



**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.
Задонченко 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)
Лешинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитов А.И. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
V. Ruthishaar (Женева, Швейцария)
Sime Mihator (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 6 (50)

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 — **KM2927**, полугодовой для медучреждений — **KM2928**.

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

- 5** Кузнецhevский Ф.В., Осипов А.Х., Евсиков Е.М.,
Абрамов И.С., Отарова С.М.
Распространенность и природа аневризм и
расслоений аорты по данным анализа
последовательных патологоанатомических
вскрытий в течение десяти лет в ГКБ №15
им. О.М. Филатова

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5** Kuznechevsky F.V., Osipov A.Kh., Evsikov E.M.,
Abramov I.S., Otarova S.M.
Prevalence and clinical features of aorta aneurysms
and dissections: 10-year results of consequent
autopsies made at O.M. Filatov City Clinical
Hospital №15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 14** Андриадзе Н.А., Кобалава М.А.
Повышение риска стимуляции
тромбоцитозависимого тромбоза низким
уровнем магния в плазме крови при остром
инфаркте миокарда
- 18** Корнев Ю. А.
Клинико-функциональная характеристика
больных инфарктом миокарда на
амбулаторном этапе реабилитации в условиях
Заполярья
- 22** Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Лямина С.В.,
Машина С.Ю., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б.
Метаболизм оксида азота и интенсивность
свободно-радикального окисления у лиц
молодого возраста с нормальным,
оптимальным нормальным и высоким
нормальным артериальным давлением
- 28** Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А.,
Березикова Е. Н., Лукша Е. Б., Волкова И. И.
Маркеры дисфункции эндотелия сосудов у
лиц молодого возраста с латентной
артериальной гипертензией
- 33** Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Голиков Б.М.
Повышение внутрисосудистой активности
тромбоцитов у больных артериальной
гипертензией с метаболическим синдромом и
ее коррекция симвастатином
- 37** Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.
Динамика состояния ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы и липидного
спектра крови у больных гипотиреозом и
артериальной гипертензией в процессе
компенсации тиреоидной функции

ORIGINAL ARTICLES

- 14** Andriadze N.A., Kobalava M.A.
Increased risk of platelet thrombosis stimulated by
hypomagnesiemia in acute myocardial infarction
- 18** Kornev Yu.A.
Clinico-functional features of myocardial infarction
patients undergoing out-patient rehabilitation
in the Polar North
- 22** Lyamina N.P., Senchikhin V.N., Lyamina S.V.,
Mashina S.Yu., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B.
NO metabolism and lipid peroxidation intensity in
young individuals with normal, optimal normal,
and high normal blood pressure
- 28** Mayanskaya S.D., Antonov A.R., Popova A.A.,
Berezikova E.N., Luksha E.B., Volkova I.I.
Endothelial dysfunction markers in young patients
with silent arterial hypertension
- 33** Gromnatsky N.I., Medvedev I.N., Golikov B.M.
Increased intravascular platelet activity in meta-
bolic syndrome patients, and its correction by sim-
vastatin treatment
- 37** Dzhnashiya P.Kh., Selivanova G.B.
Dynamics of renin-angiotensin-aldosterone system
and lipid profile in hypertensive hypothyrosis
patients during the process of thyroid function
compensation



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOSURGERY

- 42** Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Гучуа Э.И., Владыцкая О.В., Тедеев А.И., Сукоян Г.В.
Динамика изменения активности системы антиоксидантной защиты крови у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка до и после операции АКШ

- 42** Bokeriya L.A., Malikov V.E., Arzumanyan M.A., Guchua E.I., Vladyskaya O.V., Tedeev A.I., Sukoyan G.V.
Antioxidant protection system before and after coronary bypass surgery in coronary heart disease patients with left ventricular dysfunction

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

GENETIC ASPECTS OF THERAPY

- 47** Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., Кадинская М.И., Вавилова Т.В., Пчелина С.Н., Шварц Е.И.
Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином

- 47** Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., Kadinskaya M.I., Vavilova T.V., Pchelina S.N., Shwartz E.I.
CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC METHODS

- 51** Гуревич М.А., Гордиенко Б.В.
Опыт применения нагрузочной добутаминовой пробы для дифференциальной диагностики дилатационной ишемической кардиомиопатии

- 51** Gurevich M.A., Gordienko B.V.
Dobutamine stress test in differential diagnostics of dilated ischemic cardiomyopathy

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINICS AND PHARMACOTHERAPY

- 57** Якушин С.С., Иванкова Н.И., Сазонова Н.С., Вилесова Н.В., Иванова Г.О.
Рилменидин: опыт применения у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом
- 61** Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.
Новые возможности нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией
- 68** Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropulos Н.А., Крамская А.М., Сокаева З.Т.
Изучение эффективности пропafenона при пароксизмальной фибрилляции предсердий

- 57** Yakushin S.S., Ivankova N.I., Sazonova N.S., Vilesova N.V., Ivanova G.O.
Rilmenidine treatment in patients with mild to moderate arterial hypertension and metabolic syndrome
- 61** Ametov A.S., Demidova T.Yu., Kosykh S.A.
New perspectives of renoprotection in patients with Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension
- 68** Skibitsky V.V., Kudryashov E.A., Spiropulos N.A., Kramskaya A.M., Sokaeva Z.T.
Propafenone efficacy in paroxysmal atrial fibrillation



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BRIEF INFORMATION

- | | |
|--|---|
| <p>71 <i>Коричкина Л.Н., Соловьева А.В., Рогова З.Ш., Лавриненко Л.В.</i>
Особенности розеткообразования в периферической крови у больных острым инфарктом миокарда</p> | <p>71 <i>Korichkina L.N., Solovjeva A.V., Rogova Z.Sh., Lavrinenko L.V.</i>
Rosette formation in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction</p> |
| <p>74 <i>Провоторов В.М., Шатилова З.С., Глуховский М.Л.</i>
Синдром слабости синусового узла: профилактика декомпенсации</p> | <p>74 <i>Provotorov V.M., Shatilova Z.S., Glukhovsky M.L.</i>
Sick sinus syndrome: decompensation prevention</p> |
| <p>78 <i>Гордеев И.Г., Ильина Е.Е., Люсов В.А., Волов Н.А., Бекчиу Е.А.</i>
Влияние кардиопротекторов милдроната и триметазидина на активность МВ-креатинфосфокиназы у пациентов со стабильной стенокардией после проведения коронарного шунтирования</p> | <p>78 <i>Gordeev I.G., Ilyina E.E., Lusov V.A., Volov N.A., Bekchiu E.A.</i>
Influence of cardioprotectors mildronate and trimetazidine on MB-creatinkinase activity in stable angina patients after coronary bypass surgery</p> |

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|---|--|
| <p>80 <i>Кошелева Н.А., Ребров А.П.</i>
Особенности функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом</p> | <p>80 <i>Kosheleva N.A., Rebrov A.P.</i>
Platelet and white blood cell functional activity in patients with acute coronary syndrome</p> |
| <p>85 <i>Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Сенаторов Ю.Н., Мальцева И.А.</i>
О вероятном механизме гиперхолестеринемии и клинко-прогностическом эффекте гиполипидемической терапии у больных ИБС (обзор литературы с привлечением собственных данных)</p> | <p>85 <i>Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A., Senatorov Yu.N., Maltseva I.A.</i>
Possible mechanisms of hypercholesterolemia and clinico-prognostic effects of lipid-lowering therapy in patients with coronary heart disease. (Literature review and original data analysis)</p> |

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

- | | |
|--|--|
| <p>92 Перечень материалов, опубликованных в 2004 году в "Российском кардиологическом журнале"</p> | |
| <p>99 Российский национальный конгресс кардиологов</p> | |

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

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРИРОДА АНЕВРИЗМ И РАССЛОЕНИЙ АОРТЫ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ВСКРЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ДЕСЯТИ ЛЕТ В ГКБ №15 ИМ. О.М. ФИЛАТОВА

Кузнецhevский Ф.В.¹, Осипов А.Х.², Евсиков Е.М.³, Абрамов И.С.³, Отарова С.М.³

Российский научный Центр Хирургии¹; ГКБ № 15²; Российский государственный медицинский университет³, Москва

За последние два десятилетия в большинстве развитых стран 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, улучшившиеся диагностические возможности позволяют распознать патологию на более ранних этапах до развития фатальных осложнений и успеть выполнить хирургическое вмешательство. В-третьих, после заметных успехов ряда ведущих клиник в лечении аневризм и расслоений аорты резко возросла хирургическая активность во многих других кардиохирургических центрах. И, в-четвертых, все исследователи отмечают, что наблюдается постоянное увеличение количества дегенеративных повреждений стенки аорты, связанных с такими факторами как атеросклероз и гипертоническая болезнь.

Среди общего количества работ, посвященных аневризмам и расслоениям аорты, лишь очень небольшое число их касается статистической обработки данных заболеваемости этими опасными недугами. Тем не менее, анализ имеющейся литературы показывает, что они встречаются гораздо чаще, чем это может показаться на первый взгляд.

Так, L.K. Bickerstaff с коллегами установил, что аневризмы грудной аорты ежегодно вновь выявляют в 5,9 случаях на 100 000 населения [1]. Более 60% этих находок включают восходящий отдел и дугу аорты. В свою очередь, T.C. Demos и H.V. Posniak сообщают, что в США ежегодно выявляют около 2000 новых случаев расслоения аорты [2], что находится в соответствии с данными L.G. Svensson и E.S. Crawford и равняется, примерно, 10 случаям на 100 000 человек [3]. В сводном докладе T. Shenan сообщается, что максимальная частота расслоений аорты в Европе встречается в Италии и составляет 4,04 случая на 100 000 человек [4]. Таким образом, эти исследования показывают, что среди всей популяции, относящейся к пред-

мету исследования, аневризмы и расслоения аорты встречаются, примерно, в 0,01% случаев.

В то же время, существует мнение, что данные прижизненной диагностики из разрозненных лечебных учреждений не могут отразить истинных масштабов частоты заболеваемости аневризмами и расслоениями аорты. Поэтому особую ценность в выяснении этого вопроса несут патологоанатомические исследования, которые проводят в одном регионе в течение длительного периода времени.

Материалы и методы

Для определения частоты встречаемости аневризм и расслоений аорты, как непосредственных причин смерти в настоящее время в Москве, нами был осуществлен анализ всех патологоанатомических вскрытий, проводившихся в городской клинической больнице № 15 им А.Н. Филатова (коечный фонд составляет 1640 коек) в течение 10 лет — с 1991 по 2001 годы. Анализу подлежали все аутопсии, которые проводились как после нахождения пациентов в стационаре, так и умерших дома в ближайших к больнице районах и направленных в нее на вскрытие. После этого проводился ретроспективный анализ истории болезни пациентов, у которых были обнаружены аневризмы или расслоения аорты с целью выявления особенностей течения заболевания в последние дни перед фатальным осложнением, а также возможных результатов прижизненной диагностики.

Всего в ГКБ № 15 за вышеуказанные десять лет было сделано 11 279 вскрытий. Аневризмы и расслоения являлись самой частой патологией аорты и были обнаружены в 172 случаях, что составляет 1,53% от всех вскрытий. Расслоения аорты встретились в 79 случаях (45,9%), истинные аневризмы аорты без расслоения — в 90 случаях (52,3%), ложные — у трех умерших (1,7%). В 81 случае патологический процесс имел отношение к грудному отделу аорты (47,1%), причем осложнения аневризм и расслоений грудного отдела аорты все были непосредственной причиной смерти. Всего же аневризмы и расслоения аорты были непосредственной причиной смерти 137 пациентов, а это — 77,3% от всех аутопсий, во время кото-

рых они были обнаружены. Диагноз или предположение о наличии аневризматической болезни аорты были высказаны лишь в 11% случаев до наступления смерти.

Изучение историй болезни умерших от разрыва аневризм и расслоений грудного отдела показало, что все они скончались в течение первых трех суток после поступления в стационар по каналу «скорой помощи»: 67,4% — в первые сутки, 20,1% — во вторые и оставшиеся 9,9% — в третьи сутки.

Результаты и обсуждение

Существует несколько классификаций аневризм и расслоений аорты. Сегментарная классификация представляется на наш взгляд одной из наиболее целесообразных, так как на ее основании можно также косвенно судить об этиологических факторах, клинических проявлениях и, главное, тактике хирургического лечения. Согласно сегментам аорты, выделяют следующие аневризмы:

- Синусов Вальсальвы
- Восходящей части аорты
- Дуги аорты
- Нисходящей части грудной аорты
- Брюшной части аорты
- Комбинированные аневризмы

В нашей серии изолированные аневризмы вышеперечисленных сегментов аорты были выявлены в двух вариантах: аневризмы восходящей аорты — в 28 случаях (16,3%) и аневризмы брюшной аорты — в 91 случае (52,1%). Во всех остальных случаях аневризмы и расслоения аорты носили комбинированный характер. Характерной особенностью является то, что подавляющее большинство изолированных аневризм восходящей аорты были истинно дегенеративного происхождения (идиопатический медионекроз и болезнь Марфана в 86%), а изолированные аневризмы брюшной аорты были почти все следствием атеросклеротического поражения (93%).

По вовлечению слоев стенки аорты в аневризму различают истинные аневризмы и ложные. При истинных аневризмах стенка аневризмы представлена всеми тремя слоями аорты. Стенка ложных аневризм представлена адвентицией аорты и рубцовой соединительной тканью. Идея такого разграничения заключается в том, что к ложным аневризмам следует относить аневризмы анастомозов и швов на аорте, микотические аневризмы (аневризмы вследствие инфекционно-воспалительного процесса в стенке аорты), а также все травматические аневризмы. Ложные аневризмы обычно имеют мешотчатую форму, симулируя, таким образом, истинные мешотчатые аневризмы восходящей аорты, например, дегенеративно-происхождения.

Этиологическая классификация аневризм и рас-

слоений аорты оставляет много вопросов. В настоящее время не существует универсальной классификации патоморфологических изменений стенки аорты. Фактически, большинство представленных работ идентифицируют те или иные заметные нарушения в среднем слое аорты. В результате объединения разнообразных наблюдений, чаще всего пользуются классификацией, основанной на наличии и состоянии эластических волокон, гладкомышечных клеток, атеросклеротических изменений и воспалительных признаков, а также на некоторых этиологических моментах заболевания. Эта классификация применяется, в основном, в кардиохирургических центрах — таких, как Российский научный Центр Хирургии и Центр сердечно-сосудистой Хирургии им. А.Н. Бакулева.

I. Врожденные заболевания, при которых страдает синтез соединительно-тканного компонента всех тканей, в том числе стенки аорты:

- Болезнь Марфана
- Синдром Элерса-Данлоса
- Синдром Нунана
- Синдром Тернера

II. Приобретенные заболевания аорты:

1. Дегенеративные.

Идиопатический медионекроз Эрдгейма
Атеросклеротический дегенеративный медионекроз

Идиопатический медионекроз беременных

2. Воспалительные.

Неспецифический аортоартериит
Специфические аортиты (сифилитический, туберкулезный)

Микотические аневризмы

3. Травматические аневризмы аорты.

Децелерационный синдром

Ятрогенные аневризмы

4. Послеоперационные.

Анастомотические (инфекционные и неинфекционные)

Неанастомотические.

В нашей работе распределение наблюдений по этиологии, после детального исследования результатов патоморфологического исследования аорты и клинических данных, выявило довольно широкий спектр заболеваний. Они представлены в таблице в убывающем порядке.

За последнее столетие отмечается значительная трансформация структуры этиологии аневризм аорты. В начале двадцатого века 98% аневризм аорты были сифилитического происхождения, в середине века — соотношение атеросклеротических и сифилитических аневризм аорты составляло 1 : 1, сейчас подавля-

Таблица 1

Этиология аневризм или расслоений аорты

	n	%
Атеросклероз	90	52,3
Идиопатический медионекроз (кистомедионекроз Эрдгейма)	39	22,7
Стеноз аортального клапана (врожденный и приобретенный)	16	9,3
Хронические посттравматические аневризмы аорты (децелерационный синдром)	8	4,7
Болезнь Марфана	5	2,9
Ятрогенные (послеоперационные и постпункционные)	4	2,3
Коарктация аорты	4	2,3
Неспецифический аортоартериит	3	1,7
Туберкулезный аортит	1	0,6
Сифилис	1	0,6
Синдром Элерса-Данлоса	1	0,6

ющее большинство аневризм и расслоений аорты обусловлены атеросклерозом и дегенеративными (врожденными и приобретенными) заболеваниями аорты [5, 6, 7].

Несмотря на главенствующее положение атеросклероза, механизм, развития аневризм аорты под его воздействием до сих пор не совсем ясен. Атеросклероз может сочетаться с любыми заболеваниями медиальной стенки аорты, однако чаще наблюдается у пожилых пациентов с хроническими аневризмами брюшной аорты. Действительно, чем дальше от аортального клапана проводится гистологическое исследование пораженного участка аорты, тем сильнее атеросклеротические изменения, включая атероматоз и кальциноз стенки аорты. Выраженный кальциноз, чаще всего, является следствием неактивного хронического аортита, существующего длительное время.

Ряд авторов полагает, что атеросклероз, в свою очередь, следует считать первопричиной дегенеративных процессов в стенке аорты [8, 9, 10]. Он вызывает утолщение и уплотнение интимы, которые резко нарушают трофику меди, что может приводить к вторичному некрозу гладкомышечных клеток. За этим следует постепенная дегенерация эластических и коллагеновых волокон среднего слоя. Если процессы разрушения эластического каркаса не сопровождаются формированием заместительной рубцовой ткани, то за этим может идти образование аневризмы или расслоение аорты. Действительно, иногда происходит расслоение аорты, имеющей лишь атеросклеротические изменения, причем риск разрыва такой аневризмы весьма высок [11].

В соответствии с этой точкой зрения, T. Klima et al. предложили свою систему градации гистологических нарушений аортальной стенки при аневризмах восходящей аорты [10]. Она включает атероматоз интимы и меди, кистозные изменения меди, эластическую фрагментацию и некрозы меди, периаортальный фиброз, периаортальное воспаление и истончение vasa vasorum. Эти изменения подразумевают первичность атеросклеротического повреждения в развитии дегенеративных процессов, что может привести к «тканевой недостаточности» и дилатации восходящей аорты.

В нашем исследовании в трех случаях были обнаружены явные признаки атеросклеротического поражения аорты и не менее выраженные дегенеративные изменения медиального слоя, характерные для медионекроза Эрдгейма. Во всех трех случаях наблюдалось расслоение аорты первого типа по классификации М. Де Бейки с вовлечением в патологический процесс почти всей аорты от аортального клапана до подвздошных артерий, которое закончилась фатальным разрывом аневризмы в грудном отделе аорты. Этот факт подтверждает возможность параллельного

развития обоих патогенетических процессов в формировании именно расслоений аорты.

Дегенеративные изменения среднего слоя аорты, чаще всего, являются следствием длительно существующей артериальной гипертензии, манифестацией аномалий развития (например, синдром Марфана) или возрастных (старческих) изменений. В абсолютном большинстве случаев аневризматической болезни аорты гистологическое исследование стенки аорты посредством специального окрашивания выявляет уменьшение плотности и деструкцию эластических волокон.

Медионекроз аорты рассматривается как дальнейшее развитие дегенерации среднего слоя аорты и является самой частой причиной ее расслоения. Здесь следует остановиться на эволюции термина. Впервые гистологический субстрат расслоения аорты был описан О. Gsell в 1928 году и был назван им идиопатическим медионекрозом [12]. Он включал в это понятие обеднение медиального слоя всеми структурными компонентами, слабо выраженную воспалительную реакцию, образование соединительно-тканых рубцов и расширение vasa vasorum. Годом позже J. Erdheim, изучая случаи спонтанного разрыва аорты, обнаружил в медиальном слое кистообразные пространства, заполненные полужидким серомукоидом, и термин приобрел форму, утвердившуюся на долгое время — «кисто-медионекроз Эрдгейма» [13]. Позднее было признано, что нет ни истинного некроза, ни кист с характерной для этого анатомического образования соединительно-тканной капсулой. Ведущие отечественные авторы широко пользуются наиболее корректным термином «мукоидная дегенерация меди» (Константинов Б.А. и соавт.) [6]. Однако в англоязычной литературе до сих пор очень распространено такое понятие, как медионекроз аорты, подразумевающее крайнюю степень ее дегенерации [3]. Поэтому

полностью отказаться от использования этого наименования представляется нецелесообразным.

Таким образом, медионекроз характеризуется выраженным разрушением эластического каркаса, аутолизом гладкомышечных клеток, формированием микродефектов, заполненных полужидким серомucoидом. Последний является не чем иным, как опорным веществом или стромой, которую можно идентифицировать по избыточному накоплению кислых мукополисахаридов и хондроитинсерной кислоты. Наблюдается также уменьшение количества и склеротическое перерождение *vasa vasorum*.

Принято различать два вида медионекроза. Для первого типичным является образование дефектов в местах деструкции эластической архитектуры среднего слоя аорты. Этот вид характерен для проксимального отдела аорты, более молодого возраста (до 40 лет) и редко сочетается с атеросклеротическими включениями. Повреждение гладкомышечных клеток является вторичным и связано, по-видимому, с утратой контакта между ними и эластическими пластинами. При втором виде медионекроза первичному повреждению подвергаются гладкомышечные клетки. Вследствие их аутолиза образуются дефекты, которые потом заполняются опорным веществом. Второй вид медионекроза характерен для пациентов пожилого возраста, дистальных отделов аорты и он чаще сочетается с атеросклеротическими включениями.

Артериальная гипертония, по-видимому, является одним из главных предрасполагающих факторов в развитии медионекроза аорты. Ее ведущая роль подтверждена в 75% случаев аневризм и расслоений аорты в исследованиях с большим количеством наблюдений [3, 14, 15]. В нашем исследовании анализ историй болезни показал, что во всех случаях идиопатического медионекроза в анамнезе наблюдалась гипертоническая болезнь в одной из ее стадий развития. Гипертония вызывает повышенное напряжение особенно в медиальной оболочке аорты, на которую ложится основная нагрузка по сдерживанию внутриаортального давления. Это запускает разнообразные механизмы повреждения аортальной стенки.

