0,333	-0,257	
IV	-0,417	0,405	0,365	-0,251	0,405	0,175	
Оценки дискриминантных функций							
Функция	корреляционное отношение		доля дискри- минации		остаточная ди- скриминация		достоверность
I	0,722		0,675		0,2994		0,001
II	0,460		0,166		0,6257		0,050
III	0,437		0,147		0,7935		0,050
IV	0,137		0,012		0,9813		1,000
Центроиды каждого класса каждой функции							
Группы	Функции						
	I		II		III		IV
I	-6,2926		0,2458		-1,0105		-0,2755
II	1,5760		1,3030		-0,9014		0,1914
III	2,0839		-3,3550		-0,7418		-0,1237
IV	3,3154		1,7357		2,8882		-0,8480
V	-2,1993		-0,7958		3,5392		0,4801
Характеристики качества распознавания КДФ							
Эффективность 1-й дискриминантной функции 40,4%							
Качество дискриминации по Рао $p < 0,001$							
Простые классифицирующие функции							
Группа	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k0
I	3,2745	0,1959	2,1531	6,6184	0,9859	-4,3295	-56,6435
II	3,8707	-1,9954	6,3995	7,1913	1,1196	-4,3018	-75,9720
III	3,3219	-3,8479	5,3344	8,0423	1,1851	-3,8061	-77,3877
IV	5,0430	-2,4195	5,6208	7,3637	1,2146	-5,0184	-89,1556
V	3,6479	-0,2498	2,6333	7,5054	1,1662	-5,0959	-76,3535
Характеристики качества распознавания ПКФ							
Эффективность простых классифицирующих функций 59,6%							
Качество дискриминации по Рао $p < 0,001$							

Таблица 3

**Результаты дискриминантного анализа 4-х групп
наблюдений, представленных всеми 6 параметрами, но
исключена последняя группа — отдых после нагрузки**

Функция	Канонические коэффициенты дискриминантных функций						
	u1	u2	u3	u4	u5	u6	u0
I	0,9921	-3,5725	4,7104	0,9978	0,2344	-0,1233	-32,2869
II	2,4356	4,3607	1,8541	-2,2387	-0,0931	-1,8957	-6,6851
III	2,2733	-0,3825	-5,3953	0,2092	0,1679	-1,5824	-15,4004
Стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций							
Функция	a1	a2	a3	a4	a5	a6	
I	0,2329	-0,5086	0,4824	0,2371	0,8198	-0,0399	
II	0,7251	0,7873	0,2408	-0,6745	-0,4127	-0,7775	
III	0,8997	-0,0918	-0,9315	0,0838	0,9898	-0,8628	
Полные структурные коэффициенты дискриминации							
Функция	s1	s2	s3	s4	s5	s6	
I	0,281	-0,000	0,763	-0,327	0,803	0,358	
II	0,759	0,726	0,435	0,145	-0,055	0,195	
III	0,181	-0,120	-0,456	0,348	0,022	-0,407	
Групповые структурные коэффициенты дискриминации							
Функция	c1	c2	c3	c4	c5	c6	
I	0,192	0,069	0,594	-0,254	0,636	0,289	
II	0,741	0,662	0,486	0,176	-0,105	0,165	
III	0,172	-0,107	-0,643	0,291	0,127	-0,367	
Оценки дискриминантных функций							
Функция	корреляционное отношение	доля дискри- минации	остаточная ди- скриминация	достоверность			
I	0,726	0,757	0,3428	0,001			
II	0,463	0,185	0,7240	0,050			
III	0,281	0,058	0,9211	1,000			
Центроиды каждого класса каждой функции							
Группы	Функции						
	I	II	III				
I	-7,0135	0,0221	0,3030				
II	1,2531	0,9919	-0,6284				
III	1,8929	-3,1669	0,1913				
IV	3,5023	2,1217	2,1054				
Характеристики качества распознавания КДФ							
Эффективность 1-й дискриминантной функции 51,2%							
Качество дискриминации по Рао $p < 0,001$							
Простые классифицирующие функции							
Группа	k1	k2	k3	k4	k5	k6	k0
I	3,1407	-0,1555	2,4007	5,7598	0,9187	-4,0692	-52,3580
II	3,7439	-2,1780	6,3065	6,2346	1,0505	-4,1232	-70,9917
III	3,2190	-3,8272	5,4174	7,0393	1,1094	-3,6631	-72,3851
IV	4,8805	-2,5669	5,5820	6,2854	1,1396	-4,8285	-83,3077
Характеристики качества распознавания ПКФ							
Эффективность простых классифицирующих функций 68,3%							
Качество дискриминации по Рао $p < 0,001$							

Таблица 4

Результаты дискриминантного анализа 4-х групп наблюдений, представленных только 5 параметрами (исключен параметр ST)

Функция	Канонические коэффициенты дискриминантных функций					
	u1	u2	u3	u4	u5	u0
I	0,9188	-3,6554	4,6498	1,0587	0,2294	-31,4524
II	1,9808	3,7704	3,9427	-1,8094	-0,2051	0,5394
III	2,4606	-1,4391	-5,2970	0,8960	0,1149	-12,7539
Стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций						
Функция	a1	a2	a3	a4	a5	
I	0,2188	-0,5278	0,4829	0,2551	0,8135	
II	0,4652	0,5370	0,4039	-0,4301	-0,7175	
III	1,0254	-0,3637	-0,9629	0,3779	0,7132	
Полные структурные коэффициенты дискриминации						
Функция	s1	s2	s3	s4	s5	
I	0,276	-0,004	0,762	-0,329	0,803	
II	0,784	0,789	0,539	0,100	-0,051	
III	0,543	0,172	-0,331	0,463	0,017	
Групповые структурные коэффициенты дискриминации						
Функция	c1	c2	c3	c4	c5	
I	0,188	0,066	0,593	-0,255	0,636	
II	0,790	0,730	0,624	0,159	-0,140	
III	0,569	0,181	-0,520	0,444	0,080	
Оценки дискриминантных функций						
Функция	корреляционное отношение		доля дискри- минации	остаточная ди- скриминация		достоверность
I	0,725		0,800	0,3669		0,001
II	0,425		0,158	0,7745		0,050
III	0,235		0,042	0,9450		1,000
Центроиды каждого класса каждой функции						
Группы	Функции					
	I	II	III			
I	-6,9191	-0,1790	0,2280			
II	1,2293	1,4818	-0,4065			
III	1,9167	-3,6932	-0,0996			
IV	3,3789	1,2587	1,8005			
Характеристики качества распознавания КДФ						
Эффективность 1-й дискриминантной функции 53,7%						
Качество дискриминации по Рао $p < 0,001$						
Простые классифицирующие функции						
Группа	k1	k2	k3	k4	k5	k0
I	1,4367	-4,2786	2,5075	8,1368	0,8425	-45,9308
II	2,0172	-6,3558	6,4146	8,6432	0,9733	-64,3928
III	1,6851	-7,5387	5,5135	9,1791	1,0408	-67,1769
IV	2,8586	-7,4594	5,7086	9,1060	1,0491	-74,2583
Характеристики качества распознавания ПКФ						
Эффективность простых классифицирующих функций 65,9%						
Качество дискриминации по Рао $p < 0,001$						

Таблица 5

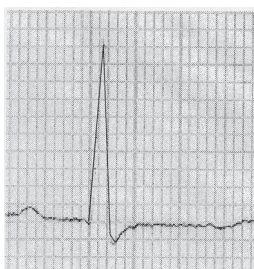
Результаты дискриминантного анализа 4-х групп наблюдений, представленных лишь 3 параметрами (рассматриваются только основание и высота зубца Р а также HR)

Функция	Канонические коэффициенты дискриминантных функций			
	u1	u2	u3	u0
I	0,2050	6,0772	0,1616	-28,6741
II	-5,8647	-1,5976	0,2298	7,6066
III	1,5435	-5,8822	0,1333	-10,1123
Стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций				
Функция	a1	a2	a3	
I	0,0457	0,5912	0,5369	
II	-0,8949	-0,1063	0,5225	
III	0,7122	-1,1840	0,9161	
Полные структурные коэффициенты дискриминации				
Функция	s1	s2	s3	
I	0,389	0,891	0,849	
II	-0,880	-0,254	0,356	
III	0,274	-0,377	0,392	
Групповые структурные коэффициенты дискриминации				
Функция	c1	c2	c3	
I	0,291	0,776	0,721	
II	-0,927	-0,301	0,472	
III	0,259	-0,616	0,563	
Оценки дискриминантных функций				
Функция	корреляционное отношение	доля дискриминации	остаточная дискриминация	достоверность
I	0,665	0,811	0,4691	0,001
II	0,356	0,148	0,8403	0,050
III	0,195	0,041	0,9619	1,000
Центроиды каждого класса каждой функции				
Группы	Функции			
	I	II	III	
I	-6,7386	-1,0367	0,0655	
II	1,8083	-1,1281	-0,3670	
III	0,5858	4,8577	0,1952	
IV	3,1177	-3,2158	1,2651	
Характеристики качества распознавания КДФ				
Эффективность 1-й дискриминантной функции 41,5%				
Качество дискриминации по Rao $p < 0,001$				
Простые классифицирующие функции				
Группа	k1	k2	k3	k0
I	3,6548	-0,7022	0,3932	-23,6717
II	3,6718	2,9252	0,4698	-36,9571
III	3,1366	1,7729	0,4947	-34,9126
IV	4,3060	1,9987	0,5077	-42,5398
Характеристики качества распознавания ПКФ				
Эффективность простых классифицирующих функций 53,7%				
Качество дискриминации по Rao $p < 0,001$				

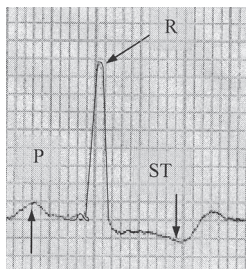
еще более высокое качество дискриминантных возможностей анализа названных параметров: дискриминация сведена к 3-м каноническим дискриминантным функциям, из которых значимы 2 первых ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). При этом доля дискриминации 1-й функции оказалась еще более высокой ($d = 0,757$) при остаточной дискриминации $\nabla = 0,343$, а эффектив-

ность простых классифицирующих функций – 68,3% ($p < 0,001$).

Но и в том, и в другом случае можно видеть (структурные коэффициенты дискриминации), что роль показателя смещения сегмента ST не столь велика, как высоты зубца Р и величины ЧСС при нагрузке. Для более точной диагностики, по-видимому, долж-



До нагрузки
АД – 120/70 мм рт. ст.
ЧСС – 71 в 1 мин
Жалоб нет



50Wt – 2,5 min – остановка
АД – 90/70 мм рт. ст.
ЧСС – 108 в 1 мин
Боль за грудиной, одышка, головокружение



8-я мин отдыха
АД – 110/70 мм рт. ст.
ЧСС – 81 в 1 мин
Жалоб нет

Рис. 2. Велоэргометрия от 17.05.1989. Реальные, репрезентативные фрагменты ЭКГ.

Значения параметров ЭКГ, предлагаемых нами для расчета индекса IDLV

	P1 (mm)	P2 (mm)	PH (mm)	PQ (mm)	HR (b/min)	ΔST (mm)	Комментарий
1	4	2	1	4,3	71	0,2	Исходная
2	5	2	2	3,5	98	1	50 Вт 1 мин
3	6	2	2	2,3	108	2	50 Вт 2,5 мин-боль, падение АД
4	6	2	2	2,5	110	2	STOP
5	4,5	2	1,5	4,5	81	0,3	8 мин отдыха

ны быть учтены и другие параметры, характеризующие зубец Р, а именно – ширина его основания и вершины. В самом деле, исключение из рассмотрения параметра ST существенно не ухудшает качества канонических дискриминантных и простых классифицирующих функций (табл. 4), причем роль 1-й дискриминантной функции оказывается еще более высокой ($d = 0,800$), а эффективность простых классифицирующих функций существенно не снижается, составляя 65,9%.

Чтобы показать, сколь важную роль играют параметры, характеризующие зубец Р в купе с показателем ЧСС, мы проанализировали дискриминантные возможности лишь ширины и высоты зубца Р в сочетании с величиной ЧСС (табл. 5). Но и при этом качество дискриминации оказывается вполне убедительным. Получены 3 канонических дискриминантных функции, из которых столь же значимы две первых, причем доля дискриминации, приходящаяся на 1-ю функцию, $d = 0,811$, а эффективность простых классифицирующих функций – 53,7% ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают наши предположения о том, что возникновение транзиторного увеличения зубца Р на ЭКГ в момент развития ишемии миокарда при нагрузке отражает транзиторное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка – его острую ишемическую дисфункцию. Зная это, удастся не только диагностировать возникновение ишемии миокарда в результате нагрузки, но и выявить динамику развития ишемической дисфункции ЛЖ и риска возникнове-

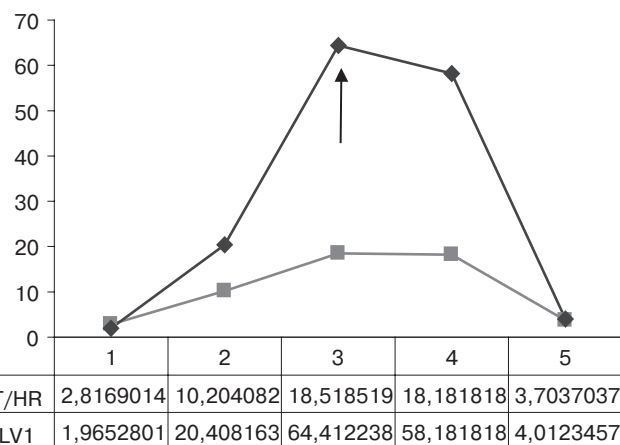


График динамики индексов: традиционного – ST/HR (нижняя линия), и предлагаемого нами – IDLV (верхняя линия)

Больной А.С. А-ц. Велоэргометрический нагрузочный тест.

ния опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Приведем пример применения индекса ИДЛЖ в сравнении с общепринятым индексом ST/HR.

На рис. 2 представлены данные, полученные при велоэргометрии больного А.С. А-ц, 59 лет. В анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда, после которого тяжесть течения ИБС приняла характер IV класса NYHA. Во время велоэргометрического теста у данного пациента при нагрузке 50 wt развивался ангинозный приступ с одышкой, головокружением и падением АД. На ЭКГ на высоте нагрузки были зарегистрированы депрессия сегмента ST, а также увеличение волны Р. Из рисунка видно, что индекс IDLV (верхняя линия), более чувствителен и дина-

мичен, чем общепринятый индекс ST/HR (нижняя линия).

У больного диагностирована ишемическая дисфункция ЛЖ. Больной был направлен на обследование в кардиохирургическое отделение Российского Научного Центра Хирургии РАМН (Москва) где при велоэргометрическом тесте возникло обморочное состояние, а при коронарографии выявлен стенозирующий атеросклероз 3-х артерий.

Полученные нами данные нашли отражение в изобретении «Способ ЭКГ-диагностики угрожающих жизни состояний, обусловленных ишемической дисфункцией левого желудочка» [9]. Опыт нашей работы показал, что увеличение индекса ИДЛЖ является весьма чувствительным предиктором развития ишемической дисфункции ЛЖ и опасных для жизни нарушений ритма. В то же время, индекс ИДЛЖ может найти широкое распространение в практике, благодаря простоте измерений и расчетов предлагаемых параметров. По нашему мнению, применение индекса ИДЛЖ актуально в следующих ситуациях: а) во время проведения диагностических нагрузочных проб для выделения группы риска среди больных ИБС; б) предлагаемый индекс может оказаться весьма ценным для оценки адекватности нагрузок во время физических тренировок, широко применяемых в процессе реабилитации больных после инфаркта миокарда и после операции коронарного шунтирова-

ния. Мы полагаем, что расчет индекса ИДЛЖ возможно проводить автоматически, встроив нашу формулу в программу обработки ЭКГ Холтеровского монитора. В перспективе есть возможность использовать простые решающие правила в виде модуля с самонастраивающейся на пациента программой. Это дало бы возможность автоматически диагностировать ишемическую дисфункцию ЛЖ и своевременно предупреждать пациентов о необходимости корректировать тренирующую нагрузку, а, следовательно, существенно снизить риск выполнения физических нагрузок у больных ИБС.

Выводы

1. Диагностика угрожающих жизни состояний вследствие ишемической дисфункции ЛЖ при физической нагрузке, должна строиться не только и не столько на основе изменений сегмента ST и частоты сердечных сокращений, но также включать и амплитудно-временные параметры зубца Р и сегмента PQ.

2. Увеличение индекса ИДЛЖ является весьма чувствительным предиктором развития ишемической дисфункции левого желудочка и опасных для жизни нарушений ритма.

3. Индекс ИДЛЖ может найти широкое распространение в практике, благодаря простоте измерений и расчетов предлагаемых параметров.

Литература

1. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность// М. — 1986. — 272 С.
2. Irving J.B., Bruce R.A. Exertional Hypotension and Postexertional Ventricular Fibrillation in Stress Testing//Am. J. Cardiol. 1977;39(6):849-851.
3. Иванова Л.А., Мазур Н.А., Смирнова Т.М. и др. Результаты теста с физической нагрузкой у больных с хронической ишемической болезнью сердца// Кардиология. — 1982;7:52-57.
4. Яновский Г.В., Стаднюк Л.А., Воронков Л.Г. и др. Конечная часть желудочкового комплекса ЭКГ и внутрижелудочковая гемодинамика при физической нагрузке у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью//Кардиология. — 1983;6:50-55.
5. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ. М., Медицина, 1993, с. 636-646.
6. Poplowska W. Zachowanie sie zalamkow P elektrokardiogramu u doswiadczalnum zatorozo tetnic wiencowich// Kardiolog. Pol.— 1972, vol. 15 p.207-214.
7. Nellins D., Schulz J., Spronger J. et al. Iber die Bezieungen von P. — Zackendoner und Blutdruckte//Dtsch. Gesundh., 1972, Bd 27, S. 170-172.
8. Ким Джейн-Он, Мьюллер Чарльз У., Клекка Уильям Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Пер. с англ. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 214 С.
9. Амиянц В.Ю., Уткин В.А. Способ ЭКГ-диагностики угрожающих жизни состояний, обусловленных ишемической дисфункцией левого желудочка. / Патент РФ на изобретение №2180187 от 10.03.2002. 12 С.

Abstract

Results of ECG monitoring (dynamics of heart rate, P-wave area, PQ length, ST depression) during physical training and exercise stress tests were analyzed in patients with coronary heart disease (CHD). Cluster and discriminative analysis in a sample of 59 measurements, agglomerated in Euclid metric, was used. By original formula, developed by authors, left ventricular dysfunction index (LVDI) was calculated. This index gave an opportunity for preventive diagnostics of left ventricular acute ischemic dysfunction and life-threatening arrhythmias during physical stress. LVDI could be widely used in clinical practice, as all its parameters are simple to measure and calculate.

Keywords: left ventricular ischemic dysfunction, diagnostics, physical training.

Поступила 25/02-2004

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Вакина Т.Н., Шутлов А.М.*, Зиновьева Е.Г., Шалина С.В., Кунаева Р.А.

Центральная городская больница им. Г.А.Захарьина, Пенза; Ульяновский государственный университет, кафедра терапии и профессиональных болезней *

Резюме

Обследовано 34 больных хроническим простатитом (ХП) с нарушением половой функции (средний возраст — $44,6 \pm 12,0$ лет). Исследование проведено в стадии ремиссии ХП. Согласно опроснику для определения состояния сексуальной функции, 12 больных имели выраженные нарушения половой функции, 22 — умеренные. В сыворотке крови определяли содержание тестостерона, пролактина, дегидроэпиандростерона-сульфата. Всем больным проведено амбулаторное суточное мониторирование артериального давления в течение 24 часов. Несмотря на нормальный уровень артериального давления, 12 (35,3%) больных имели суточный профиль “non-dipper”. Установлено наличие прямой связи между средним суточным систолическим артериальным давлением (ССАД) и пролактином в сыворотке крови ($r = 0,55$; $p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что пролактин сыворотки независимо связан с ССАД ($\beta = 0,62$; $p = 0,001$; $R^2 = 0,34$). Суточный профиль артериального давления у больных хроническим простатитом с половой дисфункцией, не имеющих артериальной гипертензии, характеризуется отсутствием должного снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время у трети пациентов (“non-dipper”).

Ключевые слова: хронический простатит, сексуальная дисфункция, суточный профиль артериального давления.

По данным известного Массачусетского исследования, 52% мужчин старше 40 лет имеют ту или иную степень эректильной дисфункции. Нередко к нарушению половой функции приводит хронический простатит (ХП). Так, в крупном исследовании, проведенном в Финляндии, установлено, что эректильная функция нарушена у 43%, либидо снижено у 23% больных ХП [1]. Известны нарушения половой функции у больных гипертонической болезнью, причем у ряда больных проблему усугубляют антигипертензивные препараты [2]. Вместе с тем, нельзя исключить, что половая дисфункция, со свойственными ей нейро-эндокринными нарушениями, влияет на течение и прогноз артериальной гипертензии. Не исключено, что сексуально-эндокринные нарушения у мужчин, независимо от наличия артериальной гипертензии, могут влиять на суточный ритм артериального давления.

Целью настоящей работы явилось исследование суточного ритма артериального давления у мужчин без артериальной гипертензии, имеющих половую дисфункцию, обусловленную хроническим простатитом.

Материал и методы

Обследовано 34 больных хроническим простатитом с нарушением половой функции. Возраст больных составил от 21 до 68 ($44,6 \pm 12,0$) лет.

Критериями включения больного в исследование были:

- 1) наличие хронического простатита (ХП) с нарушением половой функции;
- 2) нормальное артериальное давление (артериальную гипертензию диагностировали по критериям ВОЗ/МОАГ (1999) [3]).

Больного исключали из исследования при наличии:

- среднего суточного систолического артериального давления (ССАД) ≥ 130 мм рт. ст., среднего суточного диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 80 мм рт.ст., по данным суточного мониторирования артериального давления;
- сахарного диабета;
- ИБС (по клиническим признакам и (или) по результатам велоэргометрии);
- клинических и физикальных признаков атеросклеротического поражения периферических артерий;
- сопутствующей патологии нервной системы, печени, почек по поводу которой проводится фармакотерапия;
- гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии (индекс массы миокарда левого желудочка > 134 г/м²).

Хронический простатит (ХП) диагностировали на основании клинических проявлений заболевания,

пальцевого исследования предстательной железы, исследования секрета предстательной железы, исследования мочи после массажа предстательной железы. Суточное мониторирование артериального давления проводили в стадии ремиссии простатита не ранее, чем через 2 недели после окончания лечения простатита.

Для уточнения структуры предстательной железы и исключения онкологической патологии всем больным выполнено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (аппарат «АЛОКА-630» Япония).

Для определения состояния сексуальной функции использовали опросник «Международный индекс эректильной функции (IIEF)», который позволяет оценить все составляющие сексуальной функции. В зависимости от выраженности сексуальных расстройств, больные были разделены на 2 группы: в первую включили 12 больных с выраженным нарушением половой функции (IIEF < 30 баллов), во вторую – 22 больных с умеренно нарушенной половой функцией (IIEF 30–60 баллов).

Оценка гормонального статуса включала определение в сыворотке крови тестостерона, пролактина, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С). Исследование проводили иммуноферментным методом на аппарате «Униплан» с использованием наборов «Био-ХимМак» (Россия-США), «АльКорбио» (Финляндия-Россия).

Всем больным проведено амбулаторное суточное мониторирование артериального давления (аппарат ВР-3400, Россия) в течение 24 часов по стандартной методике. Анализировали следующие показатели: средние суточные (сут), дневные (д) и ночные (н) значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), их вариабельность (стандартное отклонение от средней величины), суточный индекс (СИ) САД и ДАД (разница между средним дневным АД и средним ночным АД, отнесенная к среднему дневному АД и выраженная в процентах). Рассчитывали также величину утреннего повышения САД и ДАД в период с 4 до 10 часов по разнице между максимальным и минимальным САД и ДАД и скорость утреннего повышения (отношение величины утреннего повышения АД к времени, за которое произошло повышение).

В зависимости от величины суточного индекса, выделяли следующие группы больных: *dippers* (СИ составляет 10–22%), *non-dippers* (СИ менее 10%), *over-dippers* (СИ более 22%), *night-peakers* (СИ имеет отрицательное значение).

Верхними границами нормы вариабельности считали: ВСАДд – 15,7 мм рт.ст., ВДАДд – 13,1 мм рт.ст., ВСАДн – 15,0 мм рт.ст., ВДАДн – 12,7 мм рт.ст. Вари-

абельность считали повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений.

Для исключения ИБС больным проведена велоэргометрия (Bioset-6000, Германия). Эхокардиография выполнена на аппарате «SONOS-100E, Hewlett Packard» в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу, определяли конечный диастолический размер левого желудочка. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ > 134 г/м².

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента для несвязанных переменных, проводился корреляционный анализ (Spearman R), многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как $M \pm SD$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования гормонального статуса у больных хроническим простатитом представлены в табл. 1. Больные с умеренно выраженной половой дисфункцией имели более высокий уровень тестостерона и ДЭА-С в сыворотке крови.

Данные суточного мониторирования артериального давления представлены в табл. 2. Несмотря на нормальный уровень артериального давления, 12 (35,3%) больных имели суточный профиль артериального давления *non-dipper*.

Корреляционный анализ показал наличие связи между пролактином сыворотки крови и ССАД ($r = 0,55$; $p < 0,001$), ССАДд ($r = 0,52$; $p = 0,002$), ВСАДд ($r = 0,40$; $p = 0,028$), ВДАДн ($r = 0,47$; $p = 0,011$), СИ-САД ($r = 0,38$; $p = 0,044$), СИДАД ($r = 0,38$; $p = 0,045$).

Таблица 1

Гормональный статус больных хроническим простатитом

Гормоны	1 группа (n=12)	2 группа (n=22)	p
Тестостерон (нмоль/л)	11,9±4,5	15,4±4,8	0,04
Пролактин (мМЕ/л)	242,0±129,2	229,4±148,5	0,80
Дегидроэпиандростерон-сульфат (мкг/мл)	1,8±0,9	2,9±1,3	0,01

Примечание: 1-я группа – больные с низкой половой активностью; 2-я группа – больные с умеренно сниженной половой активностью.

Таблица 2
Показатели суточного мониторинга артериального давления у больных хроническим простатитом с половой дисфункцией (n=34)

Показатель, единица измерения	M ± SD
Суточные показатели	
ССАДсут, мм рт.ст.	116,3 ± 5,8
СДАДсут, мм рт.ст.	72,0 ± 6,2
ВСАДсут, мм рт.ст.	9,6 ± 4,2
ВДАДсут, мм рт.ст.	9,1 ± 2,6
СИСАД, %	12,3 ± 5,7
СИДАД, %	15,8 ± 7,2
Величина утреннего повышения САД, мм рт.ст.	34,1 ± 10,2
Скорость утреннего повышения САД, мм рт.ст./ч.	13,3 ± 18,1
Величина утреннего повышения ДАД, мм рт.ст.	30,5 ± 8,2
Скорость утреннего повышения ДАД, мм рт.ст./ч.	8,5 ± 17,0
Дневные показатели	
ССАДд, мм рт.ст.	121,0 ± 5,7
СДАДд, мм рт.ст.	74,9 ± 5,5
ВСАДд, мм рт.ст.	10,7 ± 2,7
ВДАДд, мм рт.ст.	9,8 ± 2,5
Ночные показатели	
ССАДн, мм рт.ст.	106,1 ± 7,4
СДАДн, мм рт.ст.	63,0 ± 6,3
ВСАДн, мм рт.ст.	8,8 ± 3,0
ВДАДн, мм рт.ст.	8,5 ± 2,6

Примечание: ССАД – среднее систолическое артериальное давление, СДАД – среднее диастолическое артериальное давление, СИСАД – суточный индекс систолического артериального давления, СИДАД – суточный индекс диастолического артериального давления, ВСАД – вариабельность систолического артериального давления, ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления;

сут – суточный показатель, д – дневной показатель, н – ночной показатель.

Обнаружена обратная связь между уровнем ДЭА-С в сыворотке крови и ВДАДн ($r = -0,39$; $p = 0,035$). При многофакторном регрессионном анализе установлено, что пролактин сыворотки независимо связан с ССАД (табл.3). Статистически достоверной связи между тестостероном сыворотки и показателями суточного мониторинга артериального давления не обнаружено.

СИСАД у больных с умеренно выраженной и выраженной половой дисфункцией существенно не различались ($12,8 \pm 6,1$ и $12,0 \pm 5,6\%$, соответственно, $p=0,6$), так же, как и СИДАД ($16,1 \pm 8,2$ и $16,2 \pm 8,9\%$, соотв., $p = 0,8$).

Представленные данные свидетельствуют, что у нормотоников с хроническим простатитом и половой дисфункцией нередко нарушен суточный ритм артериального давления. Несмотря на нормальный уровень артериального давления, 35% больных имели суточный профиль “non-dipper”. Известно, что на частоту сердечно-сосудистых осложнений влияет не только уровень артериального давления, но и его суточный ритм с недостаточным снижением в ночные часы (non-dipper). При однофакторном анализе прослеживалась прямая корреляционная связь между пролактином и уровнем ССАД и ССАДд, а также ВСАДд и ВДАДн и СИ систолического и диастолического артериального давления. Наличие независимой связи между пролактином сыворотки и уровнем ССАД подтверждено многофакторным регрессионным анализом. Полученные данные свидетельствуют о влиянии пролактина на показатели центральной гемодинамики у больных ХП с нарушенной половой функцией.

Артериальная гипертония у обследованных пациентов была исключена, в том числе и по результатам суточного мониторинга артериального давления. Однако хорошо известно, насколько разным может быть уровень артериального давления в разные дни. Выраженная межсуточная вариабельность артериального давления влияет на развитие гипертрофии левого желудочка [4]. В.С.Волков и соавт. обнаружили более значительное снижение суточной вариабельности артериального давления у больных гипертонической болезнью, имеющих ГЛЖ, что авторы связывают с одновременным развитием структурных изменений в сосудистой стенке, обуславливающих стойкое повышение периферического сопротивления [5]. Для исключения влияния на циркадный ритм артериального давления органических поражений, обусловленных артериальной гипертонией, мы не вклю-

Таблица 3
Связь возраста и уровня гормонов в сыворотке крови с суточным средним систолическим артериальным давлением у больных хроническим простатитом с сексуальной дисфункцией по данным многофакторного регрессионного анализа

Зависимая переменная	Независимые переменные	R ²	β	p
ССАД (мм рт.ст.)	Возраст (годы)	0,34	- 0,13	- 0,07
	Тестостерон (нмоль/л)		- 0,15	0,45
	Пролактин (мМЕ/л)		0,62	0,34
	ДЭА-С (мкг/мл)			0,0010,72

Примечание: СрСАД – суточное среднее систолическое артериальное давление, ДЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат. R² – коэффициент детерминации модели.

чали в исследование больных с увеличенным индексом массы миокарда левого желудочка. Нам кажется, что такой подход позволяет исключить прямое или опосредованное влияние артериальной гипертензии на суточный ритм артериального давления у обследованных больных.

Помимо наиболее изученной функции пролактина — усиления лактации, данный гормон оказывает прямое действие на мозг, участвует в возникновении сексуальной дисфункции у мужчин [6].

В ряде публикаций отмечается связь между гиперпролактинемией и артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия при гиперпролактинемии обусловлена снижением прогестерона, стимулирующей β -адренорецепторов миокарда. У больных гипертензивной болезнью с гипоталамическим синдромом агонист дофаминергических рецепторов бромокриптин снижает уровень пролактина, альдостерона, дезоксикортикостерона и при этом наблюдается гипотензивный эффект. С увеличением пролактина может быть связан повышенный уровень тревожности, в этой связи предпринимаются попытки лечения этих пациентов агонистами рецепторов дофамина [7]. В обзоре литературы О.Д.Остроумовой и соавт. представлен анализ работ, свидетельствующих, что повышенный уровень тревожности у здоровых лиц является фактором риска развития гипертензивной болезни [8].

В биоптатах, полученных во время операций на надпочечниках у больных феохромоцитомой, обнаружена экспрессия рецепторов пролактин-освобождающего пептида (PrVP), как в неизмененной, так и в опухолевой ткани. Более выраженная экспрессия PrVP наблюдалась в опухолевой ткани, в связи с чем авторы высказывают предположение о патофизиологической роли PrVP при феохромоцитоме. Как известно, артериальная гипертензия является одним из ведущих клинических проявлений феохромоцитомы.

Снижение потенции является характерным симптомом пролактиномы у мужчин [9,10]. Одно из возможных объяснений этому — уменьшение при гиперпролактинемии уровня тестостерона в сыворотке крови [11]. Кроме того, у мужчин с пролактиномой наблюдается увеличение массы тела. Длительное лечение мужчин с пролактиномой дофаминовым агонистом бромокриптин приводит не только к значительному снижению уровня пролактина, но и ин-

декса массы тела [12]. Инфузия предсердного натрийуретического пептида, который обладает гипотензивным действием, сопровождается снижением уровня пролактина в сыворотке крови [13]. Перечисленные факты свидетельствуют о влиянии пролактина на гемодинамику, но не объясняют высокой частоты “non-dipper” среди обследованных больных.

Многие авторы не считают целесообразным рутинное исследование пролактина сыворотки у больных с эректильной дисфункцией, так как частота пролактиномы, как причины эректильной дисфункции, не превышает 1%. Однако, есть и сторонники исследования пролактина у всех мужчин с половыми нарушениями. А.М.Юхри et al. наблюдали выраженную гиперпролактинемия у пациентов без значительных нарушений половой функции.

Обращает внимание корреляционная связь между дегидроэпиандростероном сульфатом и вариабельностью ночного диастолического артериального давления. Однако, при многофакторном анализе такая связь не прослеживалась, вероятно, за счет влияния возраста на вариабельность артериального давления. Как известно, уровень ДЭА-С достигает максимума в 30-летнем возрасте, затем прогрессивно снижается. Основная часть ДЭА в плазме представлена в сульфатной форме (дегидроэпиандростерон и его сульфатная форма — слабые андрогены, продуцируемые надпочечниками). Ряд авторов относят ДЭА к нейростероидам. Роль ДЭА в регуляции половой функции изучена недостаточно. Связи между ДЭА и уровнем тестостерона у здоровых мужчин не наблюдается. С возрастом уровень ДЭА-С снижается, что рассматривается как составная часть возрастных изменений эндокринной системы. Как снижение ДЭА отражается на состоянии гемодинамики, не ясно. В одном из исследований дегидроэпиандростерон оказался эффективным в лечении эректильной дисфункции у больных с артериальной гипертензией, но не при сахарном диабете или неврологической патологии.

Выводы

Суточный профиль артериального давления у больных хроническим простатитом с половой дисфункцией, не имеющих артериальной гипертензии, характеризуется отсутствием должного снижения систолического и диастолического артериального давления в ночное время у трети пациентов (“non-dipper”).