В первую очередь страдает и без того сложный механизм питания гладкомышечных клеток, так как нарушается кровообращение в медиальном слое аорты (спадается часть капилляров) и затрудняется процесс диффузии через более плотное межклеточное вещество. Это приводит к нарушению синтеза коллагена и эластина. Часть эластических пластин замещается опорной тканью, которая менее упруга из-за отсутствия в ней коллагена, что приводит к растяжению аорты и дальнейшему нарушению трофических процессов. Создается порочный патогенетический круг, приводящий к дилатации аорты.

По данным Y. Nakashima et al. очень высокое нап-

ряжение в аортальной стенке, особенно при крутом подъеме пульсовой волны артериального давления (dp/dt_{max}), ведет к усилению метаболизма гладкомышечных клеток медиального слоя аорты [15]. В этой ситуации включаются биохимические процессы, которые достаточно полно изучены. Дело в том, что гладкомышечные клетки не только синтезируют эластин и коллаген, но и вырабатывают эластазу и коллагеназу, которые необходимы для устранения износившихся в процессе функционирования структур медиального слоя аорты. Чрезмерное напряжение, действующее на соединительно-тканый каркас аорты, ведет к быстрому износу эластических и коллагеновых структур и, как следствие этого, к высокой активности гладкомышечных клеток. Однако, в условиях ускоренного обмена веществ процессы аутолиза эластина и коллагена протекают быстрее процессов их синтеза. Биохимически это выражается в избыточном содержании эластазы и коллагеназы в стенке аорты. В исследованиях операционного материала и лабораторных экспериментах получены прямые и косвенные доказательства этих выводов [16, 17, 18]. Дальнейшее усиление активности гладкомышечных клеток приводит к их собственной деградаци и аутолизу, формируя типичную картину медионекроза.

Особенно велика роль гипертонии в формировании расслаивающих аневризм аорты. По данным разных авторов, от 75% до 90% пациентов с расслоением аорты имеют четко выявленный гипертонический анамнез [19, 20, 21, 22]. Помимо рассмотренных выше механизмов дегенерации медиального слоя, гипертония может выступать самостоятельным пусковым моментом в расслоении стенки аорты.

Согласно Н.Г. Vorst, в момент расслоения стенка аорты подвергается тройному механическому воздействию: а) многократному изгибу сосуда на фоне значительного его растяжения в характерных местах (с этим связано наличие характерных мест начала расслоения); б) радиальному воздействию давления пульсовой волны, инициирующему разрыв интимы аорты; в) режущему эффекту струи крови [7].

Первый компонент возникает в силу того, что сердце, восходящая аорта и дуга аорты вместе образуют относительно подвижный комплекс, который «подвешен» на брахиоцефальных сосудах, отходящих от дуги аорты, в то время как нисходящая аорта довольно прочно связана с позвоночным столбом. Во время сердечного цикла этот комплекс движется как своеобразный маятник, вызывая максимальные сгибательные усилия в стенке аорты у основания сердца и в области перешейка. В то же время, восходящая аорта и дуга аорты выступают в виде ритмично растягивающейся петли, точки фиксации которой больше всего подвержены воздействию сил сгибания. Эти точки расположены в переднелатеральной стенке

аорты тотчас выше створок аортального клапана и в области перешейка. Как правило, именно в этих местах начинается расслоение аорты, что доказывает важность сгибающих сил, действующих на аортальную стенку. Тем не менее, эти силы могут действовать в течение всей жизни человека и не вызвать расслоения аорты. Хорошо известно, что расслоение аорты может наступить вслед за значительной физической нагрузкой, которая, как правило, сопровождается внезапным и высоким подъемом артериального давления. Подтверждением тому служат наблюдения о расслоении аорты у спортсменов-культуристов [16, 23]. Во время чрезмерной физической нагрузки пульсовое давление резко возрастает, что вызывает увеличение как амплитуды сгибаемых движений в зонах риска, так и радиальных сил растяжения аорты.

В доказательство вышесказанному, антигипертензивная терапия, особенно включающая в свою схему применение β -адреноблокаторов, снижает риск расслоения аорты у животных в эксперименте и риск разрыва расслаивающих аневризм в клинических исследованиях [24, 25]. Более того, применение этих терапевтических схем значительно тормозит процесс дилатации аорты при уже имеющейся аневризме аорты и уменьшает возможность ее расслоения [26].

Резущий эффект струи крови, как третий механизм расслоения аорты, впервые выдвигался на обсуждение М.В. Wheat [27]. Автор отмечал, что благодаря продольному вектору воздействия на аортальную стенку, чаще происходит ее «деламинация», а не разрыв. Действительно, при наличии процессов дегенерации в соединительно-тканном каркасе меди под постоянным воздействием потока крови внутренние слои стремятся сдвинуться по отношению к внешним слоям аорты. Роль этого механизма была наглядно продемонстрирована Е.К. Prokor на механических моделях и в эксперименте [28].

Изучение анамнеза и истории болезни в нашей серии позволило точно выявить четыре случая, когда чрезмерное физическое напряжение инициировало начало расслоения аорты. Наиболее наглядно выглядит следующий случай.

Больной В., 44 лет, был экстренно госпитализирован в ГКБ №15 8-го декабря 2000 года с подозрением на расслоение аорты. При поступлении жалобы на резкую слабость, боли за грудиной, иррадиирующие в межлопаточную область. Из анамнеза известно, что ранее занимался тяжелой атлетикой, принимал анаболические стероиды. Последние годы периодически поднималось артериальное давление, максимально до 190/100 мм Нг. В день поступления на фоне полного благополучия больной попытался открыть вмерзшую дверь гаража типа «пенал». После нескольких попыток возникла резкая боль за грудиной, сопровождавшаяся выраженной слабостью, была кратков-

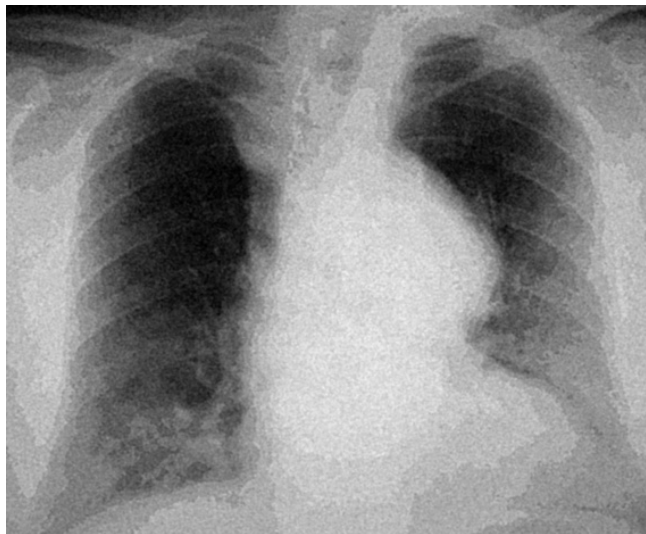


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного В.

ременная потеря сознания. Родственники вызвали «скорую помощь». Отсутствие изменений на ЭКГ, характерные болевой синдром и анамнез заставили врачей приемного отделения заподозрить расслоение аорты и больной сразу же, на этапе обследования, был переведен в блок интенсивной терапии. При этом пациент в сознании, адекватен, ориентирован. Кожные покровы бледные. Мышечный тонус сохранен. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы. В сердце тоны глухие, шумов нет. АД=110/60 мм рт. ст., ЧСС – 90 в мин. ритм правильный. На ЭКГ – ритм синусовый, ишемических изменений нет. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявило резкое расширение тени средостения влево в области дуги и начала нисходящего отдела грудной аорты (рис. 1).

Через 1 час после поступления больному была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, выявившая расслаивающую аневризму в области дуги и нисходящей части грудной аорты (рис. 2). Больной был переведен в операционную для проведения экстренного вмешательства. Планировалось периферическое подключение аппарата искусственного кровообращения через бедренную артерию с последующей стернотомией. Однако во время вводного наркоза произошел разрыв аневризмы аорты с кровотечением в левую плевральную полость. Экстренное подключение аппарата ИК было неэффективным. На вскрытии была выявлена аневризма дуги и нисходящего отдела грудной аорты с расслоением. Фенестрация внутренней мембраны располагалась в области перешейка аорты. Разрыв аорты в левую плевральную полость находился в трех сантиметрах выше диафрагмы. Патоморфологическое исследование выявило типичные для медионекроза Эрдгейма изменения стенки аорты: отсутствие гладкомы-

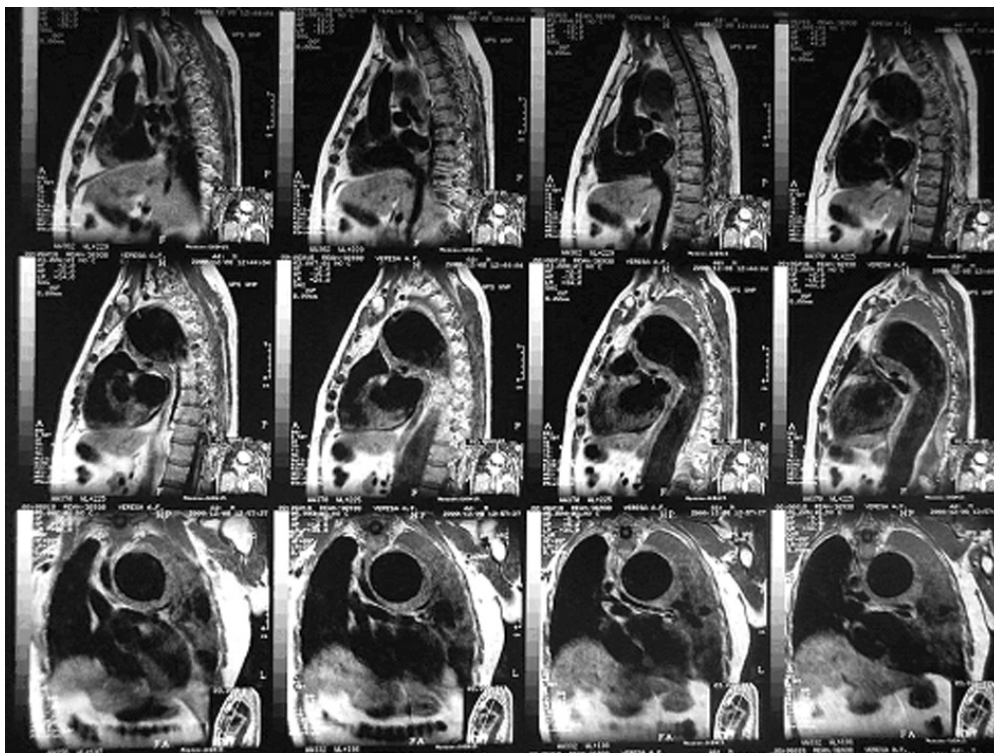


Рис. 2. Данные компьютерной томографии больного В.

шечных элементов, резкое обеднение эластических структур и очаги деструкции в виде микродефектов в медиальном слое.

Патогенез образования аневризм и расслоений восходящего отдела грудной аорты при длительно существующем стенозе аортального клапана близок к таковому при артериальной гипертензии. Его отличительной особенностью является то, что расслоение аорты начинается, как правило, в месте, куда направлена струя крови из стенозированного отверстия аортального клапана. В этой ситуации режущий эффект струи крови, приводящий именно к «деламинации» стенки аорты приобретает главенствующее значение.

Четвертое место по распространенности в нашей работе заняли хронические аневризмы и расслоения аорты, обусловленные тупой травмой грудной клетки и живота. В соответствии с данными историй болезни, во всех восьми случаях это были последствия автомобильных катастроф.

По данным разных авторов, частота **травматических** повреждений аорты, которые приводят к ее расслоению или образованию ложных аневризм, неуклонно растет. В 50-е годы прошлого столетия, когда встретились два фактора — бурное совершенствование транспортных средств совпало с прорывом в развитии кардиохирургии, анестезиологии и вспомогательных методов поддержания жизнедеятельности — этот синдром в англоязычной литературе получил название децелерационного, что, само по себе, озна-

чает резкое снижение скорости (decelerative syndrome).

Децелерационный синдром происходит вследствие резкого торможения, вызванного столкновением быстро движущегося транспортного средства с препятствием, что наблюдается в авиа- и автокатастрофах, при падениях лифта или кабины подвесной дороги. Сердце обладает большей плотностью и массой, а, следовательно, и большей инертностью, чем аорта, поэтому при резком торможении смещение его внутри грудной клетки более значительное, чем смещение аорты. Если присовокупить к этому кинетическую энергию удара грудной клетки об окружающие предметы, то совместное воздействие этих двух сил может привести к следующим повреждениям аорты: контузии, интрамуральной гематоме, надрыву интимы, образованию ложной аневризмы, полному разрыву стенки аорты.

Классическим исследованием по динамическому наблюдению за развитием децелерационного синдрома до сих пор считается работа L.F. Parmley et al., основанная на 275 аутопсиях, связанных с травмой аорты в автокатастрофе [29]. Авторы указывают, что только 14% пациентов с непроникающим повреждением аорты успевают доставить в стационар живыми. Из них более 1 часа живут 20%, а из этих последних до 8-го дня после аварии доживают 28%, и только 2% живут более 4 месяцев. Более поздние исследования подтверждают, что на месте аварии умирает 80-90%

пострадавших с тупой травмой аорты, и только 5% удается в стационаре поставить диагноз и начать целенаправленное лечение [30]. Сводная статистика нескольких источников указывает, что локализация первичного разрыва аорты или надрыва интимы распределяется следующим образом: восходящая аорта — 18%, дуга аорты — 9%, перешеек и нисходящая часть грудной аорты — 52%, брюшная аорта — 17% [30, 31].

Во всех сообщениях говорится о том, что надрыв интимы происходит в характерных местах максимального сгибания аорты. Авторы отмечают также, что в этих случаях редко происходит распространенное расслоение — оно, как правило, ограничено перешейком аорты [32]. Возможно пролабирование отслоившейся интимы в просвет аорты с формированием клинической картины ложной коарктации аорты.

Самостоятельную категорию расслоений аорты составляет *ятрогенная травма* во время диагностических процедур, интервенционных манипуляций (внутриаортальная баллонная контрпульсация) или кардиохирургических операций. Коллектив авторов из Лозанны, проанализировав материал, состоящий из почти 9 000 операций с ИК (АКШ и протезирование клапанов сердца), выяснил, что расслоение восходящей аорты происходит в 0,12% случаев [33]. В последнее время все большей популярностью среди кардиохирургов пользуется методика шунтирования коронарных артерий на работающем сердце. Chavanon с соавт. (2001) выявил, что после АКШ без ИК частота расслоения восходящей аорты достоверно больше, чем после АКШ, выполняемого с искусственным кровообращением [34]. Авторы связывают это с многократным пристеночным отжатию аорты и более интенсивным использованием кардиотонических препаратов.

В нашей серии две ятрогенные аневризмы аорты были ложными аневризмами брюшной аорты в области швов после первичных сосудистых операций: одна — следствием внутриаортальной баллонной контрпульсации, еще одна образовалась вследствие травмы грудной аорты во время диагностического зондирования.

Еще более редкой причиной развития аневризм аорты является неспецифический аортоартериит. Согласно данным А.В. Покровского, он чаще поражает восходящий отдел аорты и фиброзное кольцо аортального клапана. Процесс начинается с адвентициального слоя аорты и носит аутоиммунный характер. В наружном и среднем слоях аорты разворачивается продуктивное воспаление, а во внутреннем слое — гиперплазия эндотелия и разрастание фиброзной ткани. В такой ситуации больше всего страдает средний слой аорты. Склероз адвентиции и гиперплазия интимы приводят к сдавливанию меди и дегенерации

гладкомышечных элементов. Дальнейшее развитие патоморфологической картины зависит от того, какие процессы более выражены: продуктивные в адвентиции и гиперпластические в интима или дегенерационные в меди. В первом случае развиваются стенозы и окклюзии крупных ветвей аорты, во втором — разрушение мышечно-эластического каркаса приводит к развитию аневризм [5, 35].

Как отмечалось выше, а также видно из нашей таблицы, инфекционный и воспалительный компоненты формально стали наименее значимыми в структуре этиологии аневризм аорты. Этот тезис, получивший в последние годы очень широкое распространение, недавно был подвергнут ревизии некоторыми исследователями.

Так, коллектив авторов из Норвегии исследовал фрагменты стенки аорты, взятые в стерильных условиях во время операций по поводу аневризм и расслоений аорты на наличие анаэробной и аэробной флоры [36]. В 14 из 53 проб (26,4%) они смогли получить культуры анаэробных бактерий; в некоторых случаях они сочетались с аэробной флорой. Двадцать восемь фрагментов аорты были исследованы с помощью электронного микроскопа и в 20 из них (71%) были также обнаружены различные бактерии. Представители анаэробной флоры были самыми разнообразными: *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii* и *Eggerthella lenta*. На основании этих находок был сделан вывод, что стенка аневризм аорты часто бывает инфицирована, что не позволяет однако точно сказать, является ли инфекция первичной или она внедряется в уже поврежденную стенку аорты. В то же время, обращает на себя внимание, что найденные и культивированные микроорганизмы не относятся к обычным условно патогенным представителям флоры кожных покровов.

Обсуждая тему воспалительных процессов в патогенезе аневризм аорты, нельзя не остановиться на последних сведениях о таком инфекционном агенте как *Chlamidia pneumoniae*. Некоторые авторы рассматривают его в качестве одной из главных причин аневризматических поражений аорты. В подтверждение этому, ряд исследований показывает, что антибиотики тетрациклинового ряда, действующие на этого возбудителя, способны тормозить процессы, ведущие к расширению и разрыву аневризм аорты [37].

Работы в этом направлении привели к целому ряду открытий, касающихся системного метаболизма соединительной ткани и, в то же время, имеющих непосредственное отношение к патогенезу аневризм и расслоений аорты.

Ранее считалось, что межклеточное вещество соединительной ткани, в том числе в стенке аорты, является относительно инертной структурой, несущей

опорную функцию, в которую внедрены клеточные элементы. В настоящее время выяснено, что в межклеточном веществе довольно активно и, в то же время, сбалансированно идут два процесса — деструкции и строительства новых коллагеновых и эластиновых волокон. Процессы деструкции осуществляются с помощью ряда специфических ферментов — матричных металлопротеиназ. В последние годы были получены данные о том, что матричные металлопротеиназы организованы в некий каскадный механизм, который очень чувствителен к наличию воспалительного инфильтрата в стенке аорты — особенно, в адвентиции: чем более выражен воспалительный инфильтрат, тем активнее металлопротеиназы [38].

Как известно, *Chlamidia pneumoniae* является облигатным внутриклеточным возбудителем инфекций дыхательных путей, протекающих обычно без специфических симптомов. Жизнеспособные *Chlamidia pneumoniae* были культивированы из артерий эластического и мышечного типа [39]. Многие современные авторы считают, что они могут активировать каскадный механизм металлопротеиназ [37,38]. В свою очередь, было выяснено, что антибиотики тетрациклинового ряда влияют не только на *Chlamidia pneumoniae*, но являются эффективным прямым ингибитором некоторых металлопротеиназ, уменьшая непосредственно сам коллагенолизис. Принципиальный механизм этого воздействия заключается в конкурентном подавлении активного участка металлопротеиназы

за счет связывания атома цинка. Кроме того, доксициклин способен уменьшать активность генов металлопротеиназ на уровне транскрипции.

Таким образом, были получены экспериментальные данные, подтверждающие, что антибиотики тетрациклинового ряда с помощью разнообразных механизмов могут отрицательно влиять на некоторые факторы развития аневризм аорты.

На основании полученных результатов и их анализа были сделаны следующие выводы:

Согласно нашему анализу последовательных патологоанатомических вскрытий в одной из крупнейших клинических больниц города Москвы в течение десяти лет, получается, что в одном или двух случаях из ста аутопсий непосредственной причиной смерти явились аневризмы и расслоения аорты.

Среди всех этиологических факторов образования аневризм и расслоений аорты наибольшее значение в настоящее время имеют атеросклероз (более 50%) и идиопатический медионекроз (более 20%), вызванный, в свою очередь, гипертонической болезнью.

Аневризмы грудного отдела аорты все были непосредственной причиной смерти, которая наступала в течение первых трех суток после поступления в стационар по каналу экстренной госпитализации.

Современные крупные городские клинические больницы, имеющие канал неотложной госпитализации, нуждаются в организации специализированной медицинской помощи пациентам, поступающим с экстренной патологией аорты.