Литература

1. Mehik A., Hellstrom P., Saprola A. et al. Fears sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland//BJU Int. 2001;88:35-38.
2. Kim Y.S., Park S., Sunwoo S. Short-term safety and tolerability of antihypertensive agents in Korean patients: an observational study//Pharmacoevidenciol. Drug. Saf. 2000;9:603-609.
3. Guidelines Subcommittee. World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension//J. Hypertens. 1999;17:151-183.
4. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Куликова Е.С. и др. Влияние межсуточной вариабельности артериального давления на геометрию левого желудочка у больных с дидиализной хронической почечной недостаточностью//Тер. арх. 2002; 6: 42-45.
5. Волков В.С., Мазур Е.С., Мазур В.В. О клиническом значении

- уменьшения ночного снижения артериального давления у больных гипертонической болезнью// Кардиология. 1999;12:32-34.
6. Meaney A.M., O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequence of hyperprolactinaemia// Life Sci. 2002;71:979-992.
 7. Condren R.M., Sharifi N., Thakore J.H. A preliminary study of dopamine-mediated prolactin inhibition in generalized social phobia//Psychiatry Res. 2002;111:87-92.
 8. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Первичко Е.И. и др. Артериальная гипертензия и тревожные расстройства//Кардиология 2002;2:95-99.
 9. Nomikos P., Buchfelder M., Fahlbusch R. Current management of prolactinomas// J. Neurooncol. 2001; 54:139-150.
 10. Kruger T.H., Haake P., Hartmann U. et al. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? //Neurosci. Biobehav. Rev. 2002;26:31-44.
 11. Р.Спарк. Нарушения секреции пролактина. В кн.: Эндокринология/ Под ред. Н.Лавина. Пер. с англ. Москва, Практика, 1999;160-168.
 12. Doknic M., Pekic S., Zarkovic M. et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. Eur. J. Endocrinol. 2002;147:77-84.
 13. Vesely D.L., San Migel C.L., Hassan I. et al. Atrial natriuretic hormone, vessel dilator, long acting natriuretic hormone, and kaliuretic hormone decrease circulating prolactin concentrations// Horm. Metab. Res. 2002;34:245-249.
 14. Johri A.M., Heaton J.P., Morales A. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia//Int. J. Impot. Res. 2001;13:176-182.

Abstract

Thirty-four patients (mean age 44.6 ± 12.0 years) with chronic prostatitis (CP) and sexual dysfunction were examined during CP remission. According to a questionnaire survey, 12 patients had severe sexual dysfunction (PEF < 30 points), 22 – moderate dysfunction. Serum levels of testosterone, prolactine, and dehydroepiandrosterone sulfate were measured. In all patients, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was performed. Despite normal blood pressure levels, 12 patients (35,3%) were “non-dippers”. A direct link between mean daily systolic blood pressure (MDSBP) and serum prolactine levels ($r=0,55$; $p<0,001$) was observed. Multi-factorial regression analysis demonstrated independent association between serum prolactine and MDSSBP ($b=0,62$; $p=0,001$; $R_2=0,34$). Circadian BP profile in normotensive patients with CP and sexual dysfunction was characterized by inadequate nighttime decline in systolic and diastolic BP, registered in every third patient (“non-dippers”).

Keywords: chronic prostatitis, 24-hour blood pressure monitoring, sexual dysfunction.

Поступила 27/09-2003

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ИЗМЕНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АРИТМОГЕННЫХ ФАКТОРОВ
В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСГОМЕОСТАЗА***Артемьева О.В., Зорькина А.В.*

Мордовский государственный университет, Саранск

Резюме

Исследовалось изменение аритмогенного действия адреналина, хлорида кальция и строфантина в условиях нарушений липидного и углеводного обмена. Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах. Нарушения липидного и углеводного обмена воспроизводились путем введения холестерина и витамина D₂ per os и аллоксана — внутривенно. Получено: в структуре аритмогенного действия хлорида кальция достоверно возросла доля нарушений проводимости; при моделировании адреналовой аритмии снижалась ЧСС; гипергликемия сопровождалась увеличением аритмогенной дозы строфантина.

Ключевые слова: адреналин, хлорид кальция, строфантин, аритмогенное действие, нарушения липидного и углеводного обмена.

Для исследования эффективности противоаритмических лекарственных препаратов используются различные экспериментальные модели, воспроизводящие нарушение ритма на интактных животных, что снижает возможность выявления всего спектра фармакологической активности и побочных эффектов [5]. В клинике же эти данные не всегда находят подтверждение. Возможно, это обусловлено наличием более глубоких нарушений метаболизма, которые не учитывались при проведении эксперимента. Так, например, гиперхолестеринемия — неоспоримый и, вероятно, наиболее значимый фактор риска развития ишемической болезни сердца, являющейся одной из наиболее частых причин нарушений сердечного ритма [4, 6]. Экспериментально подтверждено, что гиперхолестеринемия приводит к активации перекисного окисления липидов и в дальнейшем — к повреждению свободными радикалами клеточных мембран и нарушению их электрической стабильности [3, 6, 7]. С другой стороны, увеличение содержания холестерина в биомембранах клеток увеличивает их вязкость, уменьшает проницаемость для ионов и воды, а также повышает их электрическую стабильность, снижая активность K⁺/Na⁺-АТФазы, что может изменить продолжительность потенциала действия [4]. Таким образом, влияние холестерина на электрофизиологические свойства клеточной мембраны и аритмогенез неоднозначно. Можно предположить, что, в зависимости от содержания холестерина в мембране, зависит и ответ клетки на воздействие аритмогенных факторов. Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным изучение влияния нарушения обмена веществ как патогенетически значимого фактора на изменение аритмогенного действия адреналина, хлорида кальция и строфантина.

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах обоего пола, массой 180–200 г. В опыте использовано 3 модели. Модель №1: экспериментальным животным вводился масляный раствор холестерина per os в дозе 40 мг/кг и витамин D₂ в дозе 25 тыс. ЕД/кг в течение 30 суток. Модель №2: путем однократного внутривенного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг у подопытных животных воспроизводился сахарный диабет, оценка показателей проводилась через 30 суток. Модель №3: сочетанное нарушение липидного и углеводного обмена воспроизводилось путем введения однократно внутривенно аллоксана в дозе 135 мг/кг и затем внутрь — ежедневно масляного раствора холестерина в дозе 40 мг/кг в течение 30 суток.

После завершения эксперимента определяли уровни общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы, активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) и рассчитывали индекс атерогенности (ИА).

Хлоридкальциевая аритмия моделировалась путем внутривенного введения 10% раствора хлорида кальция в объеме 0,2 мл на 100 г веса крысы. Адреналовая аритмия воспроизводилась путем внутривенного введения 0,1 мл 0,1% раствора адреналина на 200 г веса крысы. Определение аритмогенной дозы строфантина проводилось титрованием внутривенно 0,05% раствора до появления на ЭКГ признаков нарушений сердечного ритма или проводимости. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Excel.

Таблица 1

Изменения биохимических показателей плазмы крови при экспериментальной дислипидемии ($M \pm m$)

Группы животных	ОХС ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ИА усл.ед	ТГ ммоль/л	ЛПНП ЕД	АСТ ммоль/л	АЛТ ммоль/л	Глюкоза ммоль/л
Интактные животные	1,02±0,37	0,4±0,02	1,5±0,3	0,56±0,14	6,25±0,15	0,86±0,19	0,4±0,01	7,3±1,4
Модель №1	1,49±0,11	0,39±0,04	3,0±0,5*	1,22±0,6*	14,8±2,3*	1,98±0,16*	1,35±0,62	7,0±0,4
Модель №2	2,61±0,25*	0,95±0,15*	1,74±0,2	0,64±0,06	9,01±1,73*	0,6±0,12	1,76±0,16*	18,11 ± 1,2*
Модель №3	1,37±0,18	0,37±0,02	3,5±0,3*	1,94±0,13*	11,67±2,36*	1,8±0,43*	1,43±0,41*	15,55±1,77*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными.

Результаты и обсуждение

На модели №1 к 30-м суткам эксперимента наблюдался достоверный рост ИА на 100%, триглицеридов — на 117%, ЛПНП — на 137%, достоверно возростала активность аланиновой трансаминазы (вероятно, из-за повреждения печени витамином D_2 , вводимым в качестве прооксиданта) (табл. 1). Метаболические нарушения во 2-й опытной группе характеризовались ростом содержания глюкозы в 2,5 раза, и общего холестерина — на 155% в сыворотке крови. При сочетанном введении аллоксана и холестериновой нагрузке к 30-м суткам эксперимента отмечался рост ИА в 2,5 раза, ЛПНП — в 1,8 раза и увеличение содержания глюкозы — в 2 раза.

При моделировании хлоридкальциевой аритмии (табл. 2) у интактных животных нарушения сердечного ритма наблюдались в 75% случаев, треть из них сопровождалась развитием нарушений атриовентрикулярной проводимости. Летальность составила 25%, причем смерть животных наступила из-за развития фибрилляции желудочков. Введение хлорида кальция вызывало некоторое снижение частоты сердечных сокращений (с 217 ± 13 до 173 ± 27 в мин, $p > 0,05$).

При моделировании нарушений сердечного ритма в группе животных, получавших холестерин и витамин D_2 , частота развития желудочковой экстрасистолы, тахикардии и фибрилляции желудочков достоверно не отличалась от таковой у интактных животных. Однако нарушения проводимости были зарегистрированы у всех животных этой группы и в двух случаях привели к летальному исходу. Общая летальность достоверно не отличалась от интактной группы. Однако частота сердечных сокращений на

фоне введения хлорида кальция в этой группе животных снизилась практически в 3 раза, что также говорит о более выраженном подавлении собственного автоматизма на фоне дислипидемии. Полученные данные, вероятно, могут быть объяснены тем, что холестерин изменяет электропроводность клеточной мембраны, повышая ее электрическую стабильность [4].

В группе животных, имеющих метаболические нарушения, вызванные введением аллоксана и холестерина, частота развития нарушений сердечного ритма и проводимости на фоне данной модели аритмий также достоверно не отличалась от частоты их развития у интактных животных. Частота сердечных сокращений также снизилась, приблизительно на 20%, что сопоставимо с данными, полученными в группе интактных животных. Достоверных отличий по уровню летальности не было.

Таким образом, независимо от воспроизводимых метаболических нарушений, динамика ЧСС в опытных группах на фоне введения $CaCl_2$ была однонаправленной: показатель достоверно снижался. Однако при этом в первой опытной группе достоверно возрастало число нарушений проводимости, в основном представленных атриовентрикулярной блокадой. Аналогичная особенность наблюдались в группе животных, где воспроизводился сахарный диабет введением аллоксана. При моделировании сочетанных нарушений углеводного и липидного обмена частота нарушений ритма и проводимости не отличалась от таковых у группы интактных животных при введении хлористого кальция.

При моделировании адреналовой аритмии (табл. 3) в группе интактных животных во всех случаях наб-

Таблица 2

Моделирование хлоридкальциевой аритмии

Группы животных	Всего в опыте	ЧСС исходная	ЧСС после $CaCl_2$	Аритмии	Нарушения проводимости	Летальность
Интактные	8	217±13	173±27**	6	2	2
Модель № 1	6	326±44	126±38**	4	6*	4
Модель № 2	6	276±15	205±7**	6	6*	2
Модель № 3	6	366±21	280±13**	4	2	2

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными; ** - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

Моделирование адреналовой аритмии на фоне нарушений липидного и углеводного обмена

Группы животных	n	ЧСС исходная	ЧСС через 1 мин после введения адреналина	Аритмии	Нарушения проводимости	Летальность
Интактные	6	351±61	360±72	6	4	2
Модель № 1	10	340±46	200±60**	4	8	4
Модель № 2	10	297±98	213±67	6	4	4
Модель № 3	6	350±25	255±33**	2	3	0

Примечание: ** - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

людалось развитие нарушений сердечного ритма по типу желудочковой тахикардии и экстрасистолии. В 67% случаев аритмии сопровождались нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Два животных из 6 погибли в результате остановки сердца, у остальных подопытных животных наступило самопроизвольное восстановление сердечного ритма. Достоверных изменений частоты сердечных сокращений до и после введения адреналина не было.

У животных первой опытной группы введение адреналина привело к уменьшению ЧСС практически в полтора раза, достоверных различий по частоте развития аритмий и нарушений проводимости по сравнению с интактными животными, не наблюдалось.

В группе животных с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом внутривенное введение адреналина вызвало изменения, аналогичные таковым в группе интактных животных. Нарушения ритма наблюдались у 60% животных и были представлены, в основном, частыми желудочковыми экстрасистолами, у 40% животных развились нарушения атриовентрикулярной проводимости, перешедшие затем в асистолию. Достоверных изменений ЧСС на фоне введения адреналина не наблюдалось.

При моделировании комбинированных нарушений липидного и углеводного обмена на фоне введения адреналина нарушения сердечного ритма развились у 25% животных, а нарушения атриовентрикулярной проводимости — у 50%, также несколько снизилась ЧСС. Гибели подопытных животных не было. Таким образом, существенных различий в течении аритмий на фоне двух моделей дислипидемий не наблюдалось.

Как и на предшествующей модели нарушений

сердечного ритма, нагрузка экзогенным холестерином приводила к снижению ЧСС при воспроизведении адреналовой аритмии.

Результаты определения аритмогенной дозы строфантина на моделях нарушений липидного и углеводного обмена отражены в табл. 4.

Во всех опытных сериях титрование раствора строфантина продолжалось до тех пор, пока на ЭКГ не появлялись признаки нарушения сердечного ритма или проводимости. В группах интактных животных и животных, получавших холестерин и витамин Д (модель №1) доза строфантина, вызвавшая нарушения ритма, была, соответственно, равна $1,25 \pm 0,31$ и $1,79 \pm 0,41$ мг/кг, то есть достоверной разницы не отмечалось. Также сходной была реакция ЧСС на введение строфантина — при достижении аритмогенной дозы в обеих группах у подопытных животных ЧСС снижалась в 1,5-2 раза по сравнению с исходной.

В группах животных модели №2 и №3 отмечается увеличение аритмогенной дозы строфантина в 2-2,5 раза по сравнению с группой интактных животных, причем ЧСС практически не менялась на всем протяжении эксперимента. Это позволяет предположить, что в условиях недостаточной выработки инсулина снижается чувствительность кардиомиоцитов к строфантину.

Таким образом, в условиях моделирования нарушений липидного обмена введением холестерина и углеводного обмена введением аллоксана в структуре аритмогенного действия хлорида кальция достоверно возрастала доля нарушений проводимости. При моделировании адреналовой аритмии нагрузка экзогенным холестерином (модели №2 и №3) не утяжеляла течение и не увеличивала летальность, но приводила

Таблица 4

Определение токсической дозы строфантина

Группы животных	n	Доза строфантина мг/кг	ЧСС исходная	ЧСС после строфантина	Аритмии	Нарушения проводимости	Летальность
Интактные	8	$1,25 \pm 0,31$	227±28	98±27#	4	8	4
Модель №1	6	$1,79 \pm 0,42$	393±46	266±35#	6	4	0
Модель №2	8	$3,1 \pm 0,04^*$	266±34	267±60	8	4	4
Модель №3	6	$3,8 \pm 0,31^*$	350±70	273±102	2	4	0

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными; # - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

к подавлению автоматизма синусового узла, что проявилось снижением ЧСС.

Вероятно, это обусловлено тем, что обогащенная холестерином клеточная мембрана переходит как бы в новое физическое состояние: она становится вязкой, менее реакционно-способной. Система клеточной сигнализации, начальная часть которой (клеточные рецепторы) расположена на поверхности плазматической мембраны, уже не может быстро отвечать на сигналы окружающей среды. Нарушения липидного и углеводного обмена вызывают конформационные изменения белковых структур мембран клеток — водителей ритма, выполняющих функцию ионных каналов. Последнее приводит к изменению ионной проницаемости мембраны, предположительно для ионов кальция она ухудшается и/или для ионов калия усиливается. Оба процесса уменьшают скорость нарастания медленной диастолической деполяризации, что проявляется в замедлении сердечной деятельности [2, 4]. При определении аритмогенной дозы строфантина получены несколько иные данные. Нагрузка экзогенным холестерином не изменила достоверно величину минимальной дозы строфантина, вызывающей нарушения сердечного

ритма, несмотря на то, что сердечные гликозиды, как и холестерин, ингибируют K^+/Na^+-ATP азу [2], что должно было привести к увеличению ЧСС при развитии аритмии. В свою очередь, гипергликемия сопровождалась увеличением аритмогенной дозы, что, вероятно, могло быть вызвано адсорбцией глюкозы на клеточных мембранах, препятствующей действию строфантина, либо тем, что глюкоза может выступать ингибитором ОН-радикалов и, тем самым, способствовать стабилизации клеточных мембран. Кроме того, гипергликемия приводит к повышению внутриклеточных запасов протеинкиназы С, которая играет важную роль в обеспечении функции клеток в целом ряде ключевых направлений, включая передачу сигнала от гормонов, нейротрансмиттеров, лекарственных препаратов на внутриклеточные структуры [1, 8, 9].

Исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным дальнейшее изучение изменения действия аритмогенных и антиаритмических агентов в условиях моделирования метаболического дисгомеостаза, что позволит на более ранних этапах выявить возможные изменения фармакодинамики исследуемых соединений в условиях реальной патологии.

Литература

1. Галстян Г.Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение//Русский медицинский журнал. 2002. № 27. С.1266-1268
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб. ИКФ "Фолиант", 1999. — 640с.
3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы//Кардиология. 2000. №7. — С. 48-61.
4. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз М.: Медицина, 1983. — 352с.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000. 352 с.
6. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы//Терапевтический архив. 2001. №12. — С.78-82.
7. Уразильдеева С.А., Шатилина Л.В., Иванов В.И. и др. Функциональная активность тромбоцитов при ишемической болезни сердца у больных с высоким содержанием холестерина в циркулирующих иммунных комплексах//Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. №2. С. 34-36
8. Fielding C.J., Fielding P.E. Relationship between cholesterol trafficking and signaling in rats and caveolae// BBA — Biomembranes. 2003. Vol. 1610. — P. 219-228
9. Mason R. P., Tulenko T. N., Jacob R. F. Direct evidence for cholesterol crystalline domains in biological membranes: role in human pathobiology//BBA — Biomembranes. 2003. Vol. 1610. —P. 198-207.

Abstract

Dynamics of arrhythmogenic effects of adrenaline, calcium chloride, and strophanthin in disturbed lipid and glucose metabolism was investigated in white non-linear rats. Disturbed lipid and glucose metabolism was modeled by administering cholesterol and vitamin D2 per os, and alloxan — intraperitoneally. Among calcium chloride-induced arrhythmias, an incidence of conduction disorders significantly increased; in adrenalin-induced arrhythmias, heart rate decelerated; hyperglycemia increased arrhythmogenic dose of strophanthin.

Keywords: adrenaline, calcium chloride, strophanthin, arrhythmogenic effect, disturbed lipid and glucose metabolism.

Поступила 03/03-2004

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА АПФ ЛИЗИНОПРИЛА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кудряшов Е. А., Скибицкий В. В., Спиридулос Н. А., Крамская А. М.

Кубанская государственная медицинская академия, больница скорой медицинской помощи, Краснодар

Резюме

С целью изучения клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла (Даприла) у больных с артериальной гипертензией проведено открытое нерандомизированное клиническое исследование. Обследовано 20 пациентов обоего пола, средний возраст $58,0 \pm 7,2$ лет. Всем больным назначался лизиноприл (Даприл) в дозе 5-20 мг/сутки в течение 12 недель, при неэффективности через 14-21 дней к терапии добавлялся индапамид (Индап) 2,5 мг. В результате проведенного лечения целевой уровень АД был достигнут у 50% больных на дозе 10 мг/сут, у 20% — на 20 мг/сут и у 30% — на фоне комбинированной терапии лизиноприлом (Даприл) и индапамидом (Индап). Отмечена хорошая переносимость лизиноприла (Даприла) без клинически значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: антигипертензивные средства, лизиноприл, индапамид.

Согласно рекомендациям международных экспертов (JNC-VII, ЕОК, ВНОК, 2004) ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности [2, 3, 4, 8, 9]. С полным основанием последнюю четверть 20 века и начало 21 века можно назвать «эрой иАПФ». Дело в том, что эти препараты наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом оказывают и выраженное органопротективное действие, связанное с влиянием на тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновые системы различных органов [5, 7, 8]. Препараты этой группы неоднородны по химическому строению, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Среди большого количества иАПФ следует обратить внимание на лизиноприл, обладающий уникальными для данной группы лекарственных средств свойствами. Особенности лизиноприла являются длительный период полувыведения — 24-30 ч (однократный прием в течение суток), гидрофильность (не распределяется в жировой ткани), отсутствие биотрансформации в печени (является не пролекарством, а активным действующим веществом), выделение через почки [1, 4, 6]. Влияние ингибиторов АПФ на отдаленные исходы у различных групп кардиологических больных и их эффективные целевые дозы установлены лишь для части из них. К таковым, которые используются сегодня в России, относят каптоприл, эналаприл и лизиноприл [2, 3, 4, 8]. На российском фармацевтическом рынке отсутствует оригинальный препарат лизиноприла, и представлены только несколько препаратов дженериков. Одним из первых дженериков в России стали использовать препарат Даприл, который исследовали в данной работе.

Цель настоящего исследования — оценка клинической эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) Даприла у больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

В исследование было включено 20 человек — 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин, средний возраст — $58,0 \pm 7,2$ лет, страдающих АГ. Давность АГ составила, в среднем, $12 \pm 5,4$ лет.

Критерии включения в исследование предполагали повышение АД $>140/90$ мм рт.ст., наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) I-II ФК по NYHA, возраст больных 45-75 лет. Всем больным за 3-е суток (диуретики — за 7 суток) до исследования отменялись медикаментозные препараты.

Из исследования исключались больные с наличием острой коронарной и цереброваскулярной патологии, перенесенной < 6 месяцев до исследования, клапанных поражений, тяжелых аритмий и блокад сердца, хронической почечной недостаточности, онкопатологии (за последние 5 лет), алкогольной зависимости.

Обследование больных включало в себя: клинический осмотр (в т.ч., измерение АД, ЧСС и веса тела), проведение теста 6-минутной ходьбы для определения функционального класса ХСН по NYHA, биохимический анализ крови (креатинин, липидный спектр, глюкоза крови, электролиты), инструментальные исследования (ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЭхоКГ), а также оценку качества жизни с применением Миннесотского опросника качества жизни больных с ХСН («Жизнь с сердечной недостаточностью») и опросника «Индекс качества жизни» (ИКЖ).

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от подобранной дозы препарата

Антигипертензивный препарат (мг/сут)	Количество больных (%)
Лизиноприл (Даприл) 10 мг/сутки	10 (50%)
Лизиноприл (Даприл) 20 мг/сутки	4 (20%)
Лизиноприл (Даприл) 20 мг/сутки+Индап 2,5 мг	6 (30%)

Даприл назначали в стартовой дозе 2,5 мг и дальнейшей поддерживающей, максимально переносимой — от 5 до 20 мг/сутки — в течение 12 недель. В случае неэффективности монотерапии через 2-3 недели добавляли тиазидоподобный диуретик индапамид (Индап, фирмы «PRO. MED. CS Praha a.s.»). Помимо лекарственной терапии, все пациенты придерживались рекомендаций по немедикаментозному лечению АГ (исключение приема соли, ограничение жидкости, рациональное питание, физическая активность и т. п.).

Результаты и обсуждение

У всех больных был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст.

Распределение больных в зависимости, от подобранной дозы антигипертензивного средства, представлено в табл. 1.

Как следует из таблицы, у 14 (70%) больных монотерапия Даприлом оказалась эффективной. При этом, у каждого второго пациента удалось добиться целевого АД на дозе 10 мг/сут., у пациентов, принимавших 20 мг Даприла и его комбинацию с Индапом, отмечалась избыточная масса тела, более высокие значения АД и длительный стаж артериальной гипертензии.

В табл. 2 отражена динамика показателей АД и ЧСС в процессе лечения.

Полученные результаты демонстрируют достоверное снижение показателей систолического и диастолического АД к 12-й неделе терапии, соответственно на 19,8% и 26,8%. При этом, уменьшение ЧСС к концу исследования проявляет тенденцию к достоверности различий показателя, что согласуется с результатами других исследований [1].

По результатам теста 6-минутной ходьбы у 14 (70%) больных диагностирован II и у 6 (30%) боль-

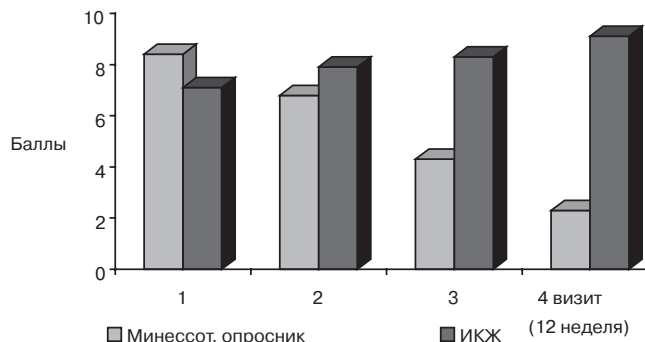


Рис. 1. Показатели качества жизни у обследованных больных.

ных — I функциональный класс ХСН по NYHA. Результаты обследования пациентов по Миннесотскому опроснику и опроснику ИКЖ иллюстрирует рис. 1.

Как следует из рис. 1, с первых недель лечения индекс качества жизни (ИКЖ) обследованных больных проявляет тенденцию к улучшению (максимально возможно 10 баллов). Уровень качества жизни, выявленный согласно Миннесотскому опроснику, аналогично свидетельствует об улучшении течения ХСН к 12-й неделе лечения АГ.

Лабораторные показатели углеводного и липидного обмена не претерпели достоверных изменений по сравнению с исходными; однако отмечена тенденция к снижению протеинурии, что свидетельствует о ренопротективном эффекте иАПФ, неоднократно подтвержденном в других исследованиях.

На ЭКГ у всех больных регистрировались признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а у 40% из них — его систолическая перегрузка. После проведенной терапии, к 12-й неделе, признаки ГЛЖ сохранялись, но систолическая перегрузка левого желудочка регистрировалась лишь у 2 (10%) больных.

Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение среднесуточного АД с 168/103 до 133/81 мм рт.ст.

Как следует из таблицы 3, признаки ГЛЖ (ТЗСЛЖ и ТМЖП) достоверно не изменились. Наблюдается тенденция к повышению ФВ, хотя исходно этот показатель был в диапазоне нормальных значений. Исходно у больных отмечено наличие диастолической дисфункции миокарда левого

Таблица 2
Динамика показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений в процессе лечения

Показатель	Визит 1 (исходно)	Визит 2 (1 неделя)	Визит 3 (6 недель)	Визит 4 (12 недель)
Систолическое АД, мм рт.ст.	172 ± 8,1	162 ± 7,8	154 ± 6,5	138 ± 5,9 *
Диастолическое АД, мм рт.ст.	112 ± 4,2	104 ± 4,6	96 ± 5,7	82 ± 6,2 *
ЧСС, в минуту	82 ± 6,1	76 ± 5,8	74 ± 5,7	68 ± 4,9

Примечание: * достоверность различий $p < 0,05$ с исходными значениями.

Таблица 3
Результаты эхографического исследования больных с АГ

Показатель	Значения показателей	
	Визит 1 (исходно)	Визит 4 (после лечения)
ТМЖП, мм	13,4 ± 0,9	12,8 ± 0,9
ТЗСЛЖ, мм	13,2 ± 0,8	12,6 ± 0,9
ФВ, %	60 ± 5,4	68 ± 5,8
vE, мс	64 ± 6,1	83 ± 7,1*
vA, мс	86 ± 6,9	68 ± 4,2*
vE/vA	0,75 ± 0,1	1,2 ± 0,2*

Примечание: * достоверность различий $p < 0,05$ с исходными значениями.

желудочка 1 типа ($vE/vA < 1$). После терапии признаки диастолической дисфункции достоверно ни-

велировались (vE/vA в диапазоне 1-2,2), что обусловлено нормализацией АД и снижением нагрузки на миокард.

Выводы

1. Использование лизиноприла (Даприла) в течение 12 недель у больных с артериальной гипертензией оказалось эффективным при монотерапии у 70% больных. У 30 % пациентов целевой уровень АД был достигнут при комбинации Даприла с Индапом.

2. Нормализация АД сопровождалась улучшением качества жизни больных, регрессом диастолической дисфункции миокарда.

3. Высокая антигипертензивная активность Даприла сопровождалась хорошей переносимостью препарата и отсутствием побочных эффектов.

Литература

1. Драпкина О.М. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии // Рос. мед. вести. - 2004. - №2. - С.39-42.
2. Мазур Н.А. Эффективность нелипофильных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Росс. кард. ж. - 2003. - №4. - С.76-79.
3. Марцевич С.Ю. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл: особенности применения в кардиологии с учетом данных доказательных исследований // Росс. кард. ж. - 2004. - №3. - С.55-57.
4. Lancaster S.G. Todd P.A. Lisinopril: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure // Drugs, 1988, 35:646-69.
5. Lonn E.M. et al. //Circulation, 1994; 90:205669.
6. Mancia G., Zanchetti A. et al. Study on ambulatory monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. //Circulation, 1997; 95(6): 146470.
7. Medvedeva A., Simonaviciene A., Koch S. et al. Additive effect of ACEinhibitors, AII receptor antagonists and endotelin receptor A specific Mockers on incides of progression in renal damage model // 37 ERAEDTA Congress Book, 2000, p. 169.
8. Opie L.H. //Angiotensin Converting Enzyme Ihibitors. Third Edition. 1999.
9. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure // Drugs 2000; 59: 1149-1167.

Abstract

To investigate clinical efficacy of an ACE inhibitor lisinopril (Dapril) in patients with arterial hypertension, an open non-randomised clinical trail was performed. Twenty male and female patients (mean age 58,0±7,2) received lisinopril (Dapril), 5-20 mg/d for 12 weeks. If necessary, indapamid (Indap), 2,5 mg/d, was added 14-21 days later. By the end of treatment period, target BP level was achieved in 50% patients receiving 10 mg/d, in 20% receiving 20 mg/d, and in 30% receiving a combination of lisinopril (Dapril) and indapamid (Indap). Lisinopril (Dapril) was well tolerated, without any clinically significant adverse events registered.

Keywords: antihypertensives, lisinopril, indapamid.

Поступила 1/10-2004

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

КЛАПАНЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА: ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ; «РИФЫ» АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Александровский А.А.¹, Колпаков Е.В.², Романов М.Д.¹, Кузнецик Т.А.¹, Лещанкина Н.Ю.¹, Кельдюшова О.С.¹, Матвеева М.В.¹, Семенов А.С.¹

¹ ГОУВПО Мордовский госуниверситет имени Н.П.Огарева, Саранск; ²НИИ трансплантологии и искусственных органов, Москва

Реальность нашего времени такова, что имеется большой разрыв между достижениями медицинской науки, отраженными в соответствующих публикациях, и их невостребованностью или недоступностью для большинства врачей общей практики. Этот факт — одна из причин медицинских ошибок, влекущих за собой различные осложнения и гибель больных. В официальном заявлении Американской кардиологической ассоциации не только неверное предписание, но и не назначение лекарств или другой отход от рекомендованных стандартов диагностики и лечения, повлекшие ухудшение здоровья или смерть пациента, тоже квалифицируется как врачебная ошибка — ошибка пропуска [58]. В отечественных публикациях констатируются большие отступления от официальных рекомендаций-стандартов, приводятся данные о последствиях таких нарушений: удлинение стационарного лечения, повторные госпитализации, повышенная смертность, но слова «врачебная ошибка» отсутствуют [3,4,12,13,14,24]. В США 50-100 тыс. смертей и более 1 млн. несмертельных осложнений ежегодно связаны с медицинскими ошибками. Вот характерная цитата: “In the time it will take you to read this editorial eight patients will be injured, and one will die, from preventable medical errors”. Пока вы читаете эти редакционные комментарии, 8 больным будет причинен вред, а 1 умрет от предотвратимых медицинских ошибок [95]. Среди «вредных» лекарств упоминаются антикоагулянты (аспирин, варфарин, гепарин), средства для лечения ИБС и сердечной недостаточности (диуретики, нитраты, блокаторы АПФ и антагонисты кальция). К сожалению, до 1/3 ошибок обусловлены халатностью медработников, преимущественно хирургов и терапевтов. Нередко они объясняются неопытностью врачей или связаны с новыми технологиями. Естественно, что при анализе причин подобных смертей и осложнений легко может возникнуть вопрос об административной или уголовной ответственности [8, 34, 35, 36, 39, 49, 50, 102, 104, 111, 114].

Учитывая все вышеупомянутое, представляет большой медико-биологический и социально-экономический интерес современное состояние вопроса о

клапанных пороках сердца. В 1997 г. по данным НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева в России насчитывалось 247244 больных с ревматическими пороками сердца. У 4148 из них была сделана операция на клапанах, в том числе протезирование клапана — у 2813 [5]. В 1998-2001 г. выполнено уже 5218 имплантаций искусственных клапанов только завода МедИнж (Пенза) [85]. В США ежегодно выполняется более, чем 60 тыс. указанных операций, в Европе в 1997 г. их выполнено 64000 [61,109]. Экстраполируя цифры МЗ России и МЗ Мордовии, можно считать, что в РФ пороки сердца имеются более, чем у 300 тыс. человек, в т.ч. в Республике Мордовия — более, чем у 4 тыс. Ревматические пороки сердца являются, по-прежнему, одной из трех главных причин (18,4%) сердечной недостаточности в России в отличие от Европы и США [2,10,20].

Количество больных с атеросклеротическим поражением клапанов, гендерно-возрастная структура, ранняя и поздняя выживаемость как оперированных, так и интактных пациентов, количество послеоперационных осложнений, клапанного тромбоза и тромбозов, кровотечений, их факторы риска, диагностика, лечение, предупреждение, реальное состояние текущей и вторичной профилактики ревматизма и инфекционного эндокардита, — эти и многие другие необходимые для отечественного здравоохранения сведения пока что находятся в информационной тени. Мало того! Многим больным с клапанными протезами, получающим антикоагулянты, необходимо лечить зубы, удалять катаракту, производить дефибрилляцию при пароксизмальных тахикардиях, вводить подключичные катетеры. Они могут нуждаться в неотложной хирургии, операциях по поводу опухолей. Несмотря на запреты, часть пациенток беременеет и рождает. Какой должен быть режим антикоагулянтной терапии в указанных и подобных ситуациях, — все это недостаточно изучено или противоречно. Нет сведений об условиях долговременного выживания больных с искусственными клапанами. Как «работает» глобальная теория факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и др.), из которой «выглядывают уши» нес-

Таблица 1

Показания для имплантации механических и биологических клапанов сердца [33,106]

Характеристика больных	Рекомендуется клапан:	
	Механический	Биологический
1. Молодые пациенты с ожидаемой большой продолжительностью жизни	+	-
2. Пациенты с митральной недостаточностью:		
2.1. Моложе 70 лет	+	-
2.2. 70 лет и старше	-	+
3. Пациенты с аортальной недостаточностью:		
3.1. Моложе 65 лет	+	-
3.2. 65 лет и старше	-	+
4. Пациенты, имевшие тромбоэмболии в прошлом, т.е. склонные к тромбоэмболизму	+	-
5. Пациенты, которые уже имеют механический клапан, но им необходимо имплантировать еще один	+	-
6. Пациенты, которым непрямые антикоагулянты противопоказаны	-	+

тыковых [32,48,54,65,76,83,93,94], у пациентов с клапанными протезами, — это тоже пока вне научного поля зрения. То есть, имплантация искусственных клапанов — безусловно, жизнеспасаящая операция. Но она «тянет» за собой множество важных вопросов, которые тоже должны изучаться.

Косвенным подтверждением важности данной темы служит редакционная статья № 1 — 2004 известного американского издания (Journal Watch Cardiology), где научные работы, связанные с варфарином и МНО (INR) отнесены к вершинам кардиологических исследований в 2003 г. [72].

Цель данного обзора — представить современные данные о диспансеризации больных с искусственными клапанами сердца, преимущественно по методике антикоагулянтной терапии, диагностике ее возможных осложнений, их лечению и профилактике для преподавателей госпитальных кафедр медвузов и для общепрактикующих врачей.

Сбор информации по указанной теме осуществлялся, главным образом, через Интернет, с использованием поисковых роботов Yandex.ru, Rambler.ru, Aport.ru и локальных служб поиска: Search, Similar articles found in ..., Related Articles, This article has been cited by other articles: ... и т.д., мета-анализа накопленных сведений и их адаптации к российской действительности.