Литература

1. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*; 92: 1103-9, 1982.
2. Demos TC, Posniak HV, Marsan RE. CT of aortic dissection (review). *Semin Roentgenol*; 24: 22-37, 1989.
3. Svensson LG, Crawford ES. Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. Philadelphia, "W.B. Saunders Company", 1997.
4. Shennan T. Dissecting aneurysm. Medical Research Council Special Report Series, No 193. London: Her Majesty's Stationary Office, 1984.
5. Покровский А.В.. Заболевания аорты и её ветвей. Москва «Медицина», 1979.
6. Константинов Б.А., Белов Ю.В., Соболев М.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика. *Кардиология* 1999; 11:4-8.
7. Borst HG, Heineman MK, Stone CD: Surgical Treatment of Aortic Dissection. New York, "Churchill Livingstone Inc.", 1996.
8. Roberts WC. Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes. *Am heart J*; 101: 195, 1981.
9. Vilacosta I, Roman JA, Aragoncillo P. Atherosclerotic aortic rupture: documentation by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*; 14(2):152-4, 2001.
10. Klima T, Spjut HJ, Coelho A et al. The morphology of ascending aortic aneurysms. *Hum Pathol*; 14:810, 1983.
11. Chiche L, Leseche G. Penetrating atheromatous ulcers of the aorta. *Presse Med*. Mar 25;29(11):611-8, 2000.
12. Gsell O: Wanderrisse der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. *Virchows Arch Pathol Anat*; 270: 1, 1928.
13. Erdheim J: Medianecrosis aortae idiopathica cystica. *Virchows Arch Pathol Anat*; 273: 454, 1929.
14. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases. *Am J Cardiol*; 60:1E, 1987.
15. Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K, Tanaka K. Dissecting aneurysm: a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. *Hum Pathol*; 21: 291, 1990.
16. Thal DR, Schober R, Schlote W. Carotid artery dissection in a young adult: cystic medial necrosis associated with an increased elastase content. *Clin Neuropathol*; 16(4):180-4, 1997.
17. Baxter BT, McGee GS, Shively VP, et al. Elastin content, cross-links, and mRNA in normal and aneurysmal aorta. *J Vasc Surg*; 16:192-200, 1992.
18. Origuchi N, Shigematsu H, Izumiyama N, et al. Aneurysm induced by periaarterial application of elastase heals spontaneously. *Int Angiol*; 17(2):113-9, 1998.
19. Von Kodolitsch Y, Simic O, Nienaber CA. Aneurysms of the ascending aorta: diagnostic features and prognosis in patients with Marfan's syndrome versus hypertension. *Clin Cardiol*; 21(11):817-24, 1998.
20. Meszaros I, Morocz J, Szilavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*; 117(5):1271-8, 2000.
21. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin*; 17(4):615-35, 1999.
22. Flachskampf FA, Daniel WG. Aortic dissection. *Cardiol Clin*; 18(4):807-17, 2000.
23. De Virgilio C, Nelson RJ, Milliken J, et al. Ascending aortic dissection in weight lifters with cystic medial degeneration. *Ann Thorac Surg* 49: 638, 1990.
24. Moran JF, Derkac WM, Conkle DM. Pharmacological control of acute aortic dissection in hypertensive dogs. *Surg Forum*; 29: 231, 1978.

25. Pyeritz RE. Effectiveness of beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome: experience over 10 years, abstracted. Am J Med Genet 32: 245, 1989.
26. Iserin L, Jondeau G, Sidi D, Kachaner J. Marfan's syndrome. Cardiovascular manifestations and therapeutic indications. Arch Mal Coeur Vaiss; 90(12 Suppl):1701-5, 1997.
27. Wheat MW. Pathogenesis of aortic dissection. p. 55. In Doroghazi RM, Slater EE (eds): Aortic Dissection. McGraw-Hill, New York, 1983.
28. Procop EK, Palmer RF, Wheat MV. Hydrodynamic forces in dissecting aneurysm. In vitro studies in a Tygon model and in dog aortas. Circ Res; 27:121, 1970.
29. Parmley LF, Mattingly TW, Manion WC, Jahnke EJJ. Nonpenetrating traumatic injury of the aorta. Circulation; 17: 1086-101, 1958.
30. Lauterjung KL. Traumatic rupture of the descending thoracic aorta. In Weiman S (ed): Thoracic+Thoracoabdominal Aortic Aneurysm: 49-56. Monduzzi, Bologna, 1994.
31. Bouchart F, Bessou JP, Tabley A, et al. Acute traumatic rupture of the thoracic aorta and its branches. Results of surgical management. Ann Chir; 126(3):201-11, 2001.
32. Ito T, Harada H, Siiku C, et al. A case of a chronic traumatic thoracic aneurysm 11 years after injury. Ann Thorac Cardiovasc Surg; 7(1):56-8, 2001.
33. Ruchat P, Hurni M, Stumpe F, et al. Acute ascending aortic dissection complicating open heart surgery: cerebral perfusion defines the outcome. Eur J Cardiothorac Surg; 14(5):449-52, 1998.
34. Chavanon O, Carrier M, Cartier R, et al. Increased incidence of acute ascending aortic dissection with off-pump aortocoronary bypass surgery? Ann Thorac Surg; 71(1):117-21, 2001.
35. Numano F, Kishi Y, Tanaka A, et al. Inflammation and atherosclerosis. Atherosclerotic lesions in Takayasu arteritis. Ann N Y Acad Sci; 902:65-76, 2000.
36. Silva RM, Lingaas PS, Geiran O, et al. Multiple bacteria in aortic aneurysms. J Vasc Surg; 38(6): 1384-9, 2003.
37. Petrincic D, Shixiong L, Holmes DR, et al. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: Preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. J Vasc Surg; 23: 336-346, 1996.
38. Parson SL, Watson SA, Brown PD, et al. Matrix metalloproteinases. British Journal of Surgery; 84: 160-166, 1997.
39. Juvonen J, Juvonen T, Laurila A, et al. Demonstration of Chlamidia Pneumoniae in the walls of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg; 25: 449-505, 1997.

Поступила 5/05-2004

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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПОВЫШЕНИЕ РИСКА СТИМУЛЯЦИИ ТРОМБОЦИТЗАВИСИМОГО ТРОМБОЗА НИЗКИМ УРОВНЕМ МАГНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Андриадзе Н. А., Кобалава М. А.

НИИ клинической и экспериментальной кардиологии им. М.Д.Цинадзгвришвили, Тбилиси

Резюме

Рандомизированное пилотное исследование проведено у больных ИБС (ФВ в пределах 40%, наличием диастолической дисфункции) с впервые возникшим передне-перегородочным инфарктом миокарда (ИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью II-III ФК по Killip, артериальной гипертензией II-III ст., содержанием магния в тромбоцитах менее 1,2 мкМ/мг белка. Показано, что дефицит магния в плазме крови, даже при отсутствии выраженной магниемии в сыворотке, ведет к нарушению выброса эндотелием сосудов активатора плазминогена и вторично лежит в основе снижения фибринолитической активности крови и повышения выброса тромбоцитами маркера воспаления и сильного вазоконстриктора — серотонина. Между содержанием магния в плазме крови и уровнем фибриногена отмечается прямая корреляционная взаимосвязь ($[Mg] = 0,37[\text{фибриноген}] + 0,38; r = 0,67, p < 0,02$). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что сочетание выраженной артериальной гипертензии и дефицит магния вносит существенный вклад в нарушение тромбоцитарного гомеостаза и резистентность высокого уровня фибриногена к проводимой стандартной терапии ИМ.

Ключевые слова: тромбоциты, активатор плазминогена, магний, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия.

Острая ишемия миокарда, вызванная тромбозом коронарной артерии, ведет к постепенному некрозу кардиомиоцитов. Функционально, магний используется в качестве сердечно-сосудистого средства, как антагонист кальция и средство с антиадренергическими свойствами [10]. Поскольку прямой или непрямым эффектом внутривенной инфузии препаратов магния ведет к дилатации сосудов, проявлению антиаритмического эффекта, возможно развитие относительной депрессии миокарда. Более того, показано существование взаимосвязи между концентрацией магния в сыворотке/плазме и состоянием сердечно-сосудистой системы, которая отмечается и при относительно стабильном состоянии больных с ИБС и артериальной гипертензией [7, 11]. Однако, несмотря на то, что снижение содержания магния характерно для больных острым инфарктом миокарда, роль магния в качестве регуляции тромбоза [8] и вопрос о том, медируется ли сердечно-сосудистое действие магния внутриклеточным или внеклеточным уровнем магния, или значение имеют оба показателя, остается неизвестным. В связи с этим, в настоящей работе исследуется взаимосвязь между резистентностью системы гемостаза к проводимой терапии ОИМ и уровнем магния в тромбоцитах и сыворотке.

Материал и методы

Критериями включения больных в проведенное исследование были: возраст больных ИБС более 25

лет, впервые возникший передне-перегородочный инфаркт миокарда, диагностированный на основании клинико-функциональных критериев, рекомендованных Американской Ассоциацией сердца (1999) (с элизацией ST-сегмента более 1 мм в двух или более стандартных отведениях на ЭКГ или 2 мм и более в двух или более прекардиальных отведениях и время поступления в стационар до 6 часов от развития ангинозного приступа), наличие стабильной гемодинамики (ФВ в пределах 40%, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия II ст., осложнение ОИМ острой сердечной недостаточностью II-III ФК по Killip, содержание магния в тромбоцитах 1,2 мкМ/мг белка), согласие больного на включение в исследование. Критериями исключения были: артериальная гипотония (АДс менее 100 мм рт. ст.), АВ-блокада первой степени ($PQ > 0,24$ с) или более высоких градаций, хроническая почечная недостаточность, хронические острые заболевания легких, бронхиальная астма, тромбофлебит нижних конечностей, онкологические заболевания, а также респираторно-вирусная инфекция.

В соответствии с описанными критериями включения, в исследование вошли 56 больных (средний возраст — $65,6 \pm 5,6$ лет), которые были рандомизированы на две группы в случайном порядке. Больные контрольной и основной групп существенно не отличались по основным демографическим и анамнестическим данным, клинической картине, распространенности и

Таблица

Содержание магния и кальция в сыворотке и цельной крови
и показатели системы гемостаза при остром инфаркте миокарда

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
Тромбоциты, 10^9	198±23	187±12	202±11	189±9
Фибриноген, г/л	3,21±0,21	3,01±0,12	3,34±0,13	2,76±0,15
Фибринолитическая активность, мин	6,5±0,5	6,0±0,5	5,6±0,6	7,8±0,9
РФМК, мг%	5,2±0,2	4,0±0,4	5,9±0,2	4,0±0,9
ИТАП-1, нг/мл	53±7	48±6	57±8	29±7
АЧТВ, с	30±2	38,7±1,7	32±8	40±3
Са _{сыв} , ммоль/л	2,33±0,21	2,01±0,12	2,33±0,21	2,33±0,21
Магний _{тромбоциты} , ммоль/л	1,23±0,14	1,06±0,09	1,13±0,09	1,67±0,10
Магний _{сыв} , ммоль/л	0,8±0,1	0,67±0,09	0,77±0,06	0,89±0,07
Серотонин, нмоль/мл	0,07±0,02	0,11±0,02	0,09±0,02	0,07±0,02

Примечание: различия средних – * с состоянием до лечения, # – между контрольной и основной группой, ИТАП-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа.

локализации ИМ и достационарной терапии. В основной группе больным, дополнительно к стандартной терапии (капотен, аспирин, гепарин по схеме и атенолол), проведена инфузия 8 мМоль магнелиум сульфата болюсно внутривенно в течение 10-15 минут, а затем 65 ммоль сульфата магния с использованием линеомата в течение суток. По всем демографическим и клиническим показателям до начала лечения (возрасту, полу, локализации ИМ, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета) и осложнениям (нарушения ритма, степень сердечной недостаточности) статически значимого различия между группами выявлено не было. Клиническое течение ИМ оценивали по данным физикального, ЭКГ-исследования в 3 стандарт-

ных, 3 усиленных (aVR, aVL, aVF) и 6 грудных (V1-6) отведениях, а также ЭхоКГ по стандартной методике на 1-е, 10-е сутки и через 6 месяцев с определением объемов и размеров левого желудочка, фракции выброса, массы миокарда по стандартной методике. Исследование системы плазменного гемостаза, общий клинический анализ крови проводили при поступлении, в конце первых и 6-х суток. Пробы крови брали утром, до завтрака – натощак. Коагуляционное звено гемостаза исследовали по кефалин-каолиновому времени (активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ, с), протромбиновому времени (метод Квика в модификации В. Н. Туголукова с использованием тромбопластина фирмы «Технология-Стандарт»

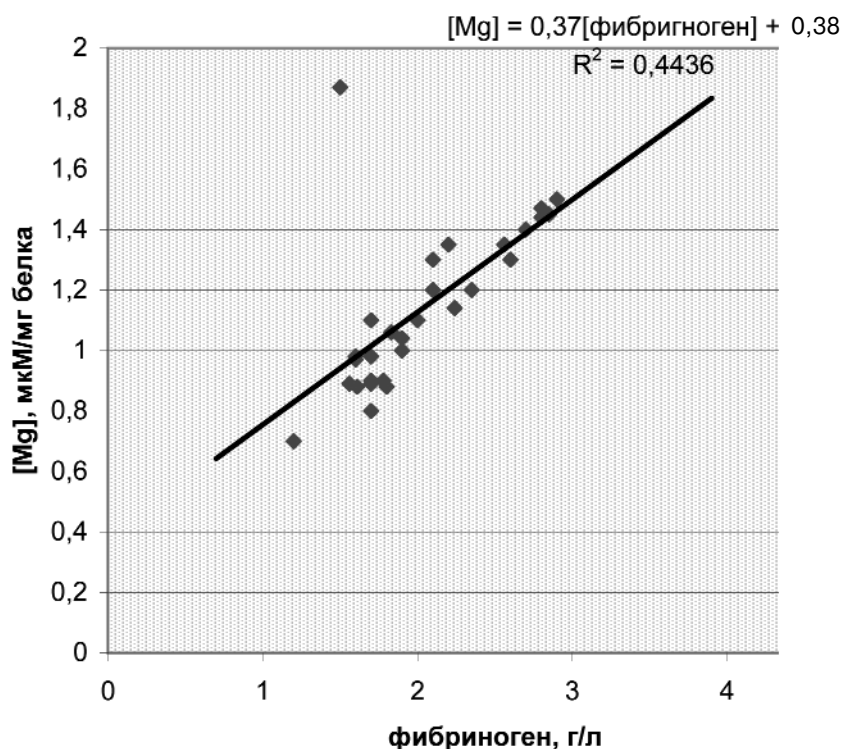


Рис. Зависимость между содержанием магния в тромбоцитах и уровнем фибриногена в плазме крови.

(Барнаул), общий фибриноген методом Р. А. Рутберг в модификации Е. П. Иванова, содержание фибриногена, количественный уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов ортофенантролиновым методом [1], Антикоагуляционное звено гемостаза по активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (ИТАП-1) с использованием специфического хромогенного субстрата тест-системой Coatest PAI-1 фирмы "Chromogenix", фибринолитическую активность крови определяли по А.Г.Архипову и Г. Ф. Еремину (1985), содержание антитромбина III – по К. М. Вишневному [1]; содержание магния и кальция в сыворотке и тромбоцитах крови – атомно-абсорбционным методом [2, 3]. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакетов компьютерных программ STAT-Soft, различия принимали за существенные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наличие дефицита магния, особенно характерного в случае сочетанной патологии – ИБС и артериальной гипертензии, является дополнительным фактором риска развития коронареспазма при остром инфаркте миокарда в остром периоде и подострой фазе [5, 9]. В механизме антикоагулянтного действия магнезиума сульфата определенную роль играет снижение выброса серотонина (табл.), достоверное повышение фибринолитической активности без изменения активности плазминогена. Экспериментальные исследования показали стимулирующее влияние дисфункции эндотелия на секрецию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа – белка, который угнетает фибринолиз и является мощным фактором внутрисосудистого тромбообразования [4]. При однократном введении магния сульфата происходит выброс эндотелием сосудов активатора плазминогена в кровь, что, по-видимому, связано с тромбопластическим действием магния и вторично лежит в основе повышения фибринолитической активности (табл.). Концентрация магния в сыворотке крови больных основной группы после инфузии магнезиума сульфата увеличивается на 17%. Преходящее снижение кровяного давления после инфузии магния отмечали в течение 15-25 мин после введения.

При этом показано, что влияние магния сульфата особенно выражено у пациентов с исходным значением магния в тромбоцитах менее 1,2 мкмоль/мг белка. При этом содержание магния в сыворотке крови может существенно не различаться ($0,80 \pm 0,10$ и $0,77 \pm 0,06$ ммоль/л в контрольной и основной группах, соответственно). Повышение содержания магния в крови в первые сутки инфаркта миокарда и уменьшение коронареспазма способствует более быст-

рой положительной динамике изменения гемодинамических показателей, что выражается в появлении тенденции к увеличению фракции выброса левого желудочка на 10-й день после выписки из стационара. В отдаленном периоде (через 3 месяца) в группе, получавшей инфузию магния, отмечается достоверное повышение фракции выброса с $36,7 \pm 3,8$ до $45,5 \pm 2,5\%$, тогда как в контрольной группе, наоборот, фракция выброса уменьшается с $42,7 \pm 3,7$ до $38 \pm 2\%$. Показатель диастолической функции (V_e/V_a , отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков) с $0,81 \pm 0,10$ до $1,05 \pm 0,15$ в основной группе, а в контрольной – с $0,29 \pm 0,14$ до $0,87 \pm 0,07$.

Показано, что при исходно низком содержании магния (менее 1,2 мкм/мг белка тромбоцитов) под влиянием проведенной инфузии магния сульфата в первые сутки развития ОИМ, на 3-е и 6-е сутки, средние значения протромбинового показателя и содержание фибриногена, несмотря на равнозначные получаемые больными дозы аспирина и гепарина, оказались существенно ниже, чем при традиционной терапии (табл.). Течение госпитального периода заболевания, рецидивы болевого синдрома, потребовавшие введения наркотических анальгетиков, имели место в 13,5% случаев, тогда как в контрольной – в 39,5% случаев. Более того, в основной группе концентрация фибриногена не превышала верхней границы нормы в продолжение всего периода госпитализации. При этом существенного отличия по времени эуглобинового и хагеманзависимого лизиса, а также по содержанию антитромбина III между основной и контрольной группами не выявлено. Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе существенно снижается количество пациентов с постинфарктной стенокардией, как при выписке из стационара, так и через 6 месяцев – 17% и 32% случаев, соответственно.

Показано, что инфузия магния ингибирует активность тромбоцитов уже в продолжение 30 мин после начала введения препарата. После завершения инфузии магния сульфата агрегация тромбоцитов в плазме, богатой тромбоцитами, под воздействием пороговых концентраций коллагена и АДФ, существенно снижается (табл.). Причем, степень снижения агрегационной активности тромбоцитов и содержания фибриногена тем выше, чем ниже исходное содержание магния (рис.).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что введение сульфата магния на фоне ацетилсалициловой кислоты обладает синергическим действием по отношению к степени агрегации тромбоцитов и снижению содержания фибриногена; и что у больных

ИБС дефицит магния, в сочетании с выраженной артериальной гипертензией, является фактором, который сдерживает нарушение тромбоцитарного го-

меостаза и тесно взаимосвязан с резистентностью уровня фибриногена к проводимой стандартной терапии в остром периоде ИМ.

Литература

1. Методы исследования фибринолитической активности системы крови. — М. — 1981.
2. Elin RJ. A method for the determination of magnesium content of blood mononuclear cells // *Magnesium*. — 1982. — Vol.1. — P.115.
3. Elin RJ. Status of magnesium determination of magnesium in mononuclear blood cells in humans // *Magnesium*. — 1988. — Vol.7. — P.300-305.
4. Frandsen NJ., Winter K., Pedersen F., et al. Magnesium and platelet function : in vivo influence of aggregation and alpha-granule release in healthy volunteers // *Magnesium Bull.* — 1995. — Vol. 17. — P.37-40.
5. Gawaz M., Ott I., Mehlinger S., et al. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vivo and ex vivo // *Thromb. Haemost.* — 1994. — Vol. 72. — P.912-918.
6. Nadler JL., Buchanan T., Natarajan R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis // *Hypertens.* — 1993. — Vol. 21. — P.1024-1029.
7. Nadler JL., Goodson S., Rude RK. Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans // *Hypertens.* — 1987. — Vol. 9. — P.379-383.
8. Shechter M., Hod H., Marks n., et al. Beneficial effect of magnesium in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 66. — P.271-274.
9. Shechter M., Merz CNB., Paul-Labrador M. et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84. — P.152-156.
10. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis // *Cell Mol Biol Res.* 1995. — Vol.41. — P.347-359.
11. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB et al. Mg²⁺ modulates membrane lipids in vascular smooth muscle: a link to atherogenesis // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol.408. — P.191-194

Abstract

A randomized pilot study was performed in coronary heart disease (CHD) patients (ejection fraction, EF, close to 40%; diastolic dysfunction) after primary anterior-septal myocardial infarction (MI), complicated with acute heart failure of Killip functional class II-III, Stage II-III arterial hypertension, and platelet magnesium level <1,2 mkmol/mg of protein. Magnesium deficit in plasma, even without severe hypomagnesemia in serum, impaired endothelial secretion of plasminogen activators, and reduced blood fibrinolytic activity, combined with enhanced platelet secretion of serotonin — inflammatory marker and powerful vasoconstrictor. Levels of plasma magnesium and fibrinogen directly correlated ([Mg] = 0,37[fibrinogen] + 0,38; r = 0,67, p<0,02). It could be concluded that severe arterial hypertension combined with magnesium deficit play an important role in platelet hemostasis disturbances and high fibrinogen level resistance towards standard MI treatment.

Keywords: Platelets, plasminogen activator, magnesium, acute myocardial infarction, arterial hypertension.

Поступила 11/02-2004

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ЗАПОЛЯРЬЯ

Корнев Ю. А.

Городской центр реабилитации сердечно-сосудистых больных, Мурманск

Резюме

Проведен анализ результатов холтеровского мониторирования у 30 больных инфарктом миокарда на амбулаторном этапе реабилитации. Установлены эпизоды ишемии миокарда (ЭИМ) у 10 (33,3%) пациентов. В 30% случаев ЭИМ носили характер безболевых, возникали при малых физических нагрузках и имели низкий порог ЧСС — $87,2 \pm 15,2$ уд/мин.

Нарушения ритма сердца зафиксированы в 100% случаев. У 15 (50%) больных обнаружены желудочковые экстрасистолы высоких градаций по Лауну. В 31 % выявлены эпизоды пароксизмы суправентрикулярной тахикардии. Осуществлен анализ спектральных и временных показателей variability ритма сердца (ВРС). Установлено снижение тотальной мощности колебаний, наиболее значительное в области высоких частот. Индекс централизации (ИЦ) повышен — $4,14 \pm 2,36$ усл. ед. у большинства больных. Уровень SDNN менее 100мс установлен у 14 (46,6%) больных. Обнаружено снижение показателей, отражающих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы — $rMSSD = 22,5 \pm 8,55$ мс и $pNN50\% = 4,36 \pm 3,66$ мс. В 60% случаев выявлено снижение циркадного индекса (ЦИ) — $1,19 \pm 0,07$.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, амбулаторная реабилитация, клиничко-функциональная характеристика больных, Заполярье.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время наиболее важной медико-социальной проблемой [1, 9]. Успехи, достигнутые в лечении инфаркта миокарда, позволили снизить смертность, одновременно увеличив количество пациентов, которые нуждаются в активном восстановительном лечении [1].

Холтеровское мониторирование ЭКГ(ХМ) является одним из наиболее распространенных, достоверных и физиологичных методов оценки состояния больных ИБС [6].

Анализ variability ритма сердца (ВРС), являющийся составной частью холтеровского мониторирования, в настоящее время все шире применяют в кардиологии для оценки вегетативной регуляции и состояния сердца, прогнозирования риска возникновения аритмий и внезапной смерти [3, 12]. Снижение ВРС является важным признаком отсутствия должного вегетативного контроля за деятельностью сердца и неблагоприятного прогноза течения ишемической болезни сердца [3, 7, 12].

Климатические условия Крайнего Севера оказывают существенное негативное влияние на человека. Информация о ВРС отражает состояние регуляторных систем организма, степени их напряженности и, в частности, вегетативной нервной системы (ВНС), которая играет значительную роль в успешной адаптации к условиям Заполярья. Проблема реабилитации больных “перенесших инфаркт в данной климатической зоне” остается актуальной для кардиологии [5].

Внедрение в практику новых методов исследования, помогающих своевременно прогнозировать течение заболевания, его исход и возможные осложнения, является очень важной дополнительной информацией для оптимизации процесса реабилитации.

Прогноз и эффективность проводимых реабилитационных мероприятий в значительной степени зависят от наличия у пациента эпизодов ишемии миокарда (ЭИМ), аритмий сердца, а также изменения ВРС [10, 11].

Целью нашего исследования явилось изучение показателей variability ритма сердца, частоты возникновения эпизодов ишемии миокарда (ЭИМ), нарушений ритма и проводимости на поликлиническом этапе восстановительного лечения в конкретных региональных условиях Заполярья.

Материал и методы

В условиях Мурманского городского центра реабилитации (МГЦР) обследовано 30 больных на амбулаторном этапе восстановительного лечения, перенесших “Q”-инфаркт миокарда давностью 1,5-2 мес. Все больные — мужчины в возрасте от 39 до 62 лет (средний возраст — $50,6 \pm 5,62$ лет). Клиническое состояние обследованных характеризовалось наличием у 8 (26,6%) лиц приступов стенокардии, которые у 6 (75%) возникали только при физической нагрузке, в 2 (25%) случаях возникали как в покое, так и при физическом напряжении.

Всем больным, помимо стандартного клиничко-лабораторного обследования, было выполнено суточное

мониторирование ЭКГ с использованием системы «Кардиотехника-4000» (АО «Инкрат», Санкт-Петербург) с регистрацией в трех отведениях в условиях повседневной физической активности. Анализ результатов позволял установить транзиторное смещение сегмента ST, выявить характер нарушений ритма и проводимости. Ишемическими изменениями ЭКГ считали горизонтальную или косовосходящую депрессию ST на 1мм и более на расстоянии 0,08 от точки J в соответствующем отведении, число и продолжительность таких эпизодов. Оценивали следующие нарушения ритма: желудочковую экстрасистолию (ЖЭ) по классификации B.Lowp и M.Wolf, суправентрикулярную экстрасистолию (СВЭ), диагностировали дисфункции синусового узла (СУ), пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (СВТ), пароксизмы мерцательной аритмии (ПМА), нарушения СА и АВ проводимости.

При анализе данных ХМ ЭКГ определяли временные и спектральные показатели ВРС. Из временных параметров ВРС определяли: стандартное отклонение среднего значения интервалов RR на протяжении суток (SDNN), среднее значение стандартных отклонений всех пятиминутных интервалов RR на протяжении суток (индекс SDNN), стандартное отклонение разницы последовательных интервалов RR (rMSSD) и частоту последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс (pNN50). При спектральном анализе определяли общую мощность колебаний сердечного ритма (Tmc), мощность спектра высоких частот (0,15–0,4 Гц) – HF, мощность спектра низких частот (0,05–0,15 Гц) – LF, мощность спектра очень низких частот VLF (0,02–0,05 Гц) и соотношение LF/HF – чувствительный показатель баланса активности симпатической и парасимпатической части ВНС.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о наличии у наших больных снижения общей мощности колебаний сердечного ритма (T), мощности колебаний в области очень низких (VLF), низких (LF) и высоких частот (HF) (табл. 1). Более значительная степень снижения отмечена в области высоких частот. Это может свидетельствовать о снижении влияния вегетативной нервной системы на сердце и преимущественно-парасимпатического ее отдела. Относительно меньшее снижение отмечено в области VLF колебаний, что может быть связано с меньшими изменениями гуморальной регуляции по сравнению с нейро-рефлекторной у данной категории больных [3, 8].

Показатель LF/HF (индекс централизации), отражающий баланс и преимущественную активность

Таблица 1
Спектральные показатели вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных после инфаркта миокарда ($M \pm m$)

Показатели	Количество
T, мс	1890,73±1519,31
VLF	1422,5±921,02
LF	372,43±268,70
HF	93,76±50,36
LF/HF	4,14±2,36
VLF %	75,40±5,11
LF %	19,05±5,99
HF %	5,53±1,80

Таблица 2
Количественные показатели вариабельности ритма сердца у больных после инфаркта миокарда ($M \pm m$)

Показатели	Количество
SDNN, мс	130,19±30,6
rMSSD, усл.ед.	22,5±8,55
pNN50 (%)	4,36±3,66
SDNNi	46,21±11,5
ЧСС дн.уд/мин	75,51±6,35
ЧСС н.уд/мин	62,96±6,84
ЦИ	1,19±0,07

симпатического и парасимпатического отдела ВНС [2] на сердце у наших больных, значительно повышен – 4,14±2,36 усл.ед. Только у 7 (23,3%) больных он находился в пределах нормы, указывая на достаточное вегетативное обеспечение, а у 23 (76,7%) превышал норму. Это говорит об имеющемся вегетативном дисбалансе и доминирующем влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы у больных. Нельзя исключить определенную роль и значительных структурных изменений миокарда.

При анализе количественных показателей ВРС (табл. 2) отмечается снижение SDNN, rMSSD, pNN50, SDNNi, что может быть расценено как подтверждение имеющегося вегетативного дисбаланса у больных. Уровень SDNN менее 100мс зафиксирован у 14 (46,6%) больных. У 3 (10%) больных показатель pNN50 не превысил значения нулевого значения. Эти данные говорят о резком снижении влияния на сердечную деятельность парасимпатического отдела ВНС и повышении симпатического [3]. Важным показателем, отражающим суточный ритм сердца, является циркадный индекс, который, ввиду простоты и достаточной информативности, широко используется в клинических и научных исследованиях для оценки результатов ХМ [7]. У наших больных установлено выраженное снижение циркадного индекса – 1,19±0,07 усл.ед. Только у 12 (40%) пациентов ЦИ был в пределах нормальных

Таблица 3
Данные холтеровского мониторирования ЭКГ (М±m)

Показатель	Число больных
Число больных с ЭИМ:	
1. всего	10(33,3%)
а) с болевыми	8(80%)
б) с безболевыми	2(20%)
2. без ЭИМ	20(66,7%)
Количество всех ЭИМ	27
а) болевых	18(66,6%)
б) безболевых	9(33,4%)
Количество ЭИМ, возникших	
а) в покое	11(40,7%)
б) при нагрузке	16(59,3%)
Среднее кол-во ЭИМ	2,7±1,94
Средняя ЧСС в начале ЭИМ	87,2 ±15,2
Больных с нарушением ритма и проводимости всего:	30(100%)
с ЖЭ одиночными	29(96,6%)
ЖЭ парными	10(33,3%)
ЖЭ групповыми	2(6,6%)
Кол-во больных с ЖЭ:	
3-4кл. по Lowп	15(50%)
с СВЭ(одиночными)	30(100%)
с пароксизмами СВТ	9(31%)
Кол-во больных с ЖЭ и СВЭ	29(96,6%)
Нарушение СА пров-ти	не зафиксировано
Нарушение АВ пров-ти	не зафиксировано
ПМА	3(10%)

Примечание: ЭИМ-эпизоды ишемии миокарда, ЖЭ-желудочковая экстрасистолия, СВЭ-суправентрикулярная экстрасистолия, СВТ-суправентрикулярная тахикардия, ПМА-пароксизм мерцательной аритмии.

значений, а у 18 (60%) – снижен. Степень снижения ЦИ и его распространенность может быть расценена как подтверждение имеющегося нарушения тонуса вегетативной нервной системы.

Результаты ХМ ЭКГ приведены в табл. 3. Как видно из таблицы, ЭИМ выявлены у 10 (33,3%) больных. У большинства больных – 8 (80%) чел. они носили характер болевых. В течение суточного мониторирования зафиксировано 27 ЭИМ, из них 18 (66,6%) составляли болевые ЭИМ. Установление у каждого третьего больного, перенесшего ИМ, эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда требует более тщательного наблюдения за ними при проведении амбулаторной программы реабилитации, учитывая имеющийся высокий риск ухудшения их состояния. Наличие ЭИМ является благоприятной основой для возникновения различных нарушений ритма.

Наши данные подтверждают, что безболевая ишемия миокарда (БИМ) у больных после ИМ встречается довольно часто (20%), что повышает значимость инструментальных методов обследования для данной категории больных. Наличие эпизодов БИМ у наших больных можно расценить как

предвестник возобновления в дальнейшем приступов стенокардии.

Чаще ЭИМ возникали при нагрузке, нежели в покое – соответственно, 16 (59,3%) и 11 (40,7%) случаев. Значительно снижен был и порог ЧСС в начале ЭИМ – $87,2 \pm 15,2$ уд/мин. Полученные данные могут маркерами значительных и обширных поражений коронарных артерий у данных больных. Высоким было и количество ЭИМ у каждого пациента – $2,7 \pm 1,94$.

Наличие эпизодов аритмии (ЭА) встречалось у наших больных чаще, чем ЭИМ. Так, ЭА зарегистрированы у 30 (100%) пациентов. Высокая частота обнаружения нарушения ритма и проводимости у больных после ИМ, на этапе реабилитации, может свидетельствовать об имеющейся электрической нестабильности миокарда.

Желудочковая экстрасистолия – часто (96,6%) встречающийся вид нарушения ритма сердца у наших больных [4]. У каждого третьего больного (33,3%) обнаружены парные ЖЭ, а у 2 (6,6%) – групповые. Согласно классификации Лауна, обнаруженные ЖЭ у 15 (50%) больных относятся к 3-4 ФК. Наличие ЖЭ высоких градаций может быть расценено как подтверждение более выраженного поражения коронарных артерий, а также быть предиктором неблагоприятного прогноза и серьезных осложнений в период проведения активного восстановительного лечения.

Суправентрикулярная экстрасистолия обнаружена у 30 (100%) больных. У значительного количества пациентов (у 9, 31%) выявлены пароксизмы СВТ. Пароксизмы мерцательной аритмии имели место в 3 (10%) случаях. Частые нарушения ритма в виде СВЭ, СВТ и ПМА, возможно, также связаны с электрической нестабильностью миокарда и ремоделированием его полостей.

Изменение ВСП, обнаружение ЭИМ, многообразие и высокая частота нарушений ритма и проводимости, установленная на этапе амбулаторной реабилитации у больных после ИМ, может свидетельствовать о вегетативном дисбалансе, электрической нестабильности миокарда, возможной высокой степени поражения атеросклерозом коронарных сосудов и о значительном повреждении сердечной мышцы.

Выводы

1. После ИМ на этапе амбулаторной реабилитации отмечено снижение величины временных (SDNN, индекс SDNN, rMSSD, pNN50) и спектральных (LF и HF) показателей ВРС, увеличение соотношения LF/HF, характеризующего баланс симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы. Обнаружено резкое снижение циркадного индекса, отражающего стабильность вегетативной организации суточного ритма сердца.

2. Все пациенты после ИМ на поликлиническом

этапе восстановительного лечения имели нарушения ритма сердца. В 50% случаев характер этих нарушений прогностически неблагоприятен. Разнообразие нарушений ритма и проводимости сердца подтверждает значительные изменения миокарда у данной категории больных, имеющийся дисбаланс вегетативной нервной системы с повышением ак-

тивности симпатического отдела, являющегося одним из аритмогенных факторов.

3. Холтеровское мониторирование должно шире применяться на амбулаторном этапе реабилитации у больных после ИМ, так как позволяет получить важную дополнительную информацию для оптимизации восстановительного процесса.

Литература

1. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе // Кардиология. - 1998. № 8. - с. 69-80.
2. Березный Е.А., Рубин А.М. Практическая кардиоритмография: - НПП «Нео» - 144с.; ил., 1999; Издание 2-е. Переработанное и дополненное.
3. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Адамян М.Г. и др. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1998. - №10. - С.17-24.
4. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца // изд-во Стар-Ко г.Москва. - 1998.
5. Иванов А.П., Леонтьев В.А., Эльгард И.А. Некоторые особенности аритмий при стабильном течении стенокардии по данным суточного мониторирования ЭКГ // Вестник аритмологии. - 1999. - №12. - С.32-33.
6. Корнев Ю.А. Амбулаторный этап реабилитации больных инфарктом миокарда в условиях промышленного центра Заполярья: Автореферат к.м.н.-Архангельск., 1999., 17с.
7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование // Москва, из-во Медпрактика, 2000г., 216с.
8. Макаров Л.М. Особенности variability циркадного ритма сердца в условиях свободной активности // Физиология человека т.24 N 2 1998 с.56-62.
9. Рекомендации: Вариабельность Сердечного Ритма (Стандарты измерения. физиологической интерпретации и клинического использования) // Вестник аритмологии. - 1999. - №11. - С.53-77.
10. Явлов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания // Кардиология. - 1997. - N3. - С.74-81.
11. Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M. et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. - 1998. - Vol. 82. - P. 1323-1328.
12. Malik M., Camm J. Heart rate variability and clinical cardiology // Brit. Heart J. - 1994. - Vol. 71. - P. 3-6.

Abstract

Holter monitoring results were analyzed in 30 myocardial infarction patients undergoing out-patient rehabilitation. Myocardial ischemia episodes (MIE) were registered in 10 patients (33,3%). In 30% of cases, MIE were silent, associated with mild physical exertion, and low heart rate (HR) levels – $87,2 \pm 15,2$ per minute.

Arrhythmias were registered in all subjects (100%). Fifteen patients (50%) demonstrated high-class ventricular extrasystolia by Lown classification. Supraventricular tachycardia episodes were observed in 31% of cases. Spectral and temporal parameters of HR variability (HRV) were analyzed. Total variation power was reduced, especially in higher frequencies. Centralization index (CI) was increased in most participants ($4,14 \pm 2,36$ units). In 14 patients (46,6%), SDNN was lower than 100 ms. Parasympathic hypotonus was confirmed by declined rMSSD ($22,5 \pm 8,55$ ms) and pNN50% ($4,36 \pm 3,66$ ms). In 60% of cases, circadian index (CI) was reduced ($1,19 \pm 0,07$).

Keywords: myocardial infarction, out-patient rehabilitation, Polar North.

Поступила 12/05-2004

МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА И ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НОРМАЛЬНЫМ, ОПТИМАЛЬНЫМ НОРМАЛЬНЫМ И ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

Лямина Н.П.*, Сенчихин В.Н., Лямина С.В., Машина С.Ю.*, Малышев И.Ю.*, Манухина Е.Б.*
Саратовский НИИ кардиологии МЗ и СР РФ; *НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва

Резюме

Представлены результаты метаболизма эндогенного вазодилатора NO и интенсивности свободно-радикального окисления у лиц молодого возраста с нормальным АД (ниже 140/90 мм рт.ст.). Обследовано 84 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет: из них 32 с оптимальным, нормальным АД и 52 человека — с высоким нормальным АД. Установлено, что у лиц молодого возраста с высоким нормальным АД по сравнению с лицами, у которых АД регистрировалось на нормальном или оптимальном уровне, отмечается повышенная вариабельность АД, увеличение продукции NO, усиление процессов липопероксидации и снижение АОА плазмы. У пациентов с высоким нормальным АД с увеличением уровня АД усиливается продукция NO, однако отмечается тенденция к снижению уровня NO, по мере увеличения продолжительности времени, в течение которого фиксируются высокие нормальные величины АД. По мере увеличения интенсивности ПОЛ у лиц с высоким нормальным АД снижалась АОА. У каждого четвертого пациента с высоким нормальным АД определяются особенности вазомоторной регуляции сосудистого тонуса.

Ключевые слова: оптимальное артериальное давление, высокое нормальное артериальное давление, вариабельность АД, оксид азота, интенсивность свободно-радикального окисления липидов.

По существующим на сегодняшний день данным, распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, однако уже среди молодых лиц мужского пола артериальная гипертензия и ее осложнения являются одной из причин в структуре общей смертности. Известно, что у лиц с высоким нормальным АД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза выше, чем у лиц того же возраста с нормальным АД [25].

В регуляции АД и поддержании артериального давления на оптимальном уровне в организме участвует ряд вазоактивных субстанций. Одним из этих веществ является эндогенный вазодилатор — оксид азота (NO), базальный синтез которого осуществляется, преимущественно, эндотелием сосудов. Однако даже при ненарушенном синтезе NO его биологическое действие может быть снижено из-за усиленного окисления свободными кислородными радикалами [16]. Супероксиданион взаимодействует с NO с образованием пероксинитрита, который стимулирует воспалительные процессы в сосудах, инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) и ослабляет механизмы защиты от других свободных радикалов [22]. Таким образом, увеличение концентрации кислородных свободных радикалов или уменьшение их инактивации способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся снижением продукции эндогенных вазодилаторов. По современным положениям, эндотелиальная дисфункция является одним из первичных звеньев в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому ее раннее выяв-

ление может стать основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Цель исследования состояла в изучении особенностей метаболизма эндогенного вазодилатора NO и интенсивности свободно-радикального окисления у лиц молодого возраста с различным уровнем АД.

Материал и методы

Было обследовано 84 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет, все обследуемые были разделены на две группы.

I группу (группа контроля, $n = 32$) составили практически здоровые лица с оптимальным и оптимально нормальным АД $< 120/80$ мм рт.ст., (ср. возраст — $31 \pm 2,5$ г).

II группу ($n = 52$) составили пациенты с высоким нормальным АД ($130-139/85-89$ мм рт.ст.), которое регистрировалось неоднократно в течение $2,5 \pm 0,9$ лет. Средний возраст соответствовал $32,57 \pm 2,24$ лет. По результатам ортоклиностатической пробы во II группе было выделено две подгруппы, сравнимые по возрасту и уровню АД: подгруппа А ($n = 30$) — с нормальной гемодинамической реакцией и подгруппа В ($n = 22$) — с избыточной гемодинамической реакцией во время пробы.

Для оценки уровня артериальной гипертензии использовалась классификация ВОЗ/МОАГ 1999 года.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе ИБС, больные с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дегенеративными заболеваниями нервной системы, онкологическими заболеваниями и больные в период острого или обостре-

ния хронического воспалительного заболевания любой локализации.

Первичную оценку уровня АД проводили по результатам измерений АД по методу Короткова в положении больного сидя, после 10-минутного отдыха, через 30 минут после курения (у курящих пациентов), в спокойной обстановке трехкратно, с интервалами 5 минут. За показатели АД принимали средние цифры, полученные при трех измерениях.

По данным СМАД анализировали усредненные, максимальные и минимальные значения систолического и диастолического АД в течение суток, отдельно в дневные и ночные часы, а также вариабельность АД и показатель нагрузки давлением в те же временные интервалы. При анализе ночных показателей вариабельности АД учитывали качество сна, при его нарушениях результаты исключались из исследования. Эти условия позволили избежать включения в анализ чрезмерных, плохо контролируемых ситуационно-обусловленных прессорных реакций. Параллельно оценивалась частота пульсовых волн в среднем за сутки и отдельно — в дневное и ночное время [2].

При ультразвуковом и доплерэхокардиографическом исследовании изучали структуру полостей сердца, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка [5].

С целью дифференцированной оценки гемодинамических реакций в группе пациентов с высоким нормальным АД проводилась модифицированная ортоклиностагическая проба по W.Birkmayer на поворотном столе [7].

Уровень эндотелий-зависимого вазодилататора оксида азота (NO) определялся на основании количественной оценки суммарной концентрации стабильных метаболитов NO — нитратов и нитритов (CMNO) — в депротеинизированной плазме и суммарной экскреции CMNO с мочой в течение суток по методике Moshage [17], набор реактивов “Nitralyzer”, WPI, США. За 3 дня до исследования пациенту назначали диету с исключением продуктов, содержащих большое количество экзогенных нитратов (копченые продукты, колбасные изделия, овощи, продукты, содержащие консерванты).

Определение интенсивности процессов свободно-радикального окисления проводилось на основании количественной оценки интенсивности ПОЛ и суммарной антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови методом биохимиллюминесценции [1, 4]. У всех пациентов определялся индекс массы тела. Оценка обследуемых по отношению к курению производилась по критериям Kawachi I. et al. [12].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием стандартных методов анализа. Использовались методы элементарной статистики, t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксо-

Таблица 1

Результаты СМАД у молодых лиц с различным уровнем АД

Средние показатели за сутки	I группа (контроль, n=32)	II группа (лица с ВНАД, n=52)
САД (мм рт. ст.)	121,4±5,3	137±3,2*
ДАД (мм рт. ст.)	76,1±3,5	88±1,9*
ВарСАД (мм рт.ст.)	12,8±1,5	16,31±1,2*
ВарДАД (мм рт. ст.)	10,2±1,4	12,37±0,5*
ИВСАД (%)	24±2,5	32,7±1,6*
ИВДАД (%)	3±1,2	30,5±1,8**
ЧСС, уд/мин	70±2,7	69,8±3,1

Примечание: достоверность различия с группой контроля — *p<0,05; ** p<0,01.