Учитывая показания к имплантации протезов клапанов (табл. 1), большинство больных будут иметь механический клапан, скорее всего, завода МедИнж. Механический искусственный клапан сердца (МИКС) является причиной частого тромбоза клапана с тромбоэмболиями. Поэтому, общепринято, что больным с МИКСами пожизненно назначаются непрямые антикоагулянты: неодикумарин (пелентан), аценокумарол (синкумар), фениндион (фенилин), фефромарон и др. [28, 41, 61, 62, 73, 87, 89, 101, 108].

Во всем мире чаще всего применяется варфарин. Он появился и в России, его использование расширяется. Варфарин блокирует синтез факторов свертыва-

ния крови II, VII, IX и X, связанный в печени с витамином К. Тем самым вызывается замедление свертывания крови. Результат действия варфарина обнаруживается на 3-5-й день после приема и прекращается через 3-5 дней после полной его отмены. Начальная доза: 5-10 мг в сутки, поддерживающая — 2,5-7,5 мг в сутки [1,19]. Малая доза не предотвратит тромбоз, большая может вызвать кровотечение [15, 74, 78, 107]. В процессе лечения любые осложнения нежелательны, тем более, что смерть от кровотечений составляет 0,3, а от тромбоэмболий — 0,03 на 100 человеко-лет [63]. Кровотечения случаются чаще и более опасны для жизни, чем тромбоэмболии, даже с двустворчатым клапаном Сант Джуд Медикал (и, видимо, МедИнж) [47,71,79,96,98,113]. Надо отметить, что в результатах российских исследований [6,23] кровотечения почти не отмечаются. Возможно, причина этому — в неадекватной антикоагулянтной терапии. Поэтому необходим постоянный лабораторный контроль за коагулирующей способностью крови [82,101]. Таким контрольным показателем является, так называемое, международное нормализованное отношение (МНО), иногда — индекс (МНИ) или International Normalized Ratio (INR).

$$МНО = \frac{\text{протромбиновое время больного}}{\text{среднее нормальное протромбиновое время}} \cdot \text{МИЧ или } \log МНО = \text{МИЧ} (\log \text{наблюдаемого протромбинового коэффициента}), \text{ где МИЧ} = \text{ISI (международный индекс чувствительности применяемого в анализе тромбопластина} = \text{International Sensitivity Index)}.$$

Норма МНО 1,0 — 1,3. Для больных с МИКСами МНО должно быть 2,5 — 3,5, с биоклапанами и двустворчатыми протезами Сант Джуд Медикал (и видимо, МедИнж), а также Медтроник-Холл в аортальной позиции — 2,0-3,0 [9,18,21,68,109]. МНО 2,2-2,3 ассоциируется с наименьшим риском умереть при всех показаниях для антикоагулянтной терапии. Дальнейшее увеличение МНО при достигнутой величине 2,5

еще на 1,0 удваивает риск смерти от кровотечений [90]. МНО > 3,6 не уменьшает риск тромбозов, но увеличивает почти в 2 раза опасность кровотечения [99,103]. К сожалению, во многих лечебно-профилактических учреждениях России (и в Мордовии, в частности) «в ходу» устаревший неточный протромбиновый показатель. При использовании непрямых антикоагулянтов его следует снижать до 40-50% [7]. Значение стандартизации и перехода к МНО подчеркивается тем, что около полумиллиона американцев, длительно применяющих антикоагулянты, находятся под угрозой кровотечения или тромбозов из-за вариабельности коммерческих тромбопластинов, используемых лабораториями для определения протромбинового времени [51]. Несколько похожая ситуация и в Швеции [60]. Подобных пациентов немало и в России.

Лечение варфарином начинается с дозы 5 мг в день. Это приводит к желательному уровню МНО $\geq 2,0$ на 4-5-й день. У лиц, имеющих факторы риска кровотечений, начальная доза варфарины должна быть меньше — 2,5 мг в день. В это время для «прикрытия» больного одновременно с варфарином вводится гепарин [101,103,105]. Первая доза, 5000 ЕД, в/венно, затем по 5000 ЕД под кожу 4 раза в день под контролем активированного частичного тромбопластинового времени или, хотя бы, времени свертывания крови. Можно и, видимо, лучше использовать низкомолекулярные гепарины: эноксипарин (клексан) 40 мг (0,4 мл в специальном шприце с разовой дозой) 1 раз в сутки или фраксипарин 0,3 мл (тоже спецшприц) 1 раз в день. Гепарин вводится до увеличения МНО > 2,5.

Контроль МНО: определяется исходная величина, и затем этот анализ делается ежедневно, пока не будет достигнут стабильный (2 дня подряд) уровень 2,5-3,5. Затем МНО нужно определять 2-3 раза в неделю в течение 2 недель подряд. Впоследствии исследование выполняется 1 раз в месяц и еще реже — в зависимости от постоянства МНО. За рубежом применяются анализаторы для самотестирования МНО самим пациентом в домашних условиях. Используются приборы Biotrack, Promite Monitor 1000, ProTIME Monitor и др. коагулометры, подобные глюкометрам [68]. В наших условиях следует рассчитывать на возможности больничной лаборатории.

Итак, нормальное МНО = 1,0-1,3.

Для пациентов с МИКСами МНО = 2,5-3,5, с двусторонними клапанами (Сант Джуд Медикал, МедИнж) в аортальной позиции, с биопротезами = 2,0-3,0.

Начальная доза варфарины 5-10 мг в сутки внутрь в один прием желательно в одно и то же время.

Поддерживающая доза варфарины 2,5-7,5 мг в сутки.

Первые 4 дня прием варфарины дополняется гепарином.

С позиций чувствительности варфарины к лекарственному и пищевому взаимодействию, а отсюда — влиянию этих связей на возникновение осложнений и возможной последующей ответственности врача, данный вопрос далеко не малозначимый. Группа научных работников из Канады, исследовав базы данных MEDLINE и TOXLINE, нашли 120 отчетов, содержащих сведения о 186 взаимодействиях варфарины с лекарствами и пищевыми продуктами [111]. Значение данной работы подчеркивается хотя бы тем, что ее цитируют в 16 последующих статьях из разных стран.

Специальное изучение темы показало, что за рубежом соответствующей информацией владеют 72,5% фармацевтов, 62,5% врачей, 56,9% диетологов и 50,2% медсестер [44,75]. Необходимо учитывать, что антикоагулянты, даже в обычных дозах, увеличивают риск инсульта в 7-10 раз. Считающийся относительно безобидным аспирин, независимо от дозы, увеличивает такой риск в 2 раза. Небольшая травма головы, тяжелая алкогольная интоксикация, острый подъем АД, вызванный лечением зубов или выходом на мороз, тоже провоцируют кровоизлияние у больных на варфарине [64]. Вариабельность (нестабильность) протромбинового показателя сильно влияет на риск кровотечения, несмотря даже на средний уровень МНО [55,78] и уменьшает на 20% 15-летнюю выживаемость больных (по крайней мере, с клапаном Медтроник Холл) [38]. Есть мнение, что только половина или менее больных, принимающих антикоагулянты, имеют целевое МНО в конкретный момент времени именно из-за вариабельности данного показателя [28,63,73,103]. Также считают, что различная индивидуальная чувствительность пациентов с кумариновыми производными имеет следствием неодинаковость доз для получения равного антикоагулянтного эффекта, причем эти дозы могут отличаться в 10 и более раз. Кроме того, поддерживающая доза антикоагулянта варьирует у одного и того же больного [97]. Вполне понятно, что длительность варфаринотерапии кумулирует риск геморрагических осложнений [101]. Антикоагулянтную активность варфарины усиливают: ацетилсалициловая кислота, гепарин, амиодарон, пропранолол, цефалоспорины, тетрациклин, дизопирамид, дипиридамол, хинидин, ловастатин, большие дозы витаминов Е и С и многие другие, причем этот вопрос до конца не изучен. Блокируют варфарин «модные» мультивитаминные драже, в состав которых входит витамин К, барбитураты, рифампин, диклоксациллин, азатиоприн, циклоспорин и пищевые продукты, содержащие витамин К в большом количестве: салат из ка-

пусты, укроп, морковь, шпинат, авокадо, ростки мужского папоротника, мясо, рыба, яблочные и тыквенные пироги [30, 31, 44, 57, 67, 100, 112]. В доказательном плане данного положения можно сослаться на клинический пример, когда 35-летняя женщина с МИКСом в аортальной позиции с целью уменьшения веса перешла на диету из салата, брокколи и зеленой репы. Через 5 недель у нее развился инфаркт миокарда [110]. У другого пациента на фоне диеты с большим содержанием витамина К произошел тромбоз аортального протеза, потребовавший операции [43]. Не следует забывать и о возможных лабораторных ошибках, которые могут быть не только в Саранске или в Москве, но и в Бостоне, Сан Антонио (США), в Кардиффе или Бирмингеме (Великобритания), Готтингене (Германия) или в Окленде (Новая Зеландия) [37, 42, 51, 56, 63, 89, 100].

Передозировка варфарина или повышенная чувствительность пациента к нему ведут к высокому МНО. Это является маркером высокой вероятности возможного кровотечения. Кроме уже указанных, к факторам риска относят: возраст > 65 лет, инсульт или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, злоупотребление алкоголем, недисциплинированность пациента в исполнении врачебных рекомендаций, высокое неконтролируемое артериальное давление (АД систолическое > 180 , АД диастолическое > 100 мм рт.ст.), мерцательную аритмию, сердечную декомпенсацию, печеночную и/или почечную недостаточность, анемию и тромбоцитопению, параллельный прием вышеупомянутых лекарств. Беременность увеличивает риск антикоагулянтной терапии [98]. Имеет значение даже расовая принадлежность: европейцы более чувствительны к варфарину, чем лица индо-азиатской или африканской групп. Видимо, неслучайно, еще 20 лет назад была отмечена тенденция северо-американских центров предписывать более высокие дозы (> 8 мг), чем в Европе. В Гонконге предпочитали заметно меньшие (до 2 мг), а в Южной Африке — умеренные дозы варфарина [19, 29, 31, 57, 63, 70, 91]. Конструкция клапана, его позиция, один протез или несколько — эти особенности тоже являются риском кровотечения [24, 69].

Возможны следующие ситуации [59, 68]:

— $3,5 < \text{МНО} < 5,0$, кровотечения пока нет, хирургических вмешательств не предвидится; прием варфарина приостанавливается, и, когда МНО понижается до $2,5-3,5$, а это должно произойти на 4-5 день, варфарин вновь начинают принимать, но в половинной дозе.

— МНО в интервале $5,0-9,0$, кровотечения нет, другие факторы риска кровотечения отсутствуют; тактика — как в п. 1. Если факторы риска кровотечения имеются, то назначается препарат витамина К: ви-

сол или фитоменадион однократно внутрь. Рекомендуемые дозы — 1 мг [45], 2,5-5 мг [32]. Внутривенный способ введения в подобных случаях нежелателен, так как он иногда приводит к чрезмерному понижению МНО $< 2,0$ или анафилактическому шоку [81]. Также и подкожный путь введения считается менее эффективным, чем прием внутрь [45].

— когда больному показана экстракция зуба или другие неотложные хирургические вмешательства, в том числе биопсия, требуется быстро понизить МНО удвоенной дозой викасола или фитоменадиона. Если МНО остается высоким и через сутки, то прием препаратов витамина К продолжают, как в п. 2.

— когда МНО $> 20,0$ или развилось кровотечение препараты витамина К вводят внутривенно медленно: викасол (менадион, конакион) 1% 1 мл. Одновременно вводят свежезамороженную плазму (15 мл/кг), концентрат протромбинового комплекса, тромбомассу, по показаниям — эритромассу. Местно — транексамовую кислоту (полоскать рот, например) и/или принять ее внутрь: 1,0-1,5 г. [62]. При необходимости введение витамина К повторяют через 12 часов.

Другими побочными действиями варфарина являются: тошнота, рвота, понос, некроз кожи, васкулит, экзема, выпадение волос.

Противопоказания: гиперчувствительность к варфарину, бактериальный эндокардит, механическая желтуха, сахарный диабет, артериальная гипертензия III ст., геморрагические диатезы, алкоголизм, беременность, планируемые хирургические операции.

Передозировка: кровоточивость десен, носовые кровотечения, гиперменорея, кровь в моче и кале, длительное кровотечение из мелких порезов, например, во время бритья. Это — сигнал о реальной угрозе большого, смертельно опасного кровотечения (в т.ч., церебрального), которое потребует госпитализации, гемотрансфузии и может оказаться причиной слепоты, других органических потерь или гибели больных [53]. Можно лишь присоединиться к мнению английских врачей, что малое кровотечение может быть оценено как таковое только ретроспективно [57].

Противоречив вопрос о сочетании антикоагулянтов (точнее, антагонистов витамина К) с антиагрегантами. Сторонники уменьшения дозы варфарина на фоне добавления в схему аспирина и/или клопидогреля и/или дипиридамола и/или тиклопедина рассчитывают на синергизм антикоагулянтного-антитромботического действия, отвергая или умалчивая о возможности сложения прогеморрагических свойств подобной группировки [25, 26, 73, 80, 84, 86, 87, 92, 103, 105].

В статье «Азы антитромботической терапии» со-

общается, что употребление 75 мг аспирина предупредило 1,5 случая инфаркта миокарда у 1000 леченных больных, дополняя положительное воздействие снижения АД [57]. Профилактическое влияние на инсульт отсутствовало. Наблюдавшиеся фатальные кровотечения констатировались одинаково часто и в опытной, и в плацебо-группе (7 и 8). Однако, прием аспирина почти в 2 раза чаще сопровождался большими (129 на аспирине и 70 случаев с плацебо) и малыми (156 и 87, соответственно) кровотечениями. А если сюда еще добавить варфарин!?

Из 13088 больных, включенных в анализ, случаи больших эмболий наблюдались в количестве 4,0 на 100 человеко-лет без антитромботической терапии, у 2,2 — на фоне антиагрегантов. Риск уменьшился до 1,0 у лиц с кумариновыми препаратами. Добавление дезагрегантов значительно увеличивало угрозу кровотечения, не понижая риск тромбоэмболий [40,77]. Аспирин в дозе 500 мг ежедневно с варфарином увеличивал число желудочно-кишечных кровотечений, не влияя на количество эмболий, сравнительно с одним варфарином. Большие дозы аспирина (500-1000 мг) понижали риск тромбоэмболий, но повышали риск кровотечения. При отсутствии высокого риска (тромбоэмболизма в анамнезе, ИБС) аспирин не рекомендуется [110]. Варфарин и аспирин сопровождался геморрагическим инсультом у 0,09% в год, один варфарин у — 0,01%, один аспирин — у 0,02%, 0% — в плацебо-группе. Экстракраниальные кровотечения наблюдались у 7, 8, 5 и 1% пациентов, соответственно [78].

Несмотря на то, что комбинированная терапия (аспирин и другие антиагреганты) отражена даже в методических рекомендациях, имеющих за рубежом директивный статус (Guidelines) [33,66,68,103], в российских условиях, по крайней мере, начинать следует с монотерапии антагонистами витамина К (варфарин, пелентан, синкумар и т.п.). Дезагрегантную терапию можно считать приемлемой, если варфарин противопоказан [98] или когда, несмотря на благоприятное лечение варфарином (МНО 2,5-3,5), все же имеются тромбоэмболические осложнения [27]. Отрадно, что такой вывод совпал с опубликованным 4 февраля 2004 г. в журнале “Кровообращение” фундаментальным заявлением Американской кардиологической ассоциации «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с позиций доказательной медицины». Оно написано рабочей группой в составе 33 специалистов из 12 научно-исследовательских, лечебно-профилактических и общественных учреждений США, одобрено 24 подобными организациями США, Каналы и Колумбии. В нем указано, что для женщин с фибрилляцией предсердий аспирин показан лишь тогда, когда нельзя назначить варфарин, особенно в группах с низким или промежуточным риском [88].

Вывод

При подробном рассмотрении антикоагулянтная терапия оказывается далеко не простой задачей. Ее оптимальная интенсивность — с одной стороны, предупреждаются тромбоз и эмболии, с другой, отсутствуют кровотечения — неизвестна, несмотря на многочисленные исследования данного вопроса. Врач, контролирующий подобное лечение больных с искусственными клапанами, должен лавировать между Сциллой тромбоэмболий и Харибдой кровотечений, чтобы и первые, и вторые осложнения свести к минимуму и достичь поставленной цели — максимального продления жизни своего пациента.

Рекомендации: После выписки из кардиохирургической клиники пациенты с искусственными клапанами сердца должны наблюдаться участковым терапевтом или семейным врачом в составе III Д — группы. Кардиолог, ревматолог, ЛОР-врач, невропатолог и хирург привлекаются как консультанты при постановке на учет, затем по показаниям. 1 раз в год нужен осмотр стоматолога. Первые полгода визиты в поликлинику должны быть ежемесячными, вторые полгода — 1 раз в 2-3 месяца, и позже — 1 раз в год. Было бы идеальным явлением, если бы анализы крови на определение МНО сдавались 1 раз в 2 месяца. При ухудшении (любом!) больной должен прийти к врачу на следующий день или вызвать его на дом.

Прием начинается с расспроса о самочувствии (жалобы). Внимание фиксируется на немотивированных синяках, бритье (кровотечение из порезов), месячных, цвете кала, диспепсических расстройствах, посещениях других врачей. Обязателен вопрос о болях в груди (стенокардия?), сердцебиениях (аритмия?), одышке (СН). При физикальном исследовании осматривают кожу, губы, конъюнктиву (кровоточивость, цианоз?), ищут хрипы в легких (есть-нет), выслушивают сердце (мелодия изменилась-не изменилась), считают пульс, измеряют АД. Из лабораторных показателей обязательны: клинический анализ крови (с подсчетом эритроцитов и тромбоцитов), МНО, общий анализ мочи (гематурия?), остальные — по показаниям. Инструментальные данные: флюорография грудной клетки в 4-х проекциях с контрастированием пищевода, ЭКГ, УЗИ сердца, другие — по показаниям. Еще раз: МНО должно исследоваться при каждом посещении поликлиники, остальные — ежегодно. Для оценки сердечной недостаточности лучше применять современный алгоритм классификации хронической сердечной недостаточности Общества сердечной недостаточности 2002 [11]. Здесь и функциональный класс I-IV, и систолическая и диастолическая дисфункция, и шкала оценки клинического состояния, и тест с шестиминутной ходьбой.