на, корреляционный анализ. Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью таблиц критических значений. Данные представлены как $M \pm m$ (среднее ± средняя ошибка среднего).

Результаты исследования

По данным СМАД, у пациентов II группы, по сравнению с таковыми I группы, среднесуточное САД было выше на 13%, ДАД — на 16%, вариабельность САД была больше на 27,4% и ДАД на — 21,3% (табл.1).

Учитывая выраженную вариабельность АД у пациентов II группы, была проведена ортоклиностагическая проба.

По результатам ортоклиностагической пробы избыточная гемодинамическая реакция была выявлена у 22 пациентов (42,3%) II группы, вошедших в подгруппу В. Суточная гемодинамика, по данным СМАД, у этих пациентов характеризовалась избыточным снижением АД в ночное время — более чем на 20% (тип суточной кривой — over-dipper) и выраженной вариабельностью АД (вариабельность САД в среднем за сутки составила 17,12±3,6 мм рт. ст, а ДАД — 13,96±2,6 мм рт. ст.).

Кроме того, у пациентов подгруппы В II группы имелись клинические проявления вегетативной дисфункции. В подгруппу А вошли пациенты II группы, у которых при проведении ортоклиностагической пробы не отмечалась избыточная гемодинамическая реакция. По данным СМАД, в подгруппе А отмечалась нормальная вариабельность САД и ДАД (вариабельность САД за сутки — 15,3±1,9 мм рт. ст., среднесуточная вариабельность ДАД — 10,5±0,5 мм рт. ст.), суточный профиль АД характеризовался достаточным снижением АД в ночное время (тип суточной кривой АД — «dipper») или отсутствием ночного снижения АД (тип суточной кривой АД — «non-dipper»), клинические проявления характеризовались периодической головной болью при повышении АД или отсутствием симптомов.

Таблица 2

Уровень оксида азота и интенсивность свободно-радикального окисления у молодых лиц

Показатели	I группа (контроль)	II группа (лица с ВНАД)		II группа (лица с ВНАД)
Длительность повышения АД	–	<1 года	>1 года	–
Концентр. CMNO, мкмоль/дл	19,1±2,6	35,07±3,5**	29,1±3**	31,95±3,5**
Экскр. CMNO с мочой, мкмоль/сут	62,43±2,9	81,98±2,1**	80,6±2,9**	81,27±3,3*
Интенсивность ПОЛ, импульсы	731,05±24,1	929,5±22,6*	1115,96±26,4**	1027,17±87,6**
АОА, %	59,02±1	53,12±2,1	48,32±1,9*	50,6±2,3**
ПОЛ/АОА	12,42±0,4	18,5±1,5*	22,29±1,8*	20,3±3,9**

Примечание: достоверность различия с группой контроля: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таким образом, нами установлено, что у каждого 4-го из 10 пациентов, имеющих высокое нормальное артериальное давление (ВНАД), отмечается избыточная гемодинамическая реакция: повышенная вариабельность АД и чрезмерное его снижение в ночные часы, что может свидетельствовать об особенностях вазомоторной регуляции сосудистого тонуса, так как иные признаки вегетативной дисфункции у них отсутствовали.

При изучении продукции NO-фактора, участвующего в регуляции АД и вазомоторной функции эндотелия, было выявлено, что у пациентов II группы с ВНАД концентрация CMNO в плазме была на 67,3% выше, чем у лиц с оптимально нормальным АД. Экскреция CMNO за сутки у пациентов II группы превышала уровень экскреции CMNO в группе контроля на 30,2%. У лиц с ВНАД между подгруппой А и подгруппой В продукция NO достоверно не отличалась, однако была выявлена тенденция к повышению суточной экскреции CMNO с мочой в подгруппе В.

При определении взаимосвязи между продукцией NO и уровнем АД у пациентов с высоким нормальным АД было выявлено, что в целом по группе отмечается прямая нелинейная корреляция между суммарной плазменной концентрацией CMNO и САД (корреляционное отношение – $h=0,5$, $p < 0,05$) и между суточной экскрецией CMNO с мочой и ДАД ($h=0,46$, $p < 0,05$). В подгруппе А взаимосвязь этих показателей была более тесной, чем в подгруппе В. Нами не было установлено взаимосвязи между продолжительностью времени, в течение которого фиксировались повышенные нормальные величины АД, и уровнем продукции NO. Однако выявилась тенденция к снижению суммарной концентрации CMNO в плазме и уровня экскреции с суточной мочой при регистрации высоких нормальных величин АД в течение 1 года и более (табл.2). Эта тенденция прослеживалась как в подгруппе А, так и в подгруппе В.

При анализе процессов пероксидации установлено, что у пациентов II группы интенсивность ПОЛ в среднем по группе была выше на 40,5%, чем у лиц в I группе. Суммарная АОА была ниже во II группе на 14,27%, чем у лиц I группы. Соотношение ПОЛ/АОА в среднем по II группе составило $20,3 \pm 3,9$, что в 1,6

раз больше, чем в группе контроля (табл. 2). Была выявлена тенденция к усилению липопероксидации, по мере увеличения продолжительности времени, в течение которого фиксировалось высокое нормальное АД – до 1 года и более 1 года. Эта тенденция была более выражена в подгруппе А (отношение ПОЛ/АОА при анамнезе до года – $18,08 \pm 4,4$, один год и более – $27,87 \pm 5,2$), чем в подгруппе В (отношение ПОЛ/АОА у пациентов при повышении АД в анамнезе менее года – $17,36 \pm 3,9$, и более 1 года – $19,28 \pm 4,2$).

У пациентов с высоким нормальным АД отмечалась тесная обратная нелинейная корреляция между интенсивностью ПОЛ и уровнем АОА (корреляционное отношение – $0,67$, $p=0,01$). Обращает на себя внимание тот факт, что у лиц II группы в подгруппе В четкой зависимости между продукцией NO и интенсивностью свободно-радикального окисления не выявлялось. Напротив, в подгруппе А при анамнезе ВНАД менее 1 года зависимость между плазменной концентрацией CMNO и интенсивностью ПОЛ была прямой ($h=0,8$, $p=0,05$), а при увеличении продолжительности времени, на протяжении которого фиксировалось ВНАД, до 1 года и более, эта зависимость приобретала обратный характер ($h=0,88$, $p=0,05$).

Важно, что у лиц с ВНАД при наличии двух факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, избыточная масса тела с индексом Кетле $25,5 - 29,9$) отмечается более выраженное увеличение интенсивности свободно-радикального окисления, а уровень NO был ниже, чем у некурящих лиц с нормальной массой тела и лиц группы контроля при сравнимом уровне АД. Так, концентрация CMNO в плазме у лиц с ВНАД при наличии 2 факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний составила $17,05$ мкмоль/дл, что было достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у лиц этой же группы без факторов риска или с наличием только одного из них. Интенсивность ПОЛ при сочетании 2 факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний составила $1146,39$ имп., общая АОА – $47,21\%$, отношение ПОЛ/АОА – $24,82$.

Таким образом, у лиц молодого возраста с ВНАД по сравнению с лицами, у которых АД регистрировалось на нормальном или оптимальном уровне, отме-

чается увеличение продукции NO, усиление процессов липопероксидации и снижение антиоксидантной активности плазмы. У пациентов с высоким нормальным АД с увеличением уровня АД усиливается продукция NO, но отмечается тенденция к снижению уровня NO по мере увеличения продолжительности времени, в течение которого фиксируются повышенные нормальные величины АД. По мере увеличения интенсивности ПОЛ у лиц с высоким нормальным АД снижалась АОА.

Обсуждение

В настоящее время уровень системного АД ниже 140/90 мм рт. ст. принято условно считать нормальным, однако такой уровень АД нельзя считать оптимальным, учитывая вероятность последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний непрерывно возрастает, начиная с тех величин артериального давления, которые принято классифицировать как нормальные [25].

В нашем исследовании впервые обнаружено, что у лиц молодого возраста с высоким нормальным АД, по сравнению с лицами, у которых АД регистрировалось на нормальном или оптимальном уровне, отмечается увеличение продукции NO, причем с увеличением уровня АД усиливается продукция NO. Многочисленные исследования показывают, что у больных артериальной гипертензией продукция NO и эндотелий-зависимые сосудистые реакции снижены [8, 20]. В настоящее время известно, что NO участвует в регуляции АД, однако изучение продукции NO на предгипертензивных стадиях у людей не проводилось, нами это было изучено у лиц мужского пола молодого возраста. На спонтанно-гипертензивных крысах линий SHR и SHRSP было показано, что стадии стойкого повышения АД у них предшествует увеличение продукции NO, обусловленное активацией iNOS в гладкой мышце и eNOS в эндотелии [15]. Вероятно, на предгипертензивной и на ранней гипертензивной стадии повышение продукции NO имеет компенсаторное значение и ограничивает рост АД. По мере увеличения продолжительности времени, в течение которого фиксируются повышенные величины АД, у обследуемых отмечалась тенденция к снижению уровня NO. Наконец, у больных с развившейся артериальной гипертензией продукция NO существенно снижается [3].

Наличие у лиц с высоким нормальным АД факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — курения и избыточной массы тела, по-видимому, ускоряет переход от этапа повышенной продукции NO (компенсаторной) к ее стойкому снижению — нарушению механизмов регуляции эндотелиальной функции. Действительно, известно, что оба эти фактора

риска способствуют угнетению продукции эндотелиального NO. Помимо ингибирования NO-синтазы монооксидом углерода и никотином [19], сигаретный дым оказывает прямое токсическое действие на эндотелиальные клетки. При этом дозозависимо снижается эндотелий-зависимое расслабление сосудов [9]. Избыточный вес также приводит к снижению продукции NO в организме и дисфункции эндотелия. При уменьшении индекса массы тела вследствие низкокалорийной диеты и физических упражнений эти явления обратимы [21].

Одним из общепризнанных независимых факторов поражения органов-мишеней сердечно-сосудистой системы, даже в отсутствие гипертензии, является вариабельность АД. Так, известно, что при высокой вариабельности систолического АД вероятность развития ИБС возрастает примерно в 5 раз [11]. Для ограничения вариабельности АД в организме существуют два основных защитных механизма — барорецепторный рефлекс и высвобождение NO эндотелием в ответ на увеличение напряжения сдвига, сопровождающее повышение АД [23]. NO-зависимый механизм приобретает особенно важное значение в условиях сниженной барорефлекторной чувствительности, например, при атеросклерозе, нейропатии, нарушении вегетативной регуляции [23]. На фоне введения ингибитора NO-синтазы вариабельность АД увеличивается и сохраняется повышенной после нормализации АД с помощью доноров NO [18]. Однако введение NO-синтазы L-аргинина снижает вариабельность АД [10]. Существует предположение, что высокая вариабельность АД может быть обусловлена длительным предшествующим повышением АД, однако вопрос о том, что первично — высокое АД или его вариабельность — в целом остается открытым. В нашем исследовании повышенная вариабельность АД наблюдалась уже у лиц с высоким нормальным АД. Поскольку изменение вариабельности АД предшествовало клинически выраженной гипертензии, можно предположить, что повышение вариабельности АД может являться, скорее, фактором-предшественником гипертензии, чем ее последствием. Увеличение продукции NO, которое наблюдается у лиц с высоким нормальным АД, по-видимому, не может компенсировать колебаний АД, т.к., согласно литературным данным, источником избыточного NO на предгипертензивной стадии является не эндотелиальная, а индуцибельная NO-синтаза в макрофагах и гладкой мышце сосудов, активность которой не регулируется напряжением сдвига [15].

Мы обнаружили у пациентов с высоким нормальным АД усиление процессов ПОЛ и снижение АОА. По мере увеличения интенсивности ПОЛ, у этих лиц снижается АОА. Это соответствует современным представлениям о роли кислородных свободных ра-

дикалов в нарушении продукции NO и развитии дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии [24]. Согласно этим представлениям, супероксиданион взаимодействует с NO с образованием пероксинитрита, который стимулирует воспалительные процессы в сосудах, инициирует перекисное окисление липидов и ослабляет механизмы защиты от других свободных радикалов. В условиях усиленной генерации свободных радикалов, которые характерны для гипертензии, равновесие между супероксидом и NO смещается от вазодилаторного эффекта эндотелиального NO в направлении повреждающего действия пероксинитрита [22]. На основании наших результатов мы не можем установить, что первично — усиление свободнорадикальных процессов или повышение АД до высоких нормальных значений. Данные литературы показывают, что активация свободнорадикальных процессов может быть предопределена на генетическом уровне и может выявляться у лиц, имеющих родителей-гипертоников, раньше, чем АД превысит нормальные показатели [14]. С другой стороны, Kumar и Das продемонстрировали возможность ограничения свободнорадикальных процессов и нормализации антиоксидантного статуса у больных с артериальной гипертензией в условиях эффективной антигипертензивной терапии [13]. Это свидетельствует о первичности повышения АД по отношению к активации процессов ПОЛ.

Поэтому коррекция выявленных нарушений на

ранней стадии, до появления клинических симптомов заболевания, представляется перспективной в плане профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

1. У лиц молодого возраста с высоким нормальным АД отмечается гиперпродукция NO, характеризующаяся увеличением суммарной концентрации стабильных метаболитов NO и увеличением интенсивности свободно-радикального окисления, по сравнению с лицами молодого возраста с нормальным АД, что может свидетельствовать о нарушении метаболизма NO за счет избыточной генерации кислородных радикалов.

2. При длительной (более 1 года) регистрации высоких нормальных цифр АД у лиц молодого возраста является обратно пропорциональная взаимосвязь между уровнем стабильных метаболитов NO в плазме и интенсивностью ПОЛ.

3. При наличии 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, избыточная масса тела) у лиц молодого возраста с высоким нормальным АД уже определяются признаки эндотелиальной дисфункции.

4. Лиц молодого возраста с высоким нормальным АД целесообразно наблюдать как группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и своевременно проводить профилактические мероприятия по предупреждению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Клебанов Г.И. и др. Определение общей антиоксидантной активности биологических субстратов на липопротеидной желтковой модели//Лабораторное дело. 1988; 5:59-62.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М. 1999; 234 с.
3. Лямина Н.П., Манухина Е.Б., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод коррекции//Кардиология 2001; 9: 17-21.
4. Шестаков В.П., Шерстнев М.П. Применение биохемилюминесценции в медицине. М., 1979; 11-29.
5. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография// 1993; 347 с.
6. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. 1999; 17: 151-183.
7. Birkmayer W. Das vegetative Nervensystem. — Basel 1966; 2:1-13.
8. Camiletti A., Moretti N., Giacchetti G. et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients//Am. J. Hypertens. 2001; 14: 382-386.
9. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults// Circulation. 1993; 88: 2149-2155.
10. Czarnecka D., Malczewska-Malec M., Dembinska-Kiec A. et al. Blood pressure profile and variability in hypertensives treated with L-arginine infusion// Blood. Press. Monit. 1998; 3: 91-96.
11. Grove J.S., Reed D.M., Yano K., Hwang L.J. Variability in systolic blood pressure — A risk factor for coronary heart disease? //Am. J. Epidemiol. 1997; 145: 771-776.
12. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women// JAMA 1993; 269: 232-236.
13. Kumar C.A., Das U.N. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension// Med. Sci. Monit. 2000; 6: 901-907.
14. Lacy F., O'Connor D.T., Schmid-Schonbein G.W. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension//J. Hypertens. 1998; 16: 291-303.
15. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease// J. Pathol. 2000; 90: 244-254.
16. Minor R.L., Myers P.R., Guerra R. Jr. et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta// J. Clin. Invest. 1990; 86: 2109-2116.
17. Moshage H., Kok B., Huzenga R., Jansen P. Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation//Clin. Chem. 1995; 41: 892-896.
18. Nafz B., Wagner C.D., Persson P.B. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 Hz and 0.6 Hz in the conscious rat//Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 1997; 272: H632-H637.
19. Patel S.T., Kent K.G. Risk factors and their role in the diseases of the arterial wall//Semin. Vasc. Surg. 1998; 11: 156-168.
20. Pierdomenico S.D., Cipollone F., Lapenna D. et al. Endothelial function in sustained and white coat hypertension//Am. J. Hypertens. 2002; 15: 946-952.
21. Sasaki S., Higashi Y., Nakagawa K. et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension// Am. J. Hypertens. 2002; 15: 302-309.
22. Somers M.J., Harrison D.G. Reactive oxygen species and the control of vasomotor tone Curr/Hypertens. Rep. 1999; 1:102-108.

23. Stauss H.M., Persson P.B. Role of nitric oxide in buffering short-term blood pressure fluctuations// News. Physiol. Sci. 2000; 15: 229-233.
24. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension// Curr. Hypertens. Rep. 2000; 2: 98-105.
25. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. High normal blood pressure increase risk of cardiovascular disease//N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1291-1297.

Abstract

Metabolism of NO, an endogenous vasodilator, and lipid peroxidation intensity were analyzed in young subjects with normal blood pressure (BP) (<140 mm Hg). In total, 84 male patients aged 18-45 years were examined: 32 subjects with optimal normal BP, and 52 — with high normal BP. Comparing to individuals with normal/optimal BP, participants with high normal BP demonstrated increased BP variability and NO synthesis, intensified lipid peroxidation and reduced plasma antioxidant activity (AOA). In high normal BP individuals, higher BP correlated with enhanced NO production, but in long-term BP increase, NO level tended to be reduced. The higher lipid peroxidation intensity was, the lower AOA was registered. In every fourth patient with high normal BP, some abnormalities in vasomotor regulation of vascular tonus were observed.

Keywords: Optimal blood pressure, high normal blood pressure, BP variability, NO, lipid peroxidation intensity.

Поступила 02/02-2004

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

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser window. The address bar shows <http://cardio.medi.ru/>. The page title is "Сайт для врачей-кардиологов". The main content area includes several articles and links. On the left, there are logos for **Bristol-Myers Squibb**, **AstraZeneca**, and **RANBAXY**. On the right, there is a sidebar with links to various medical resources and a list of drugs.

Articles and Links:

- На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антитромботического эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81mg) 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 (KMSC) 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 представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гиперлипидемической 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](#)
 - [Модекс](#)
 - [Моноприл](#)
 - [Тензионил](#)
 - [Эналаприл](#)
 - [Берлиприл 5](#)
 - [Инивори](#)
 - [Корприн](#)
 - [Эналаприл-акри](#)
- Антагонисты рецепторов ангиотензина**
 - [Атакан](#)
 - [Теветен](#)
- Бета-адренблокаторы**
 - [Акрилсипол](#)
 - [Анаприлин](#)
 - [Атенолол-акри](#)
 - [Бискен](#)
 - [Коргара](#)
 - [Небитет ретард](#)
 - [Обидан](#)
 - [Сандонорм](#)
- [метопролол](#)

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЛАТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А., Березикова Е. Н., Лукаш Е. Б., Волкова И. И.
Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск

Резюме

Изучена функция эндотелия сосудов с помощью доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про- и антиоксидантной активности крови (с помощью определения содержания малонового диальдегида и антиоксидантной активности сыворотки крови) у 52 пациентов мужского пола (средний возраст — 19,2 года) с артериальной гипертонией I степени, риск 0. Выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля. Установлено (и при первоначальном исследовании, и в динамике — через год), что нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации сопровождалось снижением продукции оксида азота эндотелием, а выраженность дисфункции эндотелия находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, системы прооксидантной и антиоксидантной активности.

Согласно многочисленным данным литературы, артериальная гипертония прочно занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения в экономически развитых странах. В России артериальная гипертония приобрела характер эпидемии, а показатели заболеваемости и смертности от гипертонии и ее осложнений в трудоспособном возрасте в 5 — 7 раз превышают аналогичные показатели в других странах [4, 6, 7]. Опасные тенденции наблюдаются у детей, подростков, лиц молодого возраста: распространенность артериальной гипертонии среди них составляет, по данным различных авторов, от 6 до 14% [1].

Истоки первичной артериальной гипертонии следует искать в подростковом возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и артериального давления [5]. Однако, раннее выявление и, соответственно, профилактика артериальной гипертонии в популяции молодых в России в настоящее время находится на невысоком уровне [4, 6]. Коварство гипертонии заключается в том, что длительное время (особенно транзиторная) артериальная гипертония протекает малосимптомно с неспецифичными жалобами, имеет нестойкий, обратимый характер [6]. Таким образом, проблема ранней диагностики гипертонии у молодых лиц стоит как нельзя остро [1, 4].

На сегодняшний день имеется достаточно доказательств того, что артериальная гипертония является мультифакторным заболеванием с полигенным типом наследования. Однако, несмотря на обилие предложенных теорий патогенеза артериальной гипертонии, в настоящее время основным механизмом ее станов-

ления рассматривают эндотелиальную дисфункцию, под которой подразумевают дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых [3, 10, 12, 13]. Одним из базовых механизмов развития дисфункции эндотелия является изменение синтеза и рилинга эндотелиального NO — одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы [9]. Ведущей причиной дефицита NO при гипертонии считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Появляясь, свободные радикалы запускают перекисное окисление липидов (ПОЛ), одним из основных продуктов которого является малоновый диальдегид (МДА), до сих пор остающийся основным субстратом изучения ПОЛ в биологических системах [14]. Интенсивность образования свободных радикалов кислорода находится под постоянным контролем антиоксидантной системы защиты, препятствующей формированию эндотелиальной дисфункции [11]. Все перечисленные звенья тесно связаны между собой и постоянно потенцируют друг друга, часто создавая порочный круг, усиливающий патологические изменения в организме и способствующий возникновению осложнений в клиническом течении заболевания.

Целью настоящей работы явилось определение степени эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ) I степени, риск 0, в динамике наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материал и методы

В исследование включили 52 мужчины в возрасте 18 — 35 лет (средний возраст — 19,2 года). Из них бы-

Таблица 1

Параметры вазодилатации плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля в динамике (через год) ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n = 22		Пациенты с АГ I степени n = 30	
	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании
САД (мм рт. ст.)	123,6 ± 11,1	124,1 ± 11,2	126,0 ± 11,3	130,0 ± 10,1
ДАД (мм рт. ст.)	76,6 ± 6,9	77,7 ± 7,0	77,2 ± 6,9	78,9 ± 7,1
D1 (мм)	4,89 ± 0,4	4,87 ± 0,4	4,76 ± 0,4	4,68 ± 0,42 * #
D2 (мм)	5,49 ± 0,42	5,27 ± 0,47	5,0 ± 0,45	4,88 ± 0,44 * #
D3 (%)	12,26 ± 0,7	12,21 ± 0,74	5,04 ± 0,45	4,27 ± 0,38 * #

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$); # - показатель достоверности по отношению к первому исследованию ($p < 0,05$).

ла выделена основная группа (30 человек с АГ I степени риск 0, средний возраст — 19 лет) и контрольная (22 человека — практически здоровые лица, средний возраст — 19,4 года).

Критерии включения пациентов в исследование.

1. Мужчины в возрасте 18-35 лет с артериальной гипертензией I ст. с уровнем систолического артериального давления (САД) от 140 до 159 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) — от 90 до 99 мм рт. ст. (ВОЗ, МОАГ, 1999).

2. Мужчины в возрасте 18-35 лет — клинически здоровые лица (нормотоники с САД < 130 мм рт. ст. и ДАД < 85 мм рт. ст. (ВОЗ, МОАГ, 1999)).

3. В исследование включали только лиц мужского пола, поскольку циклические колебания уровня эстрогенов в течение менструального цикла у женщин приводят к колебаниям регулируемой эндотелием вазодилатации.

В исследование не включали пациентов старше 35 лет; больных с симптоматической гипертензией; онкологическими заболеваниями; с метаболическими и эндокринными нарушениями; болезнями крови; с признаками на момент исследования острых воспалительных и / или обострения хронических заболеваний.

Все пациенты прошли общее клиническое обследование, включающее: ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях; суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием монитора «Кардиотехника — 4000 АД» (фирмы ИНКАРТ, С-Пб, Россия). При анализе СМАД оценивались: усредненные по времени значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД, соответственно) за 3 временных периода: 24 часа, день, ночь; «нагрузка давлением» — по 2 показателям — индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (НИП) для САД и ДАД; выраженность двухфазного ритма АД (суточный индекс (СИ)); эхокардиография, которая осуществлялась в покое и при нагрузке (20 приседаний) с использованием УЗИ сканера «Asucon 128» (США);

велоэргометрия с нагрузкой 75 W на велоэргометре «Геолит» (Москва, Россия) с целью оценки скорости снижения САД и ДАД за 3-х минутный период отдыха после нагрузки.

Изучение функции эндотелия проводилось с помощью доплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про- и антиоксидантной активности крови (АОА) посредством определения содержания МДА и АОА сывотки крови. Больным и группе сравнения осуществлялся забор крови при первом обращении, а также при повторном исследовании в динамике (через год).

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовали доплерометрическое измерение диаметра плечевой артерии (аппарат «Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия) в покое и во время ПРГ и нитроглицерином. Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации проводили ПРГ. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%). Эндотелий-независимую вазодилатацию оценивали путем измерения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина 0,0005 г. (табл. 1).

Оценка сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота проводилась путем определения суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитритов — NO_2^- (в мМ/мл) и нитратов — NO_3^-) в плазме крови с помощью реакции диазотизации сульфоновой кислоты нитритами в кислой среде и затем их соединения с N-I-Ned. С этой целью использовался реактив Грисса, растворенный в 12% уксусной кислоте.

Определение вторичных, стабильных продуктов

Таблица 2

Показатели систем про- и антиоксидантной активности у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля в динамике (через год), ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа n = 30		Пациенты с АГ I степени n = 22	
	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании
АОА (Е/м)	21,2 ± 1,3 *	16,6 ± 1,2 *	20,4 ± 1,0	27,0 ± 1,6
МДА(ммоль/л)	10,1 ± 0,2 *	13,7 ± 0,3 *	8,6 ± 0,1	8,8 ± 0,1
АОА / МДА	2,1	1,2	2,4	3,1

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к контрольной группе (*p < 0,05).

ПОЛ по уровню МДА в сыворотке крови проводилось по реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующей спектрофотометрией.

Антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли по модифицированному методу, основанному на оценке спонтанного хемилюминесцентного ответа.

Результаты исследования обработаны с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

По данным комплексного обследования, включающего суточное мониторирование артериального давления, велоэргометрию, наличие АГ I степени, риск 0, у молодых пациентов определяется повышением САД и ДАД, дневного и ночного индекса времени в диапазоне 25% – 50% и более 50%; изменением циркадного профиля АД – его недостаточным снижением («non – dipper») или чрезмерным ночным снижением АД («over – dipper»), а также отрицательным суточным индексом типа «night – peakers» и увеличением времени для нормализации АД после велоэргометрии с нагрузкой 75 W. Причем, достоверный прирост этих показателей через год после первоначального исследования у пациентов молодого возраста с выявленной артериальной гипертонией подтверждает диагноз и свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания в данной возрастной группе.

Определение эндотелий–зависимой вазодилатации показало, что в покое средний диаметр плечевой артерии у пациентов с АГ I ст., риск 0, составил 4,76 ± 0,4 мм. В группе контроля этот показатель оказался немногим больше (4,89 ± 0,4 мм.) (p<0,05). В фазу реактивной гиперемии (120 сек. после декомпрессии) отмечалось увеличение диаметра плечевой артерии до 5,0 мм у пациентов с гипертонией. А в сравниваемой группе увеличение диаметра было достоверно больше – до 5,49 мм (p<0,05). Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии у больных с АГ I ст., риск 0 составил 5,04 %. Тогда как в контрольной группе прирост диаметра составил 12,26

% (p<0,05), что больше в 2,4 раза по сравнению с группой больных (табл. 1). Это свидетельствует о снижении податливости артерии, обусловленной активацией эндотелия и направленной на синтез эндотелиальных вазоконстрикторов, с одной стороны, и нарушением эндотелий – зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией, с другой.

Оценка эндотелий–независимой вазодилатации в основной и контрольной группах показала, что прирост диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием НГ был практически одинаков в обеих группах и составил 19,7 ± 0,45 и 20,7 ± 0,7, соответственно. Полученные данные свидетельствовали о нормальной сосудорасширяющей реакции на НГ, что подтверждает наличие нарушения именно эндотелий – зависимой вазодилатации.

Определение сывороточного уровня суммарной продукции NO у пациентов в основной и контрольной группах показало, что у лиц с АГ I ст., риск 0, продукция NO была на 7,2% ниже, чем в группе контроля (p<0,05) (рис. 1). При этом, индивидуальные значения этого показателя у обследуемых варьировали от 4,2 – 17,5 мкмоль/л. Снижение продукции NO приводит к нарушению NO-зависимого расслабления артерий, что является одним из механизмов ЭД, приводящей к гипертонии. А факт уменьшения уровня суммарной продукции NO является ранним маркером АГ у молодых.

Эндотелиальная дисфункция неизбежно ведет к накоплению продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия. Этому процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты.

Измерение концентрации МДА (табл. 2) показало, что у больных с АГ I ст., риск 0, она больше, чем у здоровых на 14,9 % (p<0,05). Тогда как АОА практически одинакова в сравниваемых группах (p<0,05) (табл. 2). Возможно, это связано с накоплением продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, воз-

никающим вследствие ЭД. Для оценки баланса антиоксидантной и прооксидантной систем использовалось определение отношения суммарной АОА к МДА. Данный коэффициент составил 2,1 в группе с гипертонией и 2,4 в группе контроля, что свидетельствовало о повышении «напряженности» антиоксидантной системы в группе больных с АГ за счет активации свободно-радикального окисления. При этом соотношение АОА / МДА сдвигалось в сторону прироста прооксидантной активности.

При подсчете коэффициента линейной корреляции между вазодилатацией плечевой артерии, уровнем суммарной продукции NO и показателями систем про- и антиоксидантной активности, была выявлена прямая тесная корреляционная связь (D1-АОА: $r=1,0$; D2-АОА: $r=1,1$; D3-АОА: $r=1,1$; D1-МДА: $r=1,0$; D2-МДА: $r=1,0$; D3-МДА: $r=1,0$; NO-АОА: $r=0,99$; NO-МДА: $r=1,0$) ($p<0,05$).

Через год (табл. 1) диаметр плечевой артерии в покое у пациентов с АГ I ст., риск 0, уменьшился почти на 2 %, в фазу реактивной гиперемии — на 2,5%, что сопровождалось выраженным снижением прироста диаметра плечевой артерии более чем на 18%, по сравнению с первоначальным исследованием. Тогда как в группе контроля достоверных изменений не наблюдалось. Все это свидетельствует о наличии патологической ригидности сосудистой стенки на этапе становления АГ, которая с течением времени прогрессирует.

Оценивая динамику выработки суммарной продукции NO у пациентов с АГ I ст., риск 0, и в группе контроля через год, было выявлено, что тенденция к более низкой выработке NO у лиц с АГ не только сохранилась, но и усугубилась с течением времени. Если при первом исследовании разница между группами составляла 7 %, то через год она стала 35 % ($p<0,05$) (рис. 1). Индивидуальные значения NO в основной группе также были несколько ниже, чем год назад (4,1 — 16,3 мкмоль/л).

При сравнении первоначального уровня продукции NO у больных с АГ I ст., риск 0, и его уровня через год, оказалось, что при повторном исследовании продукция NO уменьшилась на 23,0 %. Тогда как в группе контроля через год продукция NO не только не уменьшилась, но даже увеличилась на 6,0 %. Все это подтверждает факт того, что снижение суммарной продукции NO и нарушение эндотелий — зависимой вазодилатации периферических сосудов представляют собой взаимосвязанные процессы. Недостаток NO, вырабатываемый эндотелием, приводит к стойкой вазоконстрикции и, как следствие, к стабильной гипертонии.

Сравнивая уровни концентрации МДА в основной и контрольной группах через год, мы выявили, что достоверно больше концентрация МДА в группе с

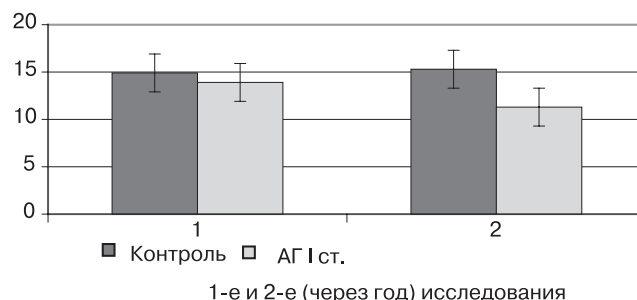


Рис. 1. Динамика продукции оксида азота (мкмоль/л) у пациентов с АГ I степени и в группе контроля (через год).

АГ. При этом прирост показателя составил 20,9 % по сравнению с первым исследованием. Антиоксидантная активность, которая была практически одинакова в сравниваемых группах изначально, при повторном исследовании оказалась на 63,0 % меньше, чем в контрольной группе ($p<0,05$) и на 27,7 % меньше, чем при первом исследовании у молодых людей с АГ I ст., риск 0. В контрольной же группе, напротив, АОА увеличилась в 1,3 раза (табл. 2).

Коэффициент АОА / МДА составил через год 1,2 — в группе лиц с АГ, и 3,1 — в группе контроля, что в 2,6 раз больше, чем у больных. При этом данный коэффициент уменьшился в основной группе (в 1,8 раз) и, напротив, увеличился в контрольной (в 1,3 раза), по сравнению с первоначальным исследованием. Это отражает не только формирующиеся, но и прогрессирующие изменения про- и антиоксидантного баланса у молодых пациентов с АГ, связанные с ростом продуктов ПОЛ и их конечных метаболитов, а также истощением АО системы.

Таким образом, развитие гипертонии у молодых сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия сосудов, чему способствуют снижение продукции оксида азота эндотелием и дисбаланс системы «прооксиданты — антиоксиданты» в сторону первых.

Выводы

1. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с АГ I степени, риск 0, выявило нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из главных факторов развития артериальной гипертонии.

2. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов молодого возраста с АГ I степени, риск 0, сопровождалось снижением продукции оксида азота эндотелием по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о важном вкладе этого показателя в развитие дисфункции эндотелия сосудов.

3. Выраженность дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с АГ I степени, риск 0, молодого возраста находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови, проявившегося в повышении концентрации МДА в сыворотке крови и уменьшении коэффициента АОА / МДА, по сравнению с группой здоровых, в ответ на усиление патологической вазоконстрикции сосудов.

4. Сравнительная оценка дисфункции эндотелия

сосудов у пациентов с АГ I степени в динамике — через год — выявила тенденцию к прогрессированию нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови в виде: уменьшения среднего диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии, уменьшения прироста диаметра плечевой артерии, дальнейшего снижения NO, нарастания концентрации МДА и снижения АОА крови, по сравнению с первоначальным исследованием показателей у данных пациентов.

Литература

1. Александров А. А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертония) // Р. М. Ж.-1997.-Т. 5.-№ 9.-С. 559-565.
2. Бубнов Ю. И., Арабидзе Г. Г., Павлов А. А. Семейная артериальная гипертония // Кардиология.-1997.-№ 1.-С. 4-7.
3. Гогин Е. Е. Изменения артериального русла при гипертонической болезни и стратегия лечения больных // Тер. архив.-1999.-№ 1.-С. 64-67.
4. Леонтьева И. В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертонии у детей и подростков // Рос. вестн. перинатол. и педиат.-2002.-№ 1.-С. 38-45.
5. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертонии у детей и подростков // Вестн. РАМН.-2001.-№ 2.-С. 46-48.
6. Ошепкова Е. В. О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» // Проф-ка заболеваний и укрепление здоровья.-2002.-№ 1.-С. 3-6.
7. Стародубов В. И. Состояние здоровья населения Российской Федерации // Труды VI национального конгресса «Человек и лекарство».-1999.-С. 59-93.
8. Шарандак А. П., Королев А. П., Дворянчикова Ж. Ю. и соавт. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией (близнецовое исследование) // Кардиология.-2002.-№ 2.-С. 34-38.
9. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // Review Cardiovasc. Res.-1999.-43 (3): 572-579.
10. Fennessy F. M. et al. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers // Circulation.-2003.-107: 410-415.
11. Jialal I., Devaraj S. Antioxidants and Atherosclerosis Don't Throw Out Baby With the Bath Water // Circulation.-2003.-107: 926-928.
12. Pollock D. M., Polakowski J. S., Opgenorth T. J. et al. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment // Eur. J. Pharmacol.-1998.-346:1.-43-50.
13. Shahar Lavi MD., Rania Egbarya, MD. et al. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans // Circulation.-2003.-107: 1901-1905.
14. Wattanapitayakul S. K., Weinstein D. M., Holycross B. J. et al. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders // FASEB J. - 2000.-14 (2): 271-278.

Abstract

In 52 male patients (mean age 19,2 years) with Stage I arterial hypertension (risk 0), endothelial function was assessed by Doppler ultrasound of brachial artery at rest, as well as during reactive hyperemia and nitroglycerine tests. Other methods for endothelial function assessment were measuring serum concentration of stable NO metabolites (nitrate, nitrite) — total NO production markers, and investigation of blood pro- and antioxidant activity (malone dialdehyde level, serum antioxidant activity). Compared to control group, impaired endothelium-dependent vasodilatation during reactive hyperemia test and reduced increase in brachial artery diameter were registered. At baseline and one year later, impairment of endothelium-dependent vasodilatation was associated with decreased endothelial NO production. Endothelial dysfunction severity correlated with blood pro- and antioxidant activity dysregulation.

Keywords: Arterial hypertension, endothelial function, NO, pro- and antioxidant activity systems.

Поступила 27/04-2004

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ СИМВАСТАТИНОМ

Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Голиков Б.М.

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2; МСЧ ООО “Биволи”, Курск

Резюме

Назначение симвастатина больным артериальной гипертонией с метаболическим синдромом корригирует дислипотеидемию, синдром пероксидации и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную внутрисосудистую активность тромбоцитов in vivo. Для стабилизации результатов коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления инсулинорезистентности у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом возможно сочетание симвастатина с немедикаментозным лечением.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, симвастатин.

Сочетание инсулинорезистентности (ИР), андрогенного ожирения (АО), артериальной гипертонии (АГ), гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) составляет кластер метаболического синдрома (МС) [8]. Каждая составляющая МС и их сочетание могут способствовать нарушению функции тромбоцитов, ухудшению реологии крови, развитию атеросклероза и тромбоза сосудов. Однако механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с МС и его коррекция изучены недостаточно.

Одним из ведущих факторов патогенеза МС является дислипотеидемия и не исключено, что она является пусковым механизмом в активации функции тромбоцитов. Следовательно, можно ожидать, что нормализация липидного спектра крови может способствовать коррекции внутрисосудистой активности тромбоцитов. В связи с этим, представляется целесообразным применение у больных с МС блокаторов ГМК — КОА редуктазы — статинов [7].

Цель работы: исследовать возможность коррекции нарушений липидного спектра крови и внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с МС симвастатином.

Материал и методы

Под наблюдением находились 19 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, в том числе — 5 мужчин и 14 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). Коррекция АГ у больных производилась ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл и капотен) в общепринятых дозах. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, включающий АГ, НТГ, гиперлипидемию II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составил 21 здоровый че-

ловек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопroteидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом (набором фирмы “Витал Диагностикум”), общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема”, АО, БРНО Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [12], ХС ЛПОНП — по формуле (содержание ТГ/5). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [5]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейским обществом по изучению атеросклероза и Европейскими обществами кардиологов и гипертензии [11, 13, 14]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [2], ТБК-активных продуктов (набором фирмы ООО “Агат-Мед”) и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [1], внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации АГП [2], базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [15], в модификации [6]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум” и фосфолипидов по фосфору [5]. Исследовались активность и время образования тромбопластина [11]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также актив-

Таблица 1

Динамика биохимических показателей плазмы крови больных АГ с МС на фоне лечения симвастатином

Параметры	Симвастатин, n = 19, M±m					Контроль, n = 21, M±m	p
	Исходные значения	4 нед.	p ₁	4 нед. после отмены	p ₁		
ОХС, ммоль/л	6,0±0,009	5,7±0,01	<0,01	6,0±0,01	нд	4,8±0,02	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,004	1,27±0,004	<0,01	1,22±0,01	нд	1,62±0,004	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,77±0,01	3,98±0,01	<0,01	4,27±0,01	нд	2,82±0,02	<0,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51±0,002	0,50±0,002	<0,01	0,52±0,003	нд	0,35±0,003	<0,01
ТГ, ммоль/л	2,58±0,01	2,50±0,01	<0,01	2,59±0,01	нд	1,7±0,01	<0,01
ОЛ, ммоль/л	9,1±0,32	7,9±0,03	<0,01	8,6±0,04	нд	5,7±0,04	<0,01
ОФЛ, ммоль/л	1,50±0,01	1,84±0,02	<0,01	1,49±0,01	нд	3,55±0,02	<0,01
ОХС/ОФЛ плазмы	4,13±0,02	3,24±0,03	<0,01	4,14±0,03	нд	1,35±0,02	<0,01
Коэффициент атерогенности плазмы	3,72±0,01	3,13±0,02	<0,01	3,50±0,03	нд	1,74±0,03	<0,01
АГП плазмы, Д233/1 мл	3,11±0,01	2,86±0,02	<0,01	3,04±0,02	нд	1,44±0,006	<0,01
ТБК плазмы, мкмоль/л	5,05±0,02	4,90±0,02	<0,01	5,08±0,02	нд	3,50±0,03	<0,01
Антиокислительный потенциал плазмы, %	22,7±0,07	24,6±0,11	<0,01	22,9±0,11	нд	32,5±0,13	<0,01

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных, нд – данные недостоверны.

ности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [4]. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева [3]. Морфологическая внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [10]. 19 пациентам назначался симвастатин (в дозе 5 мг. на ночь в течение 1 мес. В конце 4-недельного курса лечения производилась отмена препарата с повторным обследованием пациентов через 1 мес. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

Результаты

Применение симвастатина у больных АГ с МС в течение 1 мес не сопровождалось достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния симвастатина на жировые депо. У больных была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы (табл. 1). Симвастатин способствовал снижению в крови ОЛ – 7,9±0,03 г/л, холестерина и триглицеридов (5,7±0,01 ммоль/л и 2,50±0,01 ммоль/л, соответственно), уменьшению концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП (3,98±0,01 ммоль/л и 0,50±0,002 ммоль/л, соответственно) и повышению содержания ХС ЛПВП и ОФЛ (1,27±0,004 ммоль/л и 1,84±0,02 ммоль/л, соответственно). Отмечалась также положительная динамика градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы, что свидетельствовало об оптимизации липидного обмена.

К исходу 4-недельного курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы (24,6±0,11%) и снижение перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП снизился до 2,86±0,02 Д233 /1 мл. Содержание вторичных продуктов СРО липидов – ТБК-активных соединений также подверглось положительной динамике (4,90±0,02 мкмоль/л).