Вопросы трудоспособности решаются индивиду-

ально. В первый год показана II группа инвалидности, на второй и в последующем возможен перевод на III группу (не обязательно!), хотя многие пациенты возвращаются к прежней работе. Запрещаются тяжелые физические нагрузки и переохлаждение (напом-

Литература

1. Аркадьева Г.В. Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий антикоагулянтами-непрямого действия// Российский кардиологический журнал 2003; 6: 73-80.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности//Русский Медицинский Журнал 1999; 7 (2). Available from: URL: http://www.rmj.net/7_02/1.htm
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале 21 века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF// Сердечная недостаточность 2001; 3 (2). Available from: URL: http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01_02/65.shtml
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Асеева О.А., и др. Как мы лечим сердечную недостаточность в реальной жизни//Российский медицинский журнал 2000; 8(2). Available from: URL: http://www.rmj.ru/8_2/59.htm
5. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Хирургия сердца и сосудов в РФ. М., НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева, 1998: 44.
6. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Цискаридзе И.М., Мироненко М.Ю., Караматов А.Ш. Не-посредственные результаты протезирования митрального клапана протезом "Мединж-2". Протезы клапанов сердца "МЕДИНЖ" в хирургии клапанных пороков сердца (сборник трудов). - М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004: 109-113.
7. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. (ред.) Сердечно-сосудистая хирургия. М., "Медицина"; 1989: 752.
8. Власов В.В. (ответств. ред.). Ваши права при получении медицинской помощи; 1999. Available from: URL: <http://agaton.sgu.ru/rhealth/low/books/r2u/index.html>
9. Гриценко В.В., Орловский П.И., Вавилова Т.В. и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с механическими искусственными клапанами сердца "Мединж-2" в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. Протезы клапанов сердца "МЕДИНЖ" в хирургии клапанных пороков сердца (сборник трудов). - М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004: 84-103.
10. Здоровье населения Мордовии и деятельность учреждений здравоохранения в 1998-99 г. Статистические материалы. Саранск 2000: 131.
11. Классификация ХСН ОССН 2002 (с комментариями и приложениями)//Сердечная недостаточность 2003; 2 (18): 88-89.
12. Коллегия Минздрава РФ "Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 г. и задачах по повышению качества медицинской помощи населению". М., 17-18 марта 2003 г. Available from URL: <http://medprom.ru/medprom/33280>
13. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии//Артериальная гипертония 2003; 9 (4): 128-133.
14. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Прогноз и выживаемость: влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью//Русский мед. ж. 1999; 7 (2). Available from URL: <http://www.rmj.ru/t7/n2.htm>
15. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А., и др. Современные подходы к лечению мерцания предсердий (часть четвертая)//Российский кардиологический журнал 2003; 1 (39): 87-91.
16. Приказ МЗ СССР № 1129 от 02.11.79 "О введении в действие инструкции по дальнейшему совершенствованию диспансеризации больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях для взрослых". М.: 71.
17. Приказ МЗ СССР № 770 от 30.05.86 "О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения". М.: 333.
18. Раков А.Л. (ред.) Руководство по медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования. М.; МЗ-Пресс 2001: 88.
19. Регистр лекарственных средств России, 2003. Available from: URL: <http://www.rlsnet.ru>
20. Статистические материалы. Минздрав РФ. 2000. Available from: URL: <http://www.mednet.ru/stast/stast95/95st0111.htm>
21. Ускач Т.М., Терещенко С.Н. Рекомендации по применению антикоагулянтов у больных хронической сердечной недостаточностью// Сердечная недостаточность 2003; 4 (4): 218.
22. Чазов Е.И. Дорогие коллеги и читатели//Артериальная гипертония 2002; 8 (1): 6.
23. Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Вавилов П.А. и др. Пятилетний опыт протезирования клапанов сердца двустворчатыми протезами "Мединж-2". Протезы клапанов сердца "МЕДИНЖ" в хирургии клапанных пороков сердца (сборник трудов). - М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004: 62-73.
24. Akins CW. Long-Term Results with the Medtronic-Hall Valvular Prosthesis//Ann Thorac. Surg. 1996; 61: 806-813. Available from URL: <http://ats.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/61/3/806>
25. Altman R, Bouillon F, Rouvier J. et al. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves//J. Thorac. Cardiovasc. Surgery 1976; 72: 127-129. Available from URL: <http://jtc.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/72/1/127>.
26. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel e, Scazzioti A, Turpie GG. Comparison of High-Dose With Low-Dose Aspirin in patients With Mechanical Heart Valve Replacement treated With Oral Anticoagulant//Circulation 1996; 94: 2113-2116. Available from URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/94/9/2113>.
27. American College of Chest Physicians Recommendations, 1995. Available from URL: <http://www.csmc.edu/cvc/md/valve/anticoag.htm>.
28. Andersen PV, Aagaard J. Low-Dose Warfarin in Patients With Carbomedics Heart Valve Prostheses//Asian Cardiovasc. Thorac. Ann 2000; 8: 11-14. Available from URL: <http://asiannals.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/8/1/11>.
29. Bando K, Kobayashi J, Hirata M et al. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 126: 358-364. Available from URL: <http://jtc.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/126/2/358>.
30. Bartle WR., a. Ferland G. Fiddleheads and the International Normalized Ratio//New Engl. J. Med. 1998; 338: 1550. Available from URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/338/21/1550>.
31. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy. Anticoagulation in hospitals and general practice. BMJ 2003; 326: 153-156. Available from URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7381/153>.
32. Bobak M, Marmot M. East-West mortality divide and its potential explanations: proposed research agenda//BMJ 1996; 312: 421-425. Available from URL: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/312/7028/421>.
33. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC et al. Guide-lines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease// Circulation 1998; 98: 1949-1984. Available from URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/full/98/18/1949>.
34. Bredford WD, Chen J. and Krumholz HM. Under-utilization of beta-blockers after acute myocardial infarction// Pharmacoeconomics 1999; 15 (3): 257-68. Available from URL: <http://highwire.stanford.edu/cgi/medline/pmid/10537433>.
35. Brennan TA, Leape LL, Laird NM et al. Incidence of adverse events

- and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I//New Engl. J. Medicine 1991; 324 (6): 370-376. Available from URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/324/6/370>.
36. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, et al. T. Fatal adverse drug events: the para-dox of drug treatment//J. Intern. Med. 2001; 250 (4): 327-41. Available from URL: <http://highwire.stanford.edu/cgi/medline/pmid/11576320>.
37. Bussey HI. Managing Excessive Warfarin Anticoagulation//Annals Intern. Medicine 2001; 135 (6): 460-462. Available from URL: <http://www.annals.org/cgi/content/full/135/6/460>.
38. Butchart EG, Payne N., Li HH et al. Better anticoagulant control improves survival after valve replacement// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002; 123: 715-723. Available from URL: <http://jtcs.ctsnetjournals.org/cgi/content/abstract/123/4/715>.
39. Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, et al. Medication administration errors in adult patients in the ICU// Intensive Care Med. 2001; 27 (10): 1592-8. Available from URL: <http://www.highwire.stanford.edu/cgi/medline/pmid/11685299>.
40. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prosthesis//Circulation 1994; 89: 635-641. Available from URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/89/2/635>.
- Информацию об остальных источниках (№ 41 - 114) можно получить в редакции РЖ.

Поступила 15/06-2004

ИСТОРИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ

Кузнецhevский Ф. В.

Российский научный центр хирургии РАМН, Москва.

Слово *аорта* имеет греческое происхождение и обозначает подвешивающее устройство (по смыслу более всего подходят наши слова вурот или «журавль» колодца). Впервые оно появилось в трудах Аристотеля, который полагал, что главное назначение аорты состоит в том, что на ней «подвешено» сердце [1]. Примечательно, что аорта действительно несет эту функцию, и ее следствием являются некоторые механизмы патогенеза как расслоения аорты, так и развития децелерационного синдрома.

Детальное описание анатомии аорты встречается в записных книжках Леонардо да Винчи в начале XVI века. Первым публичным изданием, которое знакомит с подробностями анатомии человека (в том числе, сердечно-сосудистой системы) и соответствует современным представлениям науки, стал труд фламандского ученого Андрея Везалия. Совместно с известным художником Яном Стефаном Ван Калькаром, лучшим учеником Тициана, они создали непревзойденный атлас анатомии человека «Семь книг о строении человеческого тела», который был опубликован в Базеле в 1534 году [2].

Открытиями, проливающими свет на физиологию кровообращения, а также на связь кровеносной системы с дыхательной, являются труды Уильяма Гарвея (1578-1657) и Мигеля Сервета (1511-1553). В книге «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (1628) У. Гарвей изложил учение о кровообращении, опровергавшее представления, господствовавшие со времен Галена [3].

Термин *аневризма* имеет греческое происхождение и дословно обозначает «расширяться» или «растягиваться». Впервые он был введен Галеном во II веке нашей эры именно для обозначения ненормально расширенных артерий, повреждение которых приводило к смертельным кровотечениям. Тогда же предпринимались первые попытки перевязывания аневризм и ранений артерий с помощью «льняных кельтских нитей». Метод был забыт на полторы тысячи лет и вновь внедрен в хирургию Амбруазом Паре во второй половине XVI века [4].

Расслоение аорты и ее внезапный разрыв вследствие этого заболевания были впервые описаны F. Nichols, личным врачом английского короля Георга II [5]. В октябре 1760 года Георг II внезапно умер после значительной физической нагрузки. В протоколе вскрытия причиной смерти своего пациента F. Nichols указал «проникновение крови между оболочками аорты», приведшее к разрыву аорты в перикард

и тампонаде сердца. Более ясную и подробную картину заболевания, называемого расслоением аорты, в 1761 году представил французский врач и исследователь G.B. Morgagni. Именно после его книги расслоение аорты приобрело значение вполне самостоятельной патологии [6].

По данным многочисленных источников, первую операцию на аорте по поводу аневризматической болезни в современной истории выполнил английский хирург Astley Cooper в 1817 году. Диагноз разрыва аневризмы брюшного отдела аорты им был поставлен у постели 38-летнего больного, и тут же была совершена попытка перевязки аорты в области бифуркации с целью остановки кровотечения [7].

Следующим заметным событием в этой области стали усилия A. Velpeau в 1831 году, направленные на «самопроизвольное излечение» расслоений аорты [8]. Для достижения этой цели в ложный просвет расслоившейся аорты через бедренную артерию вводили три пары тонких витых проволочных нитей, по которым пропускали слабый электрический ток. Автор метода надеялся, что эти манипуляции вызовут тромбирование ложного канала аорты. Позже, в следующем веке, было выяснено, что эритроциты и тромбоциты на своей поверхности имеют отрицательный электрический заряд. Получается, что идея целенаправленного воздействия на форменные элементы крови в ложном канале с помощью электромагнитных полей была не лишена смысла.

В некоторых случаях расслоений аорты при отсутствии дистальной фенестрации могут развиваться явления ишемии нижних конечностей. С целью создания декомпрессии в ложном просвете аорты и восстановления кровотока в нижних конечностях D. Gurin et al. в 1935 году начали применять операцию создания дистальной фенестрации в области подвздошной артерии [9]. Доступ к внутренней мембране осуществляли через стенку подвздошной артерии ниже места расслоения. В редких случаях создание декомпрессии приводило к закрытию ложного канала, что рассценивалось авторами как «излечение» расслоения аорты.

Эта операция не без определенного успеха применялась вплоть до семидесятых годов прошлого века. Даже лечение расслоений аорты А типа, по Стэнфордской классификации, начиналось с использования этой же идеи. Так, суть операции M.E. DeBakey et al. заключалась в том, что они создавали фенестрацию в проксимальном отделе нисходящей аорты для деко-

мпрессии в области брахиоцефальных сосудов. В более дистальных отделах слои сопоставляли и сшивали, что полностью устраняло расслоение в нисходящей аорте [10]. Позже от метода отказались, так как появились более предсказуемые варианты реконструктивных операций.

Одной из серьезных проблем в сосудистой хирургии был и остается вопрос выбора протеза для замещения пораженного участка сосуда, особенно это касается дегенеративных заболеваний аорты. Начиная с сороковых годов прошлого века и по настоящее время, существует немало сторонников использования аллографтов в сосудистой хирургии. Собственно, все первые успехи в протезировании корня аорты [13, 14], ее восходящего отдела [15], дуги [16] и нисходящего отдела [17, 18] были связаны с использованием разнообразных видов трупных аллотканей аорты. Характерным примером является тот факт, что О.С. Julian, впервые применивший дакроновый протез в хирургии аорты в 1952 году [11], некоторое время спустя вновь вернулся к использованию аллографтов [12]. Тем не менее, поиск подходящих материалов для протезирования сосудов продолжался всегда, причем особенно интенсивно он шел среди синтетических полимеров. Так, лауреату Нобелевской премии Альберту Эйнштейну в 1948 году была выполнена операция «окутывания» аневризмы брюшной аорты целлофаном. Несколько лет спустя М.Е. De Bakey, учитывая высокий риск возможных осложнений, предлагал А. Эйнштейну повторную операцию протезирования аорты. Гениальный физик отклонил предложение. Он скончался в 1955 году от разрыва аневризмы брюшного отдела аорты [1,4]. С 1958 года стали активно применяться гибкие вязаные (трикотажные) дакроновые сосудистые протезы, которые, по мере совершенствования технологии их изготовления в сторону снижения порозности стенки, стали основным пластическим материалом в хирургии магистральных сосудов [21].

Полноценное хирургическое лечение аневризм восходящего отдела и дуги аорты стало возможным только после внедрения в повседневную практику метода искусственного кровообращения (ИК). Общеизвестно, что и идеологическая, и экспериментальная база ИК были разработаны в России в 1925-29 гг. С.С. Брюхоненко, С.И. Чечулиным и Н.Н. Терebinским [19]. Однако лишь в 1953 году американскому хирургу J.H. Gibbon удалось в клинической практике начать применять метод ИК в коррекции кардиохирургической патологии [20]. Вместе с эрой ИК начался современный период и в лечении аневризм проксимальных отделов аорты. В августе 1956 года М.Е. De Bakey и D.A. Cooley успешно выполнили надклапанное надкоронарное протезирование восходящей аорты трупным аллографтом в условиях

ИК по поводу веретенообразной аневризмы дегенеративной этиологии [15]. В 1957 году они удачно сделали протезирование восходящей аорты и дуги также трупным аллографтом [16]. Этот же коллектив авторов в 1959 году произвел резекцию и протезирование восходящей части аорты по поводу ее расслоения [4].

Учитывая дегенеративный характер происхождения аневризм восходящей аорты в подавляющем большинстве случаев, всегда сохраняется опасность прорезывания швов при формировании анастомозов между протезом и аортой. Это служило причиной многих фатальных кровотечений и довольно высокой интраоперационной летальности, особенно в случаях хирургического лечения расслаивающихся аневризм аорты [22,23]. G.M. Lemole et al. с 1976 года начали применять метод бесшовной фиксации внутриаортального искусственного протеза с помощью кольцевой техники фиксации [24]. Метод основывается на том, что на концы внутриаортального протеза внутрь дакронового плетения помещаются жесткие кольца из биологически инертного материала. Профиль колец имеет желоб для удобства фиксации протеза снаружи аорты лавсановыми тесемками. Кольцевой метод фиксации привлекателен простотой своего исполнения, однако ограничивается применением только в случаях небольшой по протяженности аневризмы [25]. Тем не менее, ряд авторов считает метод довольно эффективным средством в предотвращении возможных интраоперационных кровотечений. Так, D.W. Liu et al. докладывали о серии из 10 подобных операций без каких-либо послеоперационных геморрагических осложнений [26].

Еще одной альтернативной обычному протезированию операцией по поводу аневризм восходящей аорты без аортальной недостаточности является дозированная резекция аневризмы восходящей аорты с интимосохраняющим экзопротезированием. Популярными методами являются F. Robicsek и V.J. Thubrikar [27]. Операцию применяют при веретенообразных аневризмах, диаметр которых не превышает 8 см. В случае, если после вскрытия аневризмы ревизия интимы не выявила расслоения или интрамуральных гематом, можно сохранить собственную стенку аорты. Удаляется лишняя, наиболее истонченный, участок аорты эллипсовидной формы, ширину которого рассчитывают по формуле, предложенной Ю.В.Беловым: $X = p(Д_а - Д_н)$ ($Д_а$ — диаметр аневризмы, $Д_н$ — диаметр нормальной аорты) [25]. После восстановления целостности аорты с помощью линейного шва, ее снаружи окутывают сосудистым протезом любой порозности, который затем сшивают над аортой таким образом, чтобы он умеренно сдавливал ее. Этим достигается то, что наружный протез берет на себя всю нагрузку на стенку аорты и предохраняет ее от рецидива аневризмы. При-

муществами изолированного экзопротезирования, применяющегося с успехом в ряде хирургических клиник, являются относительная простота выполнения, минимальное время ишемии миокарда (10-20 мин), отсутствие необходимости гипотермии и дренажа левого желудочка [4,25,27].

Несомненно, наиболее частым вариантом дегенеративного поражения восходящей аорты является таковой, при котором имеется сопутствующая недостаточность аортального клапана. При этом обычно аортальная регургитация обусловлена целым комплексом причин, куда входят расширение фиброзного кольца и синотубулярного гребня, растянутость створок с пролабированием их во время диастолы в полость левого желудочка, утрата аортой компрессионных свойств вследствие дегенерации эластических волокон медиального слоя. В этой ситуации необходимо не только протезирование восходящей аорты, но и коррекция аортальной недостаточности. Первые линейные протезирование восходящей аорты и замену аортального клапана на механический протез выполнили С.А. Hufnagel и Р.В. Conrad в 1961 году. Авторы представили серию из семи операций у пациентов с расслоением восходящей аорты и аортальной недостаточностью [28]. В первой же публикации отмечалось, что главной хирургической проблемой был проксимальный анастомоз, который накладывался на расслоившуюся аорту в районе синотубулярного гребня. Сообщалось, что все операции сопровождались массивными интраоперационными кровотечениями по линии швов анастомозов сосудистого протеза со стенкой аорты. Эти же авторы первые предложили «сэндвич-технику» для укрепления аорты в месте проксимального анастомоза.