У больных на фоне лечения выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, снижение уровня ХС в мембранах (0,89±0,001 мкмоль/10⁹ тр.), повышение ОФЛ (0,38±0,001 мкмоль/10⁹ тр.), снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов (2,34±0,008).

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы (r = 0,51, t = 3,40) между уровнем ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов (r = 0,60, t = 3,80).

Симвастатин повышал антиоксидантную активность тромбоцитов больных и активность каталазы (6100,0±30,9 МЕ/10⁹ тр.) и СОД (1170,0±2,6 МЕ/10⁹ тр.), ингибировал активированное внутритромбоцитарное ПОЛ, снижал содержание АГП в тромбоцитах, уменьшал базальный и стимулированный уровни МДА (1,18±0,002 нмоль/10⁹ тр. и 8,20±0,03 нмоль/10⁹ тр., соответственно), а также выделение тромбоцитами МДА (7,02±0,04 нмоль/10⁹ тр.) в результате понижения интенсивности метаболизма арахидоновой кислоты.

У больных отмечалось усиление тромбопластинообразования. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,9±0,009 мин, а его активность – 10,6 с. В группе сравнения аналогичные показатели были равны 2,5±0,007 мин. и 13,0±0,007 с, соответственно. В результате терапии больных симвастатином удалось снизить активность тромбопластина (11,0±0,05 с).

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с МС на фоне лечения симвастатином

Параметры ВАТ	Симвастатин, n = 19, M±m					Контроль, n = 21, M±m	p
	Исходные значения	4 нед.	p ₁	4 нед после отмены	p ₁		
Дискоциты, %	55,0±0,24	62,0±0,24	<0,01	54,0±0,25	нд	84,0±0,10	<0,01
Диско-эхиноциты, %	27,2±0,22	22,8±0,21	<0,01	27,3±0,21	нд	11,4±0,10	<0,01
Сфероциты, %	13,3±0,06	11,1±0,23	<0,01	14,3±0,17	нд	2,4±0,03	<0,01
Сферо-эхиноциты, %	3,4±0,06	2,9±0,06	<0,01	3,2±0,06	нд	1,8±0,04	<0,01
Биполярные формы, %	1,4±0,02	1,1±0,02	<0,01	1,4±0,03	нд	0,4±0,01	<0,01
Сумма активных форм, %	45,0±0,24	38,0±0,24	<0,01	46,0±0,25	нд	16,0±0,10	<0,01
Число тромбоцитов в агрегатах, %	11,4±0,10	9,6±0,07	<0,01	11,5±0,09	нд	6,6±0,03	<0,01
Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	14,0±0,21	10,0±0,24	<0,01	14,0±0,24	нд	3,2±0,01	<0,01
Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	4,0±0,06	3,0±0,06	<0,01	4,0±0,07	нд	0,16±0,002	<0,01

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных, нд – данные недостоверны.

На фоне лечения больных симвастатином отмечалась положительная динамика внутрисосудистой активности тромбоцитов, при этом их количество и ретрактильная функция не изменились. Укороченная длительность кровотока у них в исходном состоянии (80,0±0,30 с, в контроле – 139,0±1,5 с) претерпела положительную динамику и составила через 1 мес 91,0±0,35 с (p<0,01).

Коррекция синтеза холестерина у больных с помощью симвастатина способствовала снижению интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы – до 84,7±0,10% и тромбоксансинтазы – до 77,4±0,21%). В контроле аналогичные показатели составили 67,9±0,13% и 57,4±0,17%, соответственно.

Вероятно, снижение холестеринемии и ХС в мембранах тромбоцитов, а также уменьшение их активности вызывает понижение генерации тромбопластина в сосудистом русле больных и уменьшает активность плазменного гемостаза, нивелируя риск тромбоцических осложнений.

Коррекция симвастатином обмена липидов и тромбоцитарных нарушений у больных способствовала оптимизации внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ) (табл. 2). Так, в частности отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активированных тромбоцитов (38,0±0,24%) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 10,0±0,24%, средних и больших агрегатов – до 3,0±0,06%, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты – 9,6±0,07%. Эти данные свидетельствуют о положительном влия-

нии симвастатина на микроциркуляцию у больных АГ с МС.

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы между содержанием ХС в мембранах тромбоцитов и суммой активных форм тромбоцитов в кровотоке больных (r = 0,72, t = 5,47), уровнем в тромбоцитах базального МДА (r = 0,47, t = 5,21), АГП (r = 0,54, t = 4,92) и тромбоксанообразованием в простой пробе переноса (r = 0,67, t = 6,30) и обратную связь средней силы с активностью в кровяных пластинках каталазы (r = -0,55, t = 4,77) и СОД (r = -0,60, t = 5,12). После проведенного курса лечения симвастатином выявленные корреляционные связи сохранили силу и направленность. Через 4 нед. после отмены симвастатина антропометрические параметры не изменились, а биохимические и гематологические показатели восстанавливались на исходном уровне.

Обсуждение

Симвастатин снижает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, подавляет синтез эндогенного холестерина у больных АГ с МС, однако он не влияет на антропометрические характеристики, т.е. жировые депо. Следовательно, для уменьшения массы тела и коррекции гиперлипидемии назначение симвастатина должно сочетаться с гипокалорийной диетой и физическими нагрузками.

Снижение синтеза холестерина способствует ингибированию СРО в плазме и уменьшению риска тромбоцических осложнений. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается уменьшением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок и ПОЛ в тромбоцитах за счет активации антиоксидантной системы. Ослабление метаболизма фосфолипидов мембран и тромбоксанообразования обусловлено коррекцией симвастатином дислипидемии и уменьшением его включения в тромбоцитарные мембраны. Основным механизмом этого является снижение ак-

тивности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и снижение образования в них тромбоксана, что, вероятно, способствует антитромботическому эффекту симвастатина.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема симвастатина говорит о положительном его влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в плазме и тромбоцитах и снижения жесткости их мембран. Иными словами, симвастатин способен корригировать состояние первичного гемостаза. Снижение тромбопластинообразования и увеличение времени его генерации обусловлено понижением агрегирующей активности тромбоцитов.

Корреляционный анализ выявил тесные взаимосвязи между содержанием ХС в плазме и тромбоцитах. Высокий уровень ХС в кровяных пластинках способствовал усилению ВАТ путем подавления антиоксидантной защиты тромбоцитов, активации в них ПОЛ и тромбоксанообразования. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия симвастатина уменьшение ВАТ достигалось оптимизацией липидного спектра крови. Снижение ВАТ под влиянием симвас-

татаина говорит о целесообразности его применения у больных АГ с МС с целью профилактики тромботических осложнений. Учитывая постепенное угасание положительных эффектов симвастатина на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС после его отмены, терапия статинами должна быть длительной. Для снижения массы тела у данной категории больных симвастатин необходимо сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

Заключение

Назначение симвастатина больным артериальной гипертензией с метаболическим синдромом корригирует дислипидотемию, синдром пероксидации и оптимизирует тромбоцитарный гемостаз. Симвастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo*. Для стабилизации этих результатов применение симвастатина должно быть продолжительным. С целью снижения массы тела и ослабления инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом необходимо сочетать применение симвастатина с немедикаментозными средствами.

Литература

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. — 167 с.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983. - №3. — С.33-36.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999. — 117 с.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями // СПб.: 1992. — 25с.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь" — 1982.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз/ Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1979; 5: 414-417.
7. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий. // Сердце. 2002. — Т.1, №3. — с.113-118.
8. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией/ Тер. архив 1998; 12: 19-23.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. — 1991. - №10. — С.9-13.
10. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика. 1997.- № 2. —с. 23-35.
11. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years //Eur. Heart J. 1998.- Vol. 19.-P. 3-11.
12. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge// Clinical Chem. 1972.- Vol. 18. —P. 499-502.
13. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // European Heart Journal. 1994.- Vol.15.- P. 1300-1331.
14. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults// Arch intern. Med. 1988.-Vol.148.-P. 36-69.
15. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet // J.Lab. Clin. Med.1976.-Vol.88.-№1.- P.167-172.

Abstract

Simvastatin treatment in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) corrects dyslipoproteinaemia, peroxidation syndrome, and optimizes platelet homeostasis. Simvastatin inhibits increased intravascular platelet activity in vivo. For stable correction of metabolism and platelet homeostasis in patients with AH and MS, simvastatin therapy should be long-term. To reduce body weight and insulin resistance in patients with AH and MS, simvastatin could be combined with lifestyle modification.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, simvastatin.

Поступила 5/07-2004

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОЦЕССЕ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра терапии ФУВ, Москва

Резюме

Проведено исследование по изучению динамики активности ренина плазмы, концентрации альдостерона и липидного спектра крови у больных первичным гипотиреозом и артериальной гипертензией на фоне гормонзаместительной терапии в процессе компенсации тиреоидной функции.

Показано, что достоверное повышение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона наблюдалось в фазе компенсации гипотиреоза. Со стороны липидного спектра крови в фазе субкомпенсации достоверно снижались триглицериды при гипотиреозе без гипертонической болезни (ГБ) в анамнезе, общий холестерин и холестерин ЛНП — в фазе компенсации. У больных гипотиреозом с ГБ в анамнезе в фазе компенсации достоверно снижались общий ХС и ТГ, не достигающие, однако нормальных значений.

Ключевые слова: гипотиреоз, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, липидный спектр крови.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений клинических форм тиреоидной дисфункции. Среди возможных патогенетических механизмов поддержания высокого АД у данных больных рассматривается изменение активности ряда прессорных систем организма. Большинство исследователей едины в своем мнении о понижении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных гипотиреозом [2, 13], однако вопросы динамики РААС на фоне проведения гормонзаместительной терапии препаратами Л-тироксина с последующим восстановлением эутиреоза остаются дискуссионными [2, 9, 10].

Поиски взаимосвязи между активностью РААС и тиреоидными гормонами в клинических условиях позволили выявить корреляцию между активностью ренина плазмы и свободным Т3, общим Т3 и ТТГ и низкую корреляцию между активностью ренина плазмы и сывороточным альдостероном [5], однако отсутствует однозначное мнение в отношении взаимосвязи РААС с динамикой АД в процессе компенсации гипотиреоза.

Хорошо известно, что гипотиреоз сопровождается изменениями липидного спектра крови, а дислипидемия, совместно с артериальной гипертензией, является фактором риска развития ИБС [1, 7].

По мнению Arem R. et al. при гипотиреозе увеличенные концентрации общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) снижаются до нормы при эффективной заместительной терапии, о чем также свидетельствуют результаты других исследований [8, 16, 17].

Мнения различных авторов в отношении уровня

ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) при гипотиреозе и после проведения гормонзаместительной терапии являются неоднозначными. В ряде исследований уровень ХС ЛВП не претерпел изменений после компенсации функции щитовидной железы, при этом общий ХС, ХС ЛНП, триглицериды (ТГ) достоверно снизились [6, 8, 13, 15].

В других исследованиях на фоне нормализации функции щитовидной железы у больных с гипотиреозом концентрация ХС ЛВП снижалась [12]. В исследовании Agdeppa D., et al., после компенсации гипотиреоза наблюдалось незначительное повышение исходно сниженного уровня ХС ЛВП [4].

Учитывая неоднозначность результатов проведенных исследований в перечисленных направлениях, целью настоящей работы явилось изучение динамики РААС и липидного спектра крови у больных первичным гипотиреозом и артериальной гипертензией в процессе компенсации тиреоидной функции.

Материалы и методы

Обследовано 98 больных первичным гипотиреозом в возрасте от 53-х до 76-ти лет (16 мужчин и 82 женщины) с артериальной гипертензией. Из них с гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита — 56 (57,14%), с постоперационным — 42 (42,85%) больных. Артериальная гипертензия эндокринного генеза диагностирована у 44 больных (44,89%). При обследовании в стационаре АГ 2-й степени выявлена у 28 (63,6%), АГ 3-й степени — у 16 (36,4%) больных. У 54-х (54,11%) больных до развития симптомов гипотиреоза в анамнезе имела гипертоническая болезнь с увеличением степени повышения АД

Таблица 1

Характер активности ренина плазмы, концентрации альдостерона у больных гипотиреозом с артериальной гипертензией и гипертонической болезнью II стадии ($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, к-во	АГ вследствие гипотиреоза 57,5 $\pm$ 2,91 лет, n= 44	ГБ 59,4 $\pm$ 2,91 года, n=48	p
АРП, нг/мл/час	0,48 $\pm$ 0,19	1,23 $\pm$ 0,17	<0,01
Альдостерон, пг/мл	59,9 $\pm$ 9,44	139,1 $\pm$ 14,1	<0,001
	Гипотиреоз с исх. ГБ 64,3 $\pm$ 3,13 лет, n=54	ГБ 57,63 $\pm$ 2,36 лет, n=48	
АРП, нг/мл/час	0,71 $\pm$ 0,18	1,23 $\pm$ 0,17	<0,02
Альдостерон, пг/мл	96,1 $\pm$ 10,78	139,1 $\pm$ 14,1	<0,01

с появлением симптомов гипотиреоза. При этом АГ 2-й степени выявлена у 20 (37%) больных, АГ 3-й степени — у 34-х (63%) больных.

Контрольную группу составили 48 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии (2, 3 степени), сопоставимые по возрасту и полу.

Исследование активности ренина плазмы (АРП) и концентрации альдостерона проводили радиоиммунным методом. Забор крови производили утром в положении пациента лежа. За норму принимали: активность ренина плазмы крови = 0,2-2,8 нг/мл/час, концентрацию альдостерона = 8-172 пг/мл.

Определение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛВП и ЛНП производили фотометрическим методом на анализаторе FP-900 фирмы «Labsystems» (Финляндия).

За норму принимали следующие значения липидного спектра крови, в соответствии с третьим пересмотром Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, 2003 год: общий ХС < 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (у мужчин) и > 1,2 ммоль/л (у женщин); ТГ < 1,77 ммоль/л.

Выраженность нарушений липидного обмена, согласно Европейским рекомендациям, оценивалась следующим образом: уровень ХС 5,2-6,5 ммоль/л — легкая гиперхолестеринемия, 6,5-7,8 ммоль/л — умеренная гиперхолестеринемия, > 7,8 ммоль/л — выраженная гиперхолестеринемия.

Для характеристики фенотипа ГЛП пользовались классификацией ВОЗ.

Исследование активности ренина плазмы крови, концентрации альдостерона, липидного спектра крови проводилось исходно — при поступлении больных в стационар до назначения гормонзаместительной и гипотензивной терапии, а также в фазе субкомпенсации и компенсации гипотиреоза на фоне ГЗТ препаратами Л-тироксина. С целью коррекции уровня АД, больные получали пролонгированные формы дигидропиридиновых антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом Стьюдента, а также с использованием корреляционного анализа Пирсона.

Результаты исследования

При исходном анализе активности ренина плазмы и концентрации альдостерона у больных гипотиреозом с наличием и отсутствием в анамнезе гипертонической болезни выявлялись сниженные значения активности ренина плазмы и концентрации альдостерона с различной степенью достоверности в сравнении с контрольной группой гипертонической болезни. При этом в обследованных группах больных не наблюдалось достоверных различий в активности ренина плазмы и концентрации альдостерона в зависимости от степени АГ (табл. 1). Абсолютные значения перечисленных показателей не выходили за границы нормы.

В состоянии декомпенсации гипотиреоза выявлялась выраженная положительная корреляция между активностью ренина плазмы и T_4 св., концентрацией альдостерона и T_4 св. ($r=0,95$, $p<0,001$ и $r=0,74$, $p<0,001$, соответственно) и отрицательная корреляция средней силы между активностью ренина плазмы и ТТГ, концентрацией альдостерона и ТТГ ($r=-0,44$, $p<0,01$ и $r=-0,67$, $p<0,001$, соответственно). Данный факт может свидетельствовать о взаимосвязи недостатка тиреоидных гормонов и изменении активности РААС при гипотиреозе. Отрицательная корреляция средней силы наблюдалась между возрастом пациентов и активностью ренина ($r=-0,73$, $p<0,001$).

Далее проводилось исследование активности РААС на фоне ГЗТ Л-тироксина, а также антигипертензивной терапии, по мере компенсации тиреоидной функции в фазе субкомпенсации и компенсации в различных группах, результаты которого представлены в табл. 2.

По результатам исследования выявлено, что достоверное, в сравнении с исходными значениями, повышение активности ренина плазмы и уровня альдостерона наблюдалось в фазе компенсации гипотиреоза, в подгруппе больных с АГ вследствие гипотиреоза и при исходном наличии у больного гипотиреозом в анамнезе гипертонической болезни. В фазе субкомпенсации тиреоидной функции в обеих подгруппах наблюдалась тенденция к повышению данных значений, не достигающая статистической достоверности.

Таблица 2

Сравнительный анализ активности РААС у больных с АГ и гипотиреозом в процессе компенсации тиреоидной функции ($M \pm m$, n)

Показатель	Исходно	Субкомпенсация	Компенсация
АГ вследствие гипотиреоза, ср. возраст – 57,5±2,91 лет, n=44			
АРП, нг/мл/час	0,48±0,19	0,56±0,21	0,87±0,19*
Альдостерон крови, пг/мл	59,9±9,44	78,23±5,22	104,59±6,21*
Гипотиреоз с исходной ГБ, ср. возраст – 64,3±3,13 лет, n=54			
АРП, нг/мл/час	0,71±0,18	0,98±0,16	1,42±0,23*
Альдостерон крови, пг/мл	96,1±10,78	128,58±8,25	145,57±10,26*

Примечание: * $p < 0,02$.

Полученные нами результаты противоположны существующим данным как о независимости уровня ренина и альдостерона от ГЗТ [9], так и о изолированной положительной динамике исходно сниженного альдостерона на фоне ГЗТ при сохраняющейся низкой активности ренина плазмы крови [11]. При этом, по нашим данным, в фазе субкомпенсации гипотиреоза выявлялась слабая положительная корреляция между альдостероном и T_3 общим ($r=0,44$, $p<0,02$), отсутствовавшая в фазе компенсации. В фазе компенсации в обеих подгруппах данные показатели находились в нормальных пределах.

Следует, однако, учесть, что в данной ситуации уровень активности ренина плазмы и альдостерона является следствием влияния двух факторов: компенсации функции щитовидной железы на фоне ГЗТ препаратами Л-тироксина, а также влияния на данные показатели комбинации антигипертензивных препаратов, применяющихся для коррекции АД при гипотиреозе и включающих как ингибиторы АПФ, оказывающие непосредственное влияние на активность данной системы или бета-адреноблокаторы, влияющие опосредованно, через активность симпатно-адреналовой системы.

С учетом сроков проведенных исследований по изучению активности ренина плазмы и уровня альдостерона, которые составили, в среднем, в фазе субкомпенсации 3,7 месяцев от начала ГЗТ и антигипер-

тензивной терапии и, в среднем, 6,4 месяца от начала приема данных препаратов в фазе компенсации гипотиреоза, можно сделать заключение, что преимущественное влияние на активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона оказывает состояние компенсации гипотиреоза, так как, с учетом срока исследования, реакция антигипертензивных препаратов на уровень ренина и альдостерона проявляется уже в фазе субкомпенсации гипотиреоза.

Между РААС и показателями суточного профиля АД в фазе субкомпенсации выявлялась средняя положительная корреляция между активностью ренина плазмы крови и вариабельностью диастолического АД суточного и днем ($r=0,58$, $p<0,01$), отсутствовавшая в фазе компенсации гипотиреоза. Отсутствие подобных изменений в фазе компенсации гипотиреоза при нормализации АД, свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между активностью РААС, тиреоидной системой и гемодинамическими показателями в состоянии эутиреоза.

Далее проводилось изучение изменений липидного спектра крови у больных с АГ вследствие гипотиреоза, а также при наличии в анамнезе ГБ в состоянии субкомпенсации и компенсации функции щитовидной железы, результаты которого представлены в табл. 3. Необходимо отметить, что исходно у больных с гипотиреозом выявлялась умеренная гиперхолестеринемия и смешанный тип гиперлипидемии, что сог-

Таблица 3

Характер изменений липидного спектра крови у больных гипотиреозом и АГ в зависимости от состояния субкомпенсации и компенсации тиреоидной функции ($M \pm m$, n)

Показатель /ср. возраст, к-во	Гипотиреоз	Субкомпенсация	Компенсация
АГ вследствие гипотиреоза, ср. возраст – 57,5±2,91 лет, n=44			
ХС, ммоль/л	6,81±0,40	6,74±0,10	5,81±0,4 *
ЛВП, ммоль/л	1,02±0,16	1,00±0,2	1,31±0,22
ЛНП, ммоль/л	4,43±0,19	4,30±0,16	3,70±0,24 *
ТГ, ммоль/л	2,38±0,27	2,14±0,18 *	1,68±0,13**
Гипотиреоз с исходной ГБ, ср. возраст – 64,3±3,13лет, n=54			
ХС, ммоль/л	6,90±0,22	6,48±0,23	6,01±0,12 *
ЛВП, ммоль/л	0,96±0,12	1,14±0,13	1,21±0,13
ЛНП, ммоль/л	4,65±0,38	4,66±0,14	4,18±0,2
ТГ, ммоль/л	2,75±0,21	2,35±0,32	2,1±0,15 *

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,02$.

ласуется с результатами ранее проведенных исследований [3, 7, 8].

Как видно из представленных результатов в фазе субкомпенсации функции щитовидной железы, в подгруппе больных с артериальной гипертензией вследствие гипотиреоза, в сравнении с исходными данными достоверные изменения липидного спектра крови выявлялись только в снижении ТГ.

При сравнительном анализе данных показателей в состоянии компенсации функции щитовидной железы, выявлялось достоверное снижение уровня общего холестерина и дальнейшее снижение триглицеридов крови, а также уменьшение концентрации ЛНП, намечалась тенденция к повышению концентрации холестерина ЛВП. Однако, нормальных значений достигала только концентрация ТГ, значения общего ХС, ХС ЛНП превышали норму. Факт положительной динамики уровня ХС, ТГ и ЛНП с достоверным снижением в фазе компенсации гипотиреоза подтверждается и другими исследователями [6, 8, 13, 15].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что динамика изменений липидного спектра крови на фоне проводимой заместительной терапии препаратами Л-тироксина является длительным процессом, для суждения об особенностях которого, в зависимости от динамики отдельных показателей, потребовалось дальнейшее наблюдение за больными, результаты которого выявили нормализацию значений общего ХС и ЛНП, в среднем, через 3,2 месяца после достижения стойкой компенсации гипотиреоза. При этом также регистрировался нормальный уровень ХС ЛВП.

На сложность процесса нормализации уровня ХС ЛВП указывалось и в работах других исследователей Agdeppa D., et al. [4].

В подгруппе пациентов с гипотиреозом при наличии в анамнезе ГБ достоверные изменения со стороны липидного спектра крови начинали регистрироваться только в состоянии компенсации тиреоидной функции и проявлялись понижением концентрации общего холестерина и триглицеридов при намечающейся тенденции к повышению холестерина ЛВП и

снижению холестерина ЛНП. При динамическом наблюдении за данной подгруппой больных в фазе стойкой компенсации гипотиреоза, значения указанных показателей продолжали колебаться в пределах достигнутых значений.

Меньшая достоверность динамики общего ХС и ТГ у больных с гипотиреозом при наличии в анамнезе ГБ может косвенно свидетельствовать о более сложном регулировании липидного обмена у больных с гипотиреозом при наличии в анамнезе ГБ и присоединении симптоматического компонента АГ. Для достижения нормальных значений липидного спектра крови у данных больных, по-нашему мнению, требуется проведение специальных мероприятий, направленных на коррекцию липидного спектра крови, что, однако, не входило в задачи настоящего исследования.

В фазе субкомпенсации у больных с АГ вследствие гипотиреоза и при исходном наличии в анамнезе гипертонической болезни выявлялась сильная отрицательная корреляция между концентрацией общего холестерина и T_3 общим: $r=-0,78$, $p < 0,01$, а также между T_4 св. и ЛНП: $r=-0,773$, $p < 0,001$, отсутствовавшая в фазе компенсации. В фазе субкомпенсации гипотиреоза наблюдалась средняя отрицательная корреляция между концентрацией триглицеридов крови и T_3 общим: $r=-0,41$, $p < 0,001$.

Выводы

1. Повышение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона у больных гипотиреозом и АГ, на фоне гормонзаместительной терапии наблюдается в фазе компенсации гипотиреоза.

2. При АГ вследствие гипотиреоза на фоне гормонзаместительной терапии одними из первых реагируют триглицериды. Нормализация уровня общего холестерина и ХС ЛНП отмечается в фазе стойкой компенсации гипотиреоза.

3. При наличии у больных гипотиреозом в анамнезе гипертонической болезни при помощи ГЗТ удается достигнуть достоверного снижения значений липидного спектра, не достигающего, однако, нормы.

Литература

1. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Ленинград. «Медицина», 1983, с. 245.
2. Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф., Дутов А.Д. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при патологии щитовидной железы, основанное на результатах радиоиммунного метода // Тер. Архив. —1987. —№11. —стр. 41-44.
3. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Москва. «Медицина», 1991, с. 511.
4. Agdeppa D., Macaron C., Mallik T., Schnuda N. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease // J. Clin. endocrinol. metabol. —1979. — Vol.49. — №11. p. 726-729.
5. Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Nozarmi K. et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid disease // Horm. Metab. Res. —1997. — №11. —p.580-583.
6. Barbier R., Paffoy J., Venard-Sassolas A., Berthezene F. Variation in high density lipoprotein cholesterol in thyroid gland disease // Diabete Metab. —1980. —Sep; 6(3). —p.213-217.
7. Carantoni M., Vigna G.B., Stucci N. et al. Low levels of HDL cholesterol in hypothyroid patients with cardiovascular diseases // Minerva Endocrinol. —1997. —Vol.22. —p.91-97.
8. Deschamphelire M., Luyckx F.H., Scheen A.J. Thyroid disorders and dyslipidemias // Rev. Med. Liege. —1999. —Vol.54. —№9. —p.746-750.
9. Egart F.M., Atamanova T.M., Nazarov A.N. Aldosterone content and renin activity in the plasma of hypothyroidism patients before and during treatment with preparations // Probl. Endokrinol. —1986. —Vol.32. —№1. —p35-38.
10. Elias A.N., Kyaw T., Valenta L.J., Mashkinpour H. The renin-angiotensin system in hypothyroidism of short duration // Horm. Metab. Res. —1986. —Vol.18. —№5. —p.349-351.
11. Fommei E., Iervasi J. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans.

- // J. Clinic. Endocrinol. Metabol. -2002. —Vol.87. -№5. —p.1996-2000.
12. Frills T., Pedersen L. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment // Clin. Chim. Acta. —1987. —Jan. 30; 162(2). —p.155-163.
13. Huang W.H., Bai Y., Chen B.S. Metabolism of serum lipoprotein in hypothyroidism // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. -1992. —Vol.31. -№11. —p.682-685, 729-730.
14. Klein J., Ojama K. Thyroid disease and cardiovascular system. // Heart and thyroid/Ed. L.E.Braverman, O.Eber, W. Langsteger. —Wien. —1994. —p.16-21.
15. Oribe H. Clinical studies on lipid metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism — evaluation of serum apolipoprotein levels before and after treatment // Nippon Naibunpi Gakki Zasshi. —1989. —Aug. 20; 65(8). —p.781-793.
16. Pazos F., Alveres J.J., Rubies-Prat J. et al. Long-term thyroid replacement Therapy and levels of lipoprotein (a) and other lipoproteins // J. Clin. Endocr. Metab. -1995. —Vol.80. —p.562-566.
17. Roscini A.R., Lupatelli G., Siepi D. et al. Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism. Effects of hormone replacement therapy // Ann. Nutr. Metab. -1999. —Vol.43. -№6. —p.374-379.

Abstract

The study was devoted to dynamics of plasma renin, aldosterone, and lipid profile in patients with primary hypothyrosis and arterial hypertension during hormone replacement therapy and thyroid function compensation.

In the phase of hypothyrosis compensation, a significant increase in plasma renin and aldosterone concentration was registered. In subcompensation phase, triglyceride levels were reduced in hypothyrosis without arterial hypertension (AH) in anamnesis; in compensation phase, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol concentrations were decreased. Among patients with hypothyrosis and AH in anamnesis, total cholesterol and triglyceride levels were reduced in compensation phase, but not normalized.

Keywords: Hypothyrosis, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, blood lipid profile.

Поступила 15/04-2004

КАРДИОХИРУРГИЯ

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Гучуа Э.И.,* Владыцкая О.В., Тедеев А.И.*, Сукоян Г.В.*

НЦ Сердечно-сосудистой хирургии им А.Н.Бакулева РАМН, Москва, *Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий, Тбилиси

Резюме

В исследование включено 74 больных ИБС, средний возраст — 52,4±4,5 лет, стабильной стенокардией напряжения и покоя, артериальной гипертензией II стадии у 56% больных, мультифакальным атеросклерозом в 61% случаев. Показано, что у больных ИБС без существенного снижения сократительной функции левого желудочка с фракцией выброса (ФВ) более 45% активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы — повышается на 87,5, 25 и 34%, соответственно. У больных с ФВ ≥ 35%, наблюдается дополнительное увеличение активности СОД и глутатионпероксидазы на 198 и 33%, соответственно, и некоторое снижение активности каталазы. В группе больных с ФВ менее 35% отмечается псевдонормализация активности СОД и снижение активности как каталазы, так и глутатионпероксидазы, т.е. происходит переход в состояние истощения резервных возможностей системы АОЗ (начальная, обратимая, стадия). При этом снижение содержания α-токоферола наблюдается лишь в группе с ФВ менее 35%. У больных с выраженной дисфункцией левого желудочка (ФВ менее 28%) активность СОД уменьшается на 67%, каталазы — на 90% и глутатионпероксидазы — на 74%. Полученные результаты позволяют предположить, что истощение резервных возможностей системы АОЗ у больных со значительно сниженной сократительной функцией левого желудочка является одним из важнейших факторов повышенного риска осложнений, большей выраженности реперфузионного (окислительного) и операционного стресса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сократительная функция, система антиоксидантной защиты, перекисное окисление липидов.

Данные эпидемиологических и клинических исследований последних 15 лет подтвердили гипотезу о том, что увеличение оксидативного стресса является важнейшим патогенетическим механизмом целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся снижением сократительной функции левого желудочка. Прогрессирование оксидативного стресса с последующим высвобождением активных форм кислорода (АФК) и срыв адаптивных возможностей системы антиоксидантной защиты (АОЗ) играет ведущую роль в патогенезе ИБС, атеросклероза [19-20], артериальной гипертензии [9], гиперхолестеролемии [16, 17]. Увеличение концентрации веществ, свидетельствующих о прогрессировании оксидативного стресса, найдено в плазме, миокарде, перикардиальной жидкости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и взаимосвязано с гемодинамическими нарушениями, ассоциированными с развитием ХСН [7, 8, 12].

К образованию АФК ведут многие метаболические пути, но основным их источником является дыхательная цепь митохондрий, цепь переноса электро-

нов к кислороду, в которой в нормальных условиях с участием кислорода происходит синтез АТФ [6, 11]. И, поскольку скорость утилизации кислорода в сердечной мышце очень высока, миокард наиболее чувствителен к поражению АФК. Более того, высокотоксичные формы АФК образуются при взаимодействии супероксидного аниона ($O_2^{\cdot -}$) с оксидом азота, которые сами по себе играют важную роль в окислении липопротеидов низкой плотности и активации макрофагов [15, 17]. Принципиально важным источником $O_2^{\cdot -}$ как в клетках гладкой мускулатуры, так и в эндотелиальной клетке, при артериальной гипертензии является НАДН/НАДРН-оксидазная система [12, 15]. В нормальном миокарде постоянно образующиеся АФК утилизируются ферментами системы АОЗ или улавливаются «ловушками» свободных радикалов (элементами неферментативного звена АОЗ), тогда как в условиях ишемии и реперфузии снижение активности митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД), содержания тиоловых групп и соотношения восстановленной и окисленной форм глутатиона ведет к гиперпродукции АФК [18]. Существенное снижение тканевого глутатиона, связанное

с длительностью ишемии при реперфузии, наблюдается и у больных после АКШ [17].

Предполагается, что истощение резервных возможностей системы АОЗ миокарда при ишемически-реперфузионных повреждениях обусловлено неспособностью клеток справляться с выбросом свободных радикалов при реперфузии [8, 12, 18]. Несмотря на то, что, отмечаемое рядом авторов, повышение активности СОД и каталазы в ответ на прогрессирование ишемически-реперфузионных повреждений является компенсаторной реакцией, включение СОД и каталазы в кардиоплегический раствор не предотвращает потерю высокоэнергетических фосфатов и глутатиона и не ведет к снижению индекса липидной пероксидации [8]. Оказалось, что в продолжение 1-4 недель после лигирования коронарной артерии в эксперименте, когда гипертрофия и компенсаторные механизмы направлены на поддержание перфузионного давления [9], в отсутствии выраженного снижения сократительной функции, содержание антиоксидантных ферментов и их активность повышается [12, 20]. Однако, при длительном лигировании коронарной артерии (16 недель), в стадии перехода к декомпенсированной ХСН, резкого возрастания конечно-диастолического и снижения конечно-систолического давления в левом желудочке, активность всех антиоксидантных ферментов, а также отношения восстановленного глутатиона к окисленному снижается. Это ведет к присоединению к патогенетическим механизмам ХСН оксидативного поражения, продукции токсических форм липидных пероксидов и прогрессированию снижения сократительной функции [12]. Установлена сильная взаимосвязь между активностью СОД, уровнем малонового диальдегида (МДА, маркера перекисного окисления липидов) и степенью снижения толерантности к нагрузке больных с дисфункцией левого желудочка [8, 12].

Таким образом, АФК оказывают свое поражающее действие через взаимодействие с липидами мембран, белков и нуклеиновых кислот, что ведет к нарушению их структуры и функции [7, 11, 12]. АФК окисляют сульфгидрильные группы белков и обрыв тяжей нуклеиновых кислот [18].

В настоящей работе была поставлена задача изучить взаимосвязь между нарушениями в системах АОЗ, а также перекисного окисления липидов с выраженностью снижения сократительной функции левого желудочка у больных хроническими формами ишемической болезни сердца, перенесших операцию АКШ и/или АКШ в сочетании с реконструкцией левого желудочка.

Материал и методы

В исследование включено 74 больных ИБС в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст — $52,4 \pm 4,5$ лет), (средняя продолжительность заболевания — $5,1 \pm 1,7$

лет). Все больные относились к III-IV функциональному классу (ФК) стенокардии по Канадской классификации кардиологов. Все больные перенесли острый крупноочаговый инфаркт миокарда, в том числе, 55,6 % больных — дважды, 29,4% — трижды. Артериальная гипертензия II стадии наблюдалась у 56% больных, мультифокальный атеросклероз — в 61% случаев, хронический гастрит и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки — в 32%, хронический бронхит и сахарный диабет — в 27% случаев. Клиника недостаточности кровообращения имела у всех больных, при этом у 11 диагностирована фракция выброса (ФВ) более 45%, у 34 — менее 45, но более 35%, у 21 — менее 35 и у 8 — менее 28%. При анализе факторов риска выявлено, что 75% пациентов — курящие, 23% имели отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, у 55% — гиперхолестеринемия. В динамике наблюдения, по специально разработанному протоколу, больные проходили общеклиническое обследование, ЭКГ на аппарате «Sicard 460» (Германия) и эхокардиографическое со стресс-ЭхоКГ (на установке Sonos-2500 «Hewlett-Packard» (США) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/2,7 МГц и S4) с добутамином после предварительной отмены за сутки до исследования антиангинальных препаратов и за двое суток — β -адреноблокаторов (приступы стенокардии в это время купировали нитроглицерином). Состояние коронарного русла оценивали по результатам селективной коронароангиографии по стандартной методике M.Judkins и вентрикулографии. Все больные получали лечение стандартной комбинацией β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), нитратов, антагонистов кальция и сердечных гликозидов, а также мочегонных препаратов. Все больные были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение. В сроки от 3 до 10 дней после включения в исследование всем больным было выполнено аорто- и/или маммокоронарное шунтирование в сочетании с реконструкцией левого желудочка.

Группу практически здоровых добровольцев составили 12 человек в возрасте от 31 до 55 лет без клинических признаков ИБС и дисфункции левого желудочка. Исследование активности Cu, Zn²⁺, СОД (цитозольной формы) определяли по скорости восстановления нитросинего тетразолия в присутствии смеси ксантин/ксантиноксидаза при длине волны 560 нм [5]. Активность глутатионпероксидазы оценивали по уменьшению содержания в образце НАДФ • Н [2, 3], каталазы по методу Корольюк М. А. и соавт. [4]; уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) — по содержанию конечного продукта малонового диальдегида (МДА), определенного в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [11], а содержание α -

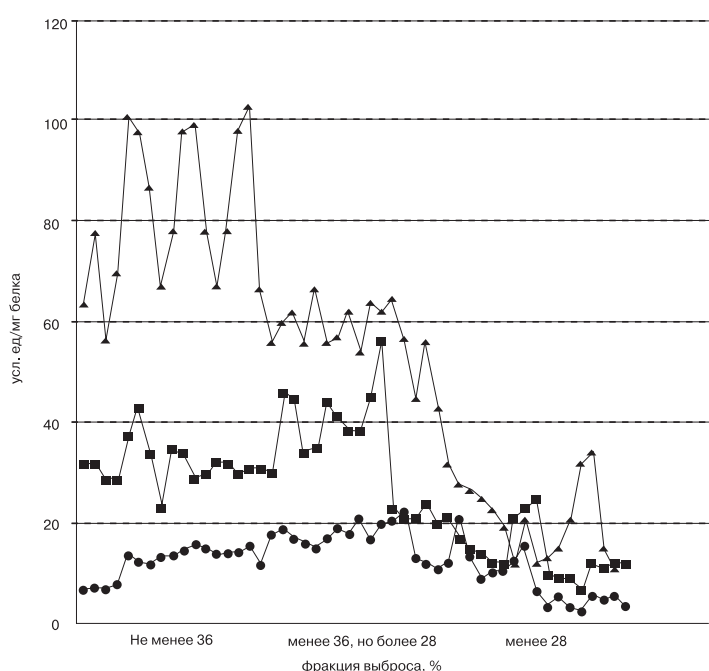


Рис. 1. Динамика изменения активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты: каталазы (треугольник), глутатионпероксидазы (квадрат) и супероксидмутаза (кружок) при различной исходной общей фракции выброса левого желудочка у больных ИБС в период подготовки больных к операции аортокоронарного шунтирования в сочетании с реконструкцией левого желудочка; первая точка — уровень значений у практически здорового человека.

токоферола — как описано в работе [3]. Полученные данные обработаны статистически, с использованием критерия *t* Стьюдента. Расчеты проведены на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ "STAT Soft". Различия принимали как существенные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных хроническими формами ИБС без существенного снижения сократительной и насосной функции левого желудочка (ФВ левого желудочка не менее 45%) на фоне проводимого стандартного лечения активность ферментов антиоксидантной защиты СОД, каталазы и глутатионпероксидазы повышается на 87,5, 25 и 34%, соответственно, по сравнению со значениями у практически здоровых добровольцев (рис. 1). У больных с ФВ левого желудочка (35%-45%) наблюдается увеличение активности СОД и глутатионпероксидазы на 198 и 33%, соответственно, и некоторое снижение активности каталазы, однако активность каталазы остается выше нормальных значений на 21%. В группе больных с ФВ менее 35% отмечается псевдонормализация активности СОД, и снижение активности как каталазы, так и глутатионпероксидазы (рис. 1) — происходит переход к состоянию истощения резервных возможностей системы антиоксидантной защиты (начальная, обратимая,

стадия). Снижение содержания α -токоферола, одного из элементов неферментативного звена АОЗ, наблюдается лишь в группе с ФВ менее 35% — позже, чем в активности ключевых ферментах АОЗ (рис. 2А), и, по-видимому, может рассматриваться в качестве одного из маркеров перехода в трудно обратимую фазу снижения сократительной функции левого желудочка.

У больных с выраженной дисфункцией левого желудочка (ФВ менее 28%) активность СОД уменьшается на 67%, каталазы — на 90% и глутатионпероксидазы — на 74% относительно наблюдаемых у практически здоровых добровольцев. Проведение интенсивной терапии в период подготовки больных данной подгруппы к операции АКШ существенно не повышает ФВ перед операцией и не ведет к повышению активности ферментов АОЗ в послеоперационном периоде. Полученные результаты позволяют предположить, что истощение резервных возможностей системы АОЗ у больных со значительно сниженной сократительной функцией левого желудочка может быть одним из факторов повышенного риска осложнений, большей выраженности реперфузионного (окислительного) и операционного стресса.

Показано, что общая фракция выброса (ФВ) коррелирует с суммарной активностью всех ферментов системы антиоксидантной защиты (СОД+глутатион-пероксидаза+каталаза; $r=0,75$, $p<0,01$), тогда как взаимосвязи ни с одним из перечисленных показателей в отдельности не установлено (коэффициент корреляции — 0,27, 0,09, 0,08, соответственно). Не отмечается и линейной взаимосвязи между конечно-диастолическим и систолическим объемами левого желудочка и общей активностью энзиматического звена системы АОЗ. В основе механизма нарушения утилизации кислорода — фактора, запускающего образование АФК, лежит нарушение транспорта электронов в цепи окислительного фосфорилирования (в частности, в связи с вымыванием из цепи цитохрома С), падения отношения НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН [1]. В результате прогрессирующего окислительного стресса запускаются механизмы нарушения целостности мембран, митохондрий [1], ухудшения гистоморфологического состояния сердечной мышцы, гибели клеток, что в конечном итоге приводит к снижению качества жизни и выживаемости больных [9, 11, 17]. Сопряженные изменения процессов энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты крови, а позднее и ПОЛ, играют важную роль в прогрессировании дисфункции левого желудочка.

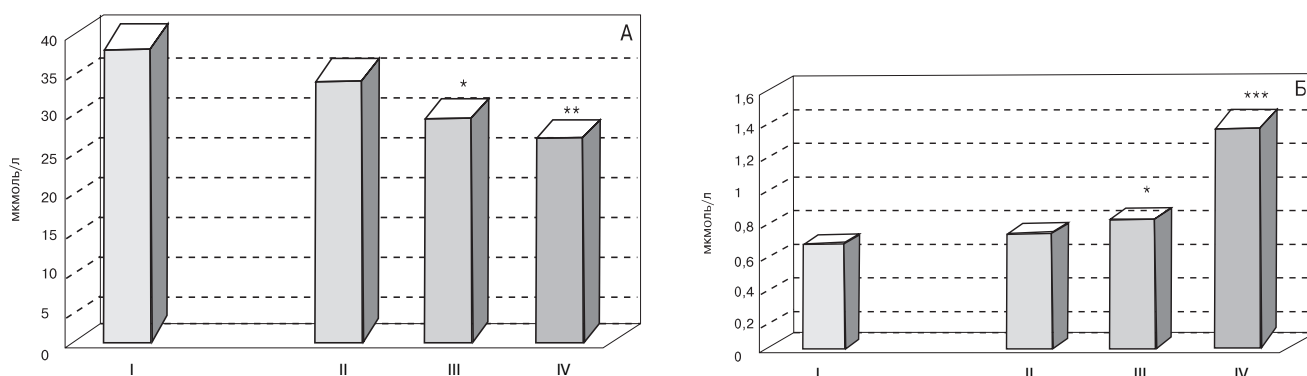