Слабость стенки в области синусов Вальсальвы и сопутствующая аортальная недостаточность заставляли хирургов сместить проксимальный анастомоз в сторону фиброзного кольца аортального клапана. Классическая методика М.Н. Wheat и соавт., разработанная в 1962 году, подразумевает протезирование аортального клапана, затем выкраивание стенки аорты таким образом, чтобы на двух, выступающих над манжетой протеза площадках дугообразной формы, остались устья обеих коронарных артерий [29]. Проксимальный анастомоз накладывается со стенкой аорты с захватом внутри стенки манжеты протеза. Шов удаляется от манжеты лишь там, где он «обходит» устья коронарных артерий. Этот маневр обеспечивал будущую надежность и герметичность проксимального анастомоза, чем при фиксации протеза к свободной стенке аорты в надкоронарной позиции.

В 1963 году L.K. Groves модифицировал операцию Wheat. Для того, чтобы проксимальный анастомоз весь шел с захватом в шов манжеты протеза, он предложил полностью мобилизовывать устья коронарных

артерий с последующей их реимплантацией в боковую стенку протеза аорты [30]. В представленной L.K. Groves серии операций у 14 пациентов госпитальная летальность составила 36%. Позже эта методика была усовершенствована наложением снаружи на устье реимплантируемой коронарной артерии кругообразной прокладки. В таком виде она вошла в арсенал хирургов под названием техники «кнопки».

Операции Wheat и Groves применялись в разных кардиохирургических центрах, в том числе в нашей стране [31, 32, 33, 34, 35]. Наибольшим опытом в выполнении этих операций, видимо, обладает С.Д. Miller et al. [34]. Ими было сделано 90 операций с общей госпитальной летальностью 13%. Как видно, результаты в лечении аневризм восходящей аорты с помощью техник отдельного протезирования аортального клапана и восходящей аорты постепенно улучшились почти в три раза. Тем не менее, многие авторы сообщали, что главными причинами неудач были интраоперационные кровотечения и тяжелая сердечная недостаточность, особенно при операциях Groves, что можно было объяснить хирургической травмой устьев коронарных артерий.

В 1968 году лондонские хирурги Н. Bentall и А. De Bono доложили об удачной операции у пациента 33 лет с синдромом Марфана с аневризмой восходящей аорты и аортальной недостаточностью, которая заключалась в замещении восходящего отдела аорты и аортального клапана клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией устьев коронарных артерий в бок кондуита без их мобилизации от стенки аорты [36]. Операция заканчивалась «окутыванием» кондуита остатками аневризматического мешка в гемостатических целях. Несомненными приоритетами данного метода являлись использование, во-первых, единого комплексного протеза аорты, включающего искусственный аортальный клапан, и, во-вторых, своеобразного метода формирования коронарных соустьев с кондуитом. Это было единственное сообщение авторов, однако метод является наиболее часто применяемым среди всех реконструктивных операций при аневризмах восходящей аорты с аортальной недостаточностью. В России впервые операцию по этому методу сделал Г.И. Цукерман в 1978 году [37].

Несмотря на очень широкое распространение операции Bentall – De Bono она не решает всех проблем в наложении коронарных анастомозов. В случаях низкого расположения устьев коронарных артерий относительно фиброзного кольца аортального клапана операция по этой методике требует значительного их подтягивания к стенке кондуита. Вследствие этого происходит чрезмерное напряжение швов в коронарных анастомозах, которое может привести к их прорезыванию вплоть до отрыва коронарного анастомоза [38]. Действительно, выступая в дискуссии по по-

воду сообщения J.E. Mayer et al. в 1978 году, Н. Bentall отметил, что его собственная методика формирования коронарных соустьев применима не всегда. Так, их первый пациент прожил после операции семь лет, вернулся к привычному труду, однако умер от разрыва аневризмы аорты в области левого коронарного соустья.

Чтобы избежать подобных осложнений, Р. Zubiate и J.H. Kay в 1976 году предложили модификацию операции Bentall — De Bono, в которой соустье с одной или обеими коронарными артериями создавалось с помощью внутреннего шунта из аутовены [39]. То есть, один анастомоз создавался между боковым отверстием в кондуите и аутовеной, другой — между аутовеной и устьем коронарной артерии. Непосредственные результаты операций были хорошими, однако в отдаленные сроки внутренний аутовенозный шунт подвергался окклюзии из-за выраженного перипротезного склероза [40].

Используя идею внутреннего шунтирования, С. Cabrol с соавт. с 1976 года стал применять следующий способ реконструкции аневризм восходящей аорты с аортальной недостаточностью [41]. Суть операции заключается в том, что устья коронарных артерий соединяют между собой с помощью сосудистого протеза соответствующего диаметра (обычно он равен 8 мм), который, в свою очередь, анастомозируют с клапаносодержащим кондуитом. В дальнейшем кондуит окутывают остатками аневризматического мешка аорты, и для дренирования крови из парапротезного пространства накладывают соустье между ним и ушком правого предсердия. Коллектив, возглавляемый С. Cabrol, к 1986 году выполнил 100 операций по этой методике. Госпитальная летальность составила 4%, а выживаемость, рассчитанная актуарным методом, к 5-му году наблюдения равнялась 75% [42]. Во всех своих публикациях С. Cabrol подчеркивал, что его метод является модификацией операции Bentall — De Bono.

В некоторых случаях сопутствующая аортальная недостаточность обусловлена в основном расширением фиброзного кольца аортального клапана, а створки его изменены незначительно. В то же время, стенка аорты поражена дегенеративным процессом настолько, что единственным приемлемым местом для создания проксимального анастомоза является фиброзное кольцо аортального клапана. Кроме того, многими исследованиями показано, что реконструктивные клапаносберегающие операции имеют ряд преимуществ перед протезированием аортального клапана. Следуя этому принципу, T.E. David и C.M. Feindel предложили такой метод протезирования восходящей аорты, при котором проксимальный анастомоз формируют с фиброзным кольцом аортального клапана, повторяя форму полулуний основания ство-

рок, но с сохранением створок аортального клапана [43]. Для этого иссекают стенки аорты, отступя 5 мм от комиссур и основания створок. Устья коронарных артерий мобилизуют, как это делается при технике «кнопка». Клапан помещают в протез аорты, проксимальный конец которого имеет почти правильную цилиндрическую форму. Фиксация проксимального конца протеза осуществляется с помощью двух рядов швов. Первый ряд отдельных П-образных швов проходит изнутри наружу через фиброзное кольцо точно по основанию створок. Здесь существует опасность повреждения атриовентрикулярного узла или пучка Гиса под некоронарной створкой. Второй ряд швов — это обвивной шов, который фиксирует «бортик», оставшийся от аорты, к стенке протеза. Технически процедура очень напоминает операцию D.N. Ross (Ross technique). Только в операции Ross аллогraft имплантируют в корень собственной аорты, а здесь собственный клапан реимплантируют в протез аорты. Обычно протез аорты подбирается на один размер меньше размера корня аорты. Это позволяет сблизить комиссуры и устранить дилатацию фиброзного кольца, то есть проксимальный анастомоз выполняет еще и функцию аннулопластики. Устья коронарных артерий реимплантируют в протез аорты по методу «кнопки». Актуарный метод исследования отдаленных результатов операции David показывает, что к 5-му году наблюдения свободными от повторных операций по поводу недостаточности аортального клапана были 97% пациентов [44].

M.A. Sarsam и M. Yacoub et al. предложили упростить клапаносохраняющую операцию [45]. Их методика отличается от операции David тем, что аорту иссекают вдоль основания створок с оставлением всего лишь трехмиллиметрового «бортика». Проксимальный конец протеза аорты выкраивают в соответствии с тремя полулуниями и фиксируют к «бортику» одним обвивным швом. Устья коронарных артерий реимплантируют по вышеописанной методике «кнопки». В настоящее время целый ряд авторов сообщает о положительных результатах применения клапаносохраняющих операций по двум вышеописанным методикам [46, 47].

Хирургическое лечение аневризм дуги аорты по сей день содержит целый ряд до конца не решенных задач. К ним относятся: защита головного мозга от ишемического повреждения; устранение угрозы кровотечения и коагулопатии; предупреждение легочных осложнений, а иногда — и полиорганной недостаточности, как следствия длительного искусственного кровообращения или остановки кровообращения. Несомненно, выбор метода защиты головного мозга является ключевым моментом в решении этих проблем. С самого начала по методу защиты мозга при операциях на дуге аорты выделилось три обособлен-

ных направления: одни авторы выполняли протезирование дуги при помощи временных наружных шунтов, другие - при помощи гипотермической остановки кровообращения, третьи применяли изолированную перфузию головного мозга через брахиоцефальные сосуды. При аневризмах дуги аорты многое зависит от состояния восходящей аорты и вовлечения ее в патологический процесс, а также от наличия аортальной недостаточности. Изолированное поражение дуги аорты наблюдается крайне редко, и создание временных наружных шунтов для кровоснабжения артерий дуги аорты может встретить большие технические трудности. Поэтому, несмотря на строгий отбор больных, многие попытки произвести реконструкцию дуги аорты с использованием временного наружного шунта потерпели неудачу. С учетом первых неудачных операций из 15 больных, оперированных при помощи временного наружного шунта, перенесли вмешательство лишь трое [31]. В настоящее время работы по использованию временного шунта ведутся лишь в Китайской Народной Республике, причем использование этого метода можно объяснить лишь экономическими соображениями [48].

Итак, в ведущих кардиохирургических центрах идея наружного шунтирования постепенно потеряла свое значение, и сформировались два основных направления в проблеме защиты мозга и внутренних органов во время операций на дуге аорты: регионарное искусственное кровообращение и гипотермическая остановка кровообращения. Последняя, в соответствии с англоязычной терминологией, нередко упоминается под названием циркуляторный аррест (circulatory arrest), что, конечно, имеет право на существование. Позже в хирургию аневризм дуги аорты был внедрен метод ретроградной перфузии головы.

Популяризаторами ретроградной перфузии головы при операциях на дуге аорты стал коллектив японских авторов во главе с Y. Ueda, опубликовавшего свой первый опыт в европейском журнале "Journal of Cardiovascular Surgery" в 1990 году [49]. Для осуществления ретроградной перфузии использовался шунт, соединяющий венозную и артериальную магистрали, который позволял возобновить нагнетание крови в верхнюю полую вену после остановки ИК, как только больного охлаждали до заданной температуры. По достижении 16–18°C в ротоглотке ИК останавливали, перекладывали зажимы на магистралях, и кровь нагнетали в верхнюю полую вену с объемной скоростью 100–500 мл/мин и поддержанием давления в бульбусе яремной вены не более 15–20 мм Нг. Целью авторов идеи было, прежде всего, расширение периода безопасной ишемии головного мозга. Теоретические предположения о преимуществах ретроградной перфузии были усилены тем, что японские авторы впервые представили данные о разности на-

сыщения крови кислородом в пробах из верхней поллой вены, куда нагнеталась артериальная кровь из аппарата ИК, и из устьев брахиоцефальных артерий, откуда вытекала кровь. Десатурация крови приводила Y. Ueda et al. к выводу о том, что ретроградная перфузия головного мозга через его венозную систему обеспечивает оксигенацию ткани мозга.

Согласно данным литературы, основывающимся на экспериментальных и клинических исследованиях, складывается впечатление, что наиболее эффективным методом защиты головного мозга при операциях на дуге аорты является антеградная бигемисферальная перфузия головного мозга. При продолжительности ишемии мозга не более 60 минут надежными методами защиты могут считаться циркуляторный аррест и ретроградная перфузия мозга, хотя преимущества последней перед обычной гипотермической остановкой кровообращения выражены незначительно.

Наиболее распространенным и относительно простым методом реконструкции дуги аорты является «скошенный» анастомоз. Впервые в англоязычной литературе он был описан D.A. Cooley и J.J. Livesay под названием «открытый» анастомоз, что указывало на манипуляции на открытой дуге аорты в условиях полной остановки кровообращения [50]. Суть метода заключается в том, что дистальный анастомоз с аортой включает в своей задней части площадку с брахиоцефальными артериями. Так как аорта на уровне дуги делает поворот на 180°, формирование косоугольного дистального анастомоза позволяет выполнить замещение почти всей дуги протезом.

«Скошенный» анастомоз применим в случаях, если аневризма аорты не выходит за пределы дуги. Если же дегенеративные изменения стенки переходят на начальную часть нисходящей грудной аорты, то необходимо формировать отдельный дистальный анастомоз между протезом и аортой там, где ее стенка становится нормальной. Брахиоцефальные артерии реимплантируют в стенку протеза на единой площадке или, реже, отдельно каждое устье с помощью анастомоза по типу «конец-в-бок» [51,52]. В англоязычной литературе такой тип реконструкции называется *полным замещением дуги аорты (total arch replacement)*. В некоторых случаях необходимо замещение не всей дуги аорты, а лишь ее части с реимплантацией устьев одного или двух брахиоцефальных сосудов в бок протеза аорты. Такой тип реконструкции называется *неполным замещением дуги аорты (subtotal arch replacement)* [53].

По мнению как отечественных, так и зарубежных авторов, одним из наиболее сложных и опасных моментов при полном протезировании дуги аорты является создание дистального анастомоза между протезом и нисходящей аортой [4,25,52]. Совокупность та-

ких факторов, как неудобство экспозиции перешейка аорты через стернотомную рану и слабость стенки аорты с ее дегенеративными изменениями (особенно при остром расслоении) создает опасность разрыва дистального анастомоза и кровотечения из него. Коварство этого осложнения заключается в том, что разрыв анастомоза может произойти не только во время операции, но и через несколько дней после нее и даже после выписки пациента из стационара. Кроме того, радикальную коррекцию аневризм восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела аорты из-за большой травматичности осуществляют с помощью двухэтапной операции. Как правило, первоначально выполняют протезирование восходящей части и дуги аорты, а затем через 3-4 месяца — торакоабдоминального отдела. В этой ситуации наложение дистального анастомоза во время первой операции по обычному типу «конец-в-конец» создает значительные сложности в формировании проксимального анастомоза во время второй операции из-за спаечного процесса. Решением проблемы стал метод, предложенный H.G. Borst et al. в 1983 году [54].

Суть операции Borst заключается в том, что при протезировании дуги аорты в нисходящую часть грудного отдела аорты опускают конец протеза длиной до 10 см, который свободно находится в просвете аорты, и к которому во время второго этапа без значительных трудностей можно пришить конец протеза торакоабдоминальной аорты.

Существует два способа имплантации протеза в аорту по типу «хобот слона». Первоначальный вариант предполагает, что свободный конец протеза (т.е., собственно «хобот слона»), инвагинирован телескопически и ретроградно в просвет протеза дуги аорты. После начала циркуляторного ареста и ревизии аорты обвивным швом накладывают анастомоз между складкой протеза и аортой, отступя несколько сантиметров от левой подключичной артерии. Затем, через просвет протеза дуги аорты, «хобот слона» мягко вправляют в дистальном направлении — так, чтобы он свободно опустился в нисходящую аорту. Расправление складки протеза приводит к увеличению площади соприкосновения протеза и аорты и более плотному их прилеганию друг к другу в месте анастомоза. Первый же опыт применения операции «хобот слона» показал, что, помимо значительного облегчения второго этапа операции, этот метод повышает герметичность дистального анастомоза и значительно снижает риск разрыва аорты [55]. Тем не менее, оставались некоторые сложности в создании анастомоза в области задней стенки аорты.

L.G. Svensson и E.S. Crawford предложили новую модификацию операции «хобот слона», которая сейчас используется в большинстве клиник мира [56]. Отличие ее от предыдущей заключается в том, что

внутри инвагинируют не свободную часть протеза (т.е., «хобот слона»), а ту ее часть, которая предназначена для замещения дуги и восходящей части аорты. В результате этого нововведения становится хорошо видно всю линию швов дистального анастомоза во время его наложения без дополнительных тракций.

Несмотря на очевидные преимущества операции «хобот слона», L.G. Svensson в более поздних исследованиях отмечал, что при аневризмах более 6 см в диаметре риск разрыва дистального анастомоза все равно остается немалым. Так, анализ серии из 84 пациентов показал, что при довольно высокой госпитальной выживаемости (92%) четверо больных умерли, не дождавшись второго этапа операции от разрыва аорты в области дистального анастомоза [57]. Автор считает, что ткань аорты в области перешейка не может выдержать натяжения, которое создается при наложении анастомоза между 30-миллиметровым протезом и аортой более 6 см в диаметре. Для решения этой проблемы L.G. Svensson et al. предложили анастомоз «хобот слона» сместить в область дуги аорты между левой общей сонной артерией и левой подключичной артерией [58]. Во время второй операции между левой подключичной артерией и нисходящей аортой вшивается 8 или 10-миллиметровый сосудистый протез. В серии из семи пациентов разрывов дистального анастомоза не наблюдалось. Кроме того, по мнению L.G. Svensson, этот метод значительно сокращает время циркуляторного ареста [58].

Нельзя не остановиться на сообщении P.P. Zanetti, в котором автор предлагает поменять местами этапы реконструкции аорты при ее массивном поражении [59]. Первым этапом из левостороннего торакотомного доступа в условиях работы левопредсерно-бедерного обхода протезируют нисходящую часть грудной аорты протезом, в который инвагинирована проксимальная его часть, предназначенная для восходящего отдела и дуги аорты. При этом, можно выбрать наиболее удобный участок для проксимального анастомоза. Через две-три недели в условиях циркуляторного ареста выполняют протезирование восходящей аорты и дуги с помощью инвагинированного сегмента протеза. При этом, время остановки кровообращения определяется продолжительностью наложения анастомоза между протезом и площадкой аорты, содержащей устья брахиоцефальных ветвей. Как сообщает P.P. Zanetti, такая последовательность позволила достоверно снизить частоту неврологических осложнений при хирургическом лечении аневризм всей аорты [59].

В начале 80-х годов прошлого века A. Carpentier et al. предложил новый метод хирургического лечения острых расслоений аорты, который получил название *тромбоисключающих операций с обратным кровотоком* (*thromboexclusion and flow reversal*) [60,61]. Суть метода

заключается в том, что после склеивания расслоившейся аорты с помощью желатин-резорцин-формальдегидного клея (ЖРФ-клей) в условиях циркуляторного арреста в обход всей аорты имплантируют длинный сосудистый протез, соединяющий начало восходящего отдела и участок перед бифуркацией аорты. В свою очередь, от протеза аорты с помощью трифуркационного сосудистого протеза последовательно восстанавливают кровоснабжение брахиоцефальных сосудов. Основания брахиоцефальных артерий перевязывают и на аорту в восходящем отделе накладывают постоянный зажим. В результате кровоток в аорте меняется на ретроградный. За этим следует спонтанное тромбообразование и окклюзия просвета собственной аорты. Процесс тромбообразования аорты начинается в проксимальном отделе и заканчивается обычно выше отхождения крупных ветвей в нисходящем отделе аорты, то есть проксимальнее чревного ствола.

Метод привлекал своей относительной простотой при распространенных расслоениях аорты и кратким периодом циркуляторного арреста. Однако от него пришлось отказаться из-за частого развития таких грозных осложнений как острый или отсроченный разрыв аорты, повторное ретроградное расслоение с

фрагментацией внутренней мембраны, тромбоэмболия крупных ветвей аорты [61,62].

Использование фибринового клея также не оправдало возложенных на него надежд в операциях при расслоениях сосудов. Частота редиссекций аорты и других артерий превышает половину вмешательств, вследствие чего его перестали использовать для устранения ложного просвета [63,64,65]. Цианокрилатный клей используется чаще как гемостатическое средство при формировании сосудистого анастомоза при протезировании аорты [66,67].

Многие авторы для устранения ложного просвета и укрепления стенки расслоившейся аорты используют только различные виды швов и тефлоновые прокладки. Сравнительный анализ эффективности трех способов сопоставления внутренней и внешней мембран аорты (ЖРФ-клей, шовная техника с использованием тефлона, фибриновый клей) показал, что ближайшая результативность использования швовой техники и тефлона лишь немногим менее той, которая наблюдается при применении ЖРФ-клея [63]. Если учесть тяжесть возможных осложнений после использования последнего, становится понятна позиция тех, кто полагается только на качество швов и тефлоновые прокладки [4,25,68].

Литература

- Solberg S. Curriculum vitae aortae. Tidsskr Nor Laegeforen; 118(30): 4644-7, 1998.
- DeBakey ME, Gotto AM. The new living heart. Adams Media Corporation Holbrook, Massachusetts, 1998.
- Harvey W, Franklin KJ. The circulation of the blood and other writings. London, JM Dent & Sons Ltd, 1963.
- Svensson LG, Crawford ES: Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. Philadelphia, "W.B. Saunders Company", 1997.
- Nichols F. Observations concerning the body of his late majesty, October 26, 1760. Philos Trans R Lond (Biol); 52: 265-274, 1761.
- Morgagni GB. De sedibus et causis morborum. Venetiis, 1761.
- Brock RC. The life and work of Sir Astley Cooper// Ann. R. Coll. Surg. Engl.; 44: 1, 1969.
- Staney G. A history of aneurysm surgery. In: Greenhalgh RM, Mannick JA, Powell JT, (eds.): The cause and management of aneurysms. London. WB Saunders, 1990.
- Gurin D, Bulmer JW, Derby R. Dissecting aneurysm of the aorta: Diagnosis and operative relief of acute arterial obstruction due to this cause//N. Engl.J. Med.; 35:1200, 1935.
- DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES et al. Aneurysms of the thoracic aorta: analysis of the 179 patients treated by resection//J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 36: 393, 1958.
- Julian OC, Dye WS, Olwin JH, et al. Direct surgery of arteriosclerosis//Ann. Surg.; 136:459, 1952.
- Julian OC, Grove WJ, Dye WS, et al. Direct surgery of arteriosclerosis: resection of abdominal aorta with homologous aortic graft replacement//Ann. Surg.; 138: 387, 1953.
- Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve// Lancet; 2: 287, 1962.
- Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with pulmonary autograft// Lancet; 2: 956-8, 1967.
- Cooley DA, DeBakey ME. Resection of the entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass// JAMA; 162: 1158, 1956.
- DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES et al. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch replacement by homograft//Surg. Gynecol. Obstet.; 105: 656-64, 1957.
- Dubost C, Allanz M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of thoracoabdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with results after five months// Arch. Surg.; 64: 405, 1952.
- Gerbode F. Ruptured aortic aneurysm: a surgical emergency//Surg. Gynecol. Obstet. 1954; 98: 759, 1954.
- Бураковский В.И.. Первые шаги. Записки кардиохирурга. Москва. «Знание», 1988.
- Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery// Minn. Med.; 37: 171, 1954.
- DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES et al. The clinical application of a new flexible knitted dacron arterial substitute// Arch. Surg.; 77: 713-24, 1958.
- Krause AH, Ferguson TB, Weldom CS. Thoracic aneurysmectomy utilizing TDMAC-heparin shunt//Ann. Thorac. Surg.; 14: 123-132, 1972.
- Rosenberg HL, Mulder DG. Dissecting thoracic aortic aneurysm// Arch. Surg.; 105: 19-23, 1972.
- Lemole GM, Strong MD, Spagna PM et al. Improved results for dissecting aneurysms: intraluminal sutureless prosthesis. //J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 83: 249-55, 1982.
- Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники//Москва, «Де Ново», 2000.
- Liu DW, Lin PJ, Chang CH. Treatment of Acute Type A Aortic Dissection With Intraluminal Sutureless Prosthesis// Ann. Thorac. Surg.; 57: 987-91, 1994.
- Robicsek F, Thubrikar MJ. Conservative operation in the management of annular dilatation and ascending aortic aneurysm//Ann. Thorac. Surg.; 57: 1672-21, 1994.
- Hufnagel CA, Conrad PW. Dissecting aneurysms of the ascending aorta: direct approach to repair// Surgery; 51: 84-9, 1962.
- Wheat MN, Wilson JR, Bartley TD. Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve// JAMA; 188: 717-9, 1964.

30. Groves LK, Effler DB, Hawk WA, Guliti R. Aortic insufficiency secondary to aneurysmal changes in the ascending aorta: surgical management//J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 48: 363–79, 1964.
31. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. Москва «Медицина», 1979.
32. Цукерман ГИ, Малащенко АИ, Мовсесян РА и др. Хирургическое лечение аневризм при синдроме Марфана//Вестник хирургии им. И.И.Грекова; №4: 11-14, 1988.
33. Dubost Ch, Soyer R. Surgical treatment of aneurysm of the thoracic aorta//J. Cardiovasc. Surg.; 13: 84-97, 1971.
34. Miller CD, Stinson EB, Oyer PE, et al. Concomitant resection of ascending aortic aneurysm and replacement of the aortic valve: Operative and long-term results with "conventional" techniques in ninety patients// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 79: 388-401, 1980.
35. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Part III//Curr. Probl. Surg.; 30: 1-172, 1993.
36. Bentall H, DeBono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta//Thorax.; 23: 338-9, 1968.
37. Сердечно-сосудистая хирургия. Руководство. По. Ред. Бураковского В.И. и Бокерия Л.А. «Медицина». Москва, 1989.
38. Mayer JE, Lindsay WG, Wang Y et al. Composite replacement of the aortic valve and ascending aorta//J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 76: 816-824, 1978.
39. Zubiate P, Kay J.H. Surgical Treatment of aneurysm of the ascending aorta with aortic insufficiency and marked displacement of the coronary ostia// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 71: 415-21, 1976.
40. Cabrol C, Pavie A., Gandjbakhch I. et al. Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries. New surgical approach// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 81: 309-15, 1981.
41. Cabrol C, Gandjbakhch I, Cham B. Aneurysmes de l'aorte ascendante. Remplacement total avec reimplantation des arteres coronaires. Nouv Press Med; 7: 363-5, 1978.
42. Cabrol C, Pavie A, Mesnildrey P et al. Long-term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 91: 17-25, 1986.
43. David T.E., Feindel C.M. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 103: 617-21, 1992.
44. David TE, Armstrong S, Ivanov J, et al. Results of aortic valve-sparing operations// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 122: 39-46, 2001.
45. Sarsam M.A., Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 105: 435-38, 1993.
46. Gelsomino S, Frassani R, Porreca L, Livi U. Aortic repair in Marfan's syndrome: prevention of mechanical leaflets damage//Cardiovasc. Surg.; 9: 299-301, 2001.
47. Kallenbach K, Pethig K, Schwarz M, et al. Valve sparing aortic root reconstruction versus composite replacement - perioperative course and early complications//Eur. J. Cardiothorac. Surg.; 20: 77-81, 2001.
48. Chu S, Lee Y, Lien W, et al. Resection of aneurysm of the aortic arch without cardiopulmonary bypass// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 74: 928-934, 1977.
49. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, et al. Surgical treatment of aneurysm of dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion// J. Cardiovasc. Surg. (Torino); 31: 553-8, 1990.
50. Cooley DA, Livesay JJ. Technique of "open" distal anastomosis for ascending and transvers arch resection//Bull. Tex. Heart. Inst.; 421-6, 1981.
51. Lansman S.L., Raissi S., Ergin A., Griep R.B. Urgent operation for acute transverse aortic arch dissection// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 97: 334-41, 1989.
52. Okita Y., Takamoto S., Ando M. et al. Surgery for aortic dissection with intimal tear in the transverse aortic arch// Eur. J. Cardiothorac. Surg.; 10: 784-790, 1996.
53. Borst HG, Heineman MK, Stone CD: Surgical Treatment of Aortic Dissection// New York, "Churchill Livingstone Inc.", 1996.
54. Borst H.G., Walterbusch G., Schaps D. Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis// Thorac. Cardiovasc. Surg.; 31: 37-40, 1983.
55. Borst H.G., Frank G. Schaps D. Treatment of extensive aortic aneurysms by a new multiple-stage approach//J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 95: 11-13, 1988.
56. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms: improving early and long-term surgical results// Circulation.; 82(5 Supp): IV 24-38, 1990.
57. Svensson LG. Rationale and technique for replacement of the ascending aorta, arch, and distal aorta using a modified elephant trunk procedure// J. Cardiac. Surg.; 7: 301-12, 1992.
58. Svensson LG, Kaushik SD, Marinko E. Elephant Trunk Anastomosis Between Left Carotid and Subclavian Arteries for Aneurismal Distal Aortic Arch// Ann. Thorac. Surg.; 71: 1050-2, 2001.
59. Zanetti PP. Replacement of the entire thoracic aorta according to the reversed Elephant Trunk technique// J. Cardiovasc. Surg. (Torino); 42: 397-402, 2001.
60. Carpentier A, Deloche A, Fabiani JN, et al. New surgical approach to aortic dissection: flow reversal and thromboexclusion// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81: 659-668, 1981.
61. Carpentier A. Thromboexclusion. In Dubost C, Carpentier A (eds.): Actualites de chirurgie cardio-vasculaire de l'Hopital Broussais. Paris, "Masson", 1984.
62. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Part II// Curr. Probl. Surg.; 29: 915-1057, 1992.
63. Casselman FP, Tan ES, Vermeulen FE, et al. Durability of aortic valve preservation and root reconstruction in acute type A aortic dissection//Ann. Thorac. Surg.; 70: 1227-33, 2000.
64. Hirotani T, Kameda T, Kumamoto T, Shirota S. Results of a total aortic arch replacement for an acute aortic arch dissection//J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 120: 686-91, 2000.
65. Mesana TG, Caus T, Gaubert J, et al. Late complications after prosthetic replacement of the ascending aorta: what did we learn from routine magnetic resonance imaging follow-up? //Eur. J. Cardiothorac. Surg.; 18: 313-20, 2000.
66. De Paulis R, Matteucci SL, Penta de Peppo A, Chiariello L. Cyanoacrylate glue as an alternative to an additional suture line in the repair of type A aortic dissection//Tex. Heart. Inst. J.; 26: 275-7, 1999.
67. Malashenkov AI, Rusanov NI, Muratov RM, et al. Eight years clinical experience with the replacement of the ascending aorta using composite xenopericardial conduit//Eur. J. Cardiothorac. Surg; 18: 168-73, 2000.
68. Cooley DA, Ott DA, Frasier OH. et al. Surgical treatment of aneurysms of transverse aortic arch: experience with 25 patients using hypothermic techniques //Ann. Thorac. Surg.; 32: 260-72, 1981.

Поступила 30/04-2004

ДАПРИЛ (лизиноприл) Ингибитор АПФ пролонгированного действия

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах (среди взрослого населения в мире ее выявляют у 15–25%). Неадекватное или несвоевременно начатое лечение часто приводит к развитию сердечной недостаточности и преждевременной смерти больных с АГ. Прогноз заболевания определяется не уровнем артериального давления (АД), а в первую очередь степенью поражения органов-мишеней (сосудов, органов зрения, почек, сердца). При наличии АГ риск развития сердечной недостаточности у мужчин повышается в 2, а у женщин — в 3 раза (пропорционально тяжести, длительности АГ и возрасту больных) (Arch. Inter. Med., 1993).

К факторам, способствующим повышению АД, относятся чрезмерное потребление поваренной соли и алкоголя, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, стрессы и др. Медикаментозную терапию при АГ следует начинать после устранения факторов риска, причем лечение должно быть направлено на нормализацию как систолического, так и диастолического АД. К антигипертензивным препаратам первого ряда относятся диуретики, блокаторы α - и β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Результаты фундаментальных клинических исследований, проведенных в течение последних лет, свидетельствуют, что в патогенезе эссенциальной АГ ведущую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в частности ангиотензин II (Remme W., 1998).

Ангиотензин II является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов. Он выполняет важную роль во многих процессах гомеостаза в организме, включая регуляцию водно-солевого баланса, АД и сердечной деятельности.

Уменьшение образования ангиотензина II, нормализация сердечного выброса, снижение давления наполнения левого и правого желудочков, активности симпатической нервной системы, уровня норадреналина, альдостерона, повышение уровня брадикинина, кардиопротекторный эффект — это основные механизмы действия ингибиторов АПФ. К препаратам этой группы относится лизиноприл (под торговым названием ДАПРИЛ в форме таблеток по 5 и 10 мг № 30 и по 20 мг № 20).

После приема внутрь лизиноприл медленнее, чем другие ингибиторы АПФ (Haw Kins D.W. et al., 1994), достигает максимальной концентрации в плазме крови (через 6–8 ч и более). Его действие начинается через 2 ч после приема, что предотвращает резкое снижение АД. **Отсутствие активации и метаболизма лизиноприла в печени делает его препаратом выбора в лечении больных АГ с печеночной недостаточностью.** Гипотензивное действие сохраняется в течение 24 ч, что обуславливает удобство его применения для больных — 1 раз в сутки. Данных, свидетельствующих о снижении эффективности препарата при длительном приеме, нет. Прием пищи не влияет на биодоступность лизиноприла. После окончания лечения синдром отмены не развивается.

Фармакологические свойства лизиноприла достаточно подробно изучены. Препарат обладает хорошей переносимостью при длительном применении, побочные эффекты отмечаются редко. Использование лизиноприла в качестве монотерапии высокоэффективно, позволяет контролировать уровень АД в течение суток, не вызывает обострений сопутствующих заболеваний. Лизиноприл обладает свойствами кардиопротектора, что проявляется уменьшением числа коро-



нарных эпизодов, случаев внезапной смерти, снижением вероятности развития повторного инфаркта миокарда, нарушений коронарного кровотока и возникновения ишемии миокарда.

При АГ значительно повышается риск развития сердечной недостаточности. На протяжении последних десятилетий сердечная недостаточность стала серьезной медицинской проблемой. По данным мировой статистики сердечная недостаточность в мире диагностирована приблизительно у 15 млн человек. Эта патология может быть исходом практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы. По результатам Фремингемского исследования (Beller B. et al., 1995), в 91% случаев развитию сердечной недостаточности предшествовала АГ. При эффективном лечении больных с АГ риск возникновения сердечной недостаточности снижается.

Ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет РААС. Ангиотензин II, эффекторный гормон этой системы, имеет важное значение в регуляции центральной и периферической гемодинамики, функции сердца и почек, поэтому является одной из главных «мишеней» медикаментозного лечения у больных с сердечной недостаточностью. В последние годы ингибиторы АПФ стали стандартом в лечении этой патологии. Установлено их положительное влияние на структурные и функциональные изменения при сердечной недостаточности: на фоне применения препаратов этой группы улучшается состояние пациентов, о чем свидетельствует изменение функционального класса заболевания, повышается толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни, замедляется прогрессирование дисфункции левого желудочка, снижается смертность.

В 1998 году завершено рандомизированное исследование ATLAS (Assessment of treatment with Lisinopril and Survival Ongoing trial), направленное на изучение влияния лизиноприла в различных дозах на уровень заболеваемости и смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Доказано, что лизиноприл в высоких дозах (35 мг), по сравнению с его применением в низких дозах (5 мг), позволяет снизить риск внезапной смерти на 12%, частоту госпитализации — на 12%, госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности — на 24%. Лизиноприл хорошо переносился все больные, побочных эффектов, требовавших отмены препарата, не отмечено.

Таким образом, ДАПРИЛ (лизиноприл) является высокоэффективным ингибитором АПФ при лечении больных как с АГ, так и с сердечной недостаточностью. Начальная доза препарата при лечении пациентов с сердечной недостаточностью составляет 2,5 мг, с артериальной гипертензией 10 мг. При необходимости потенцирования эффекта целесообразно сочетание с салуретиком (Индап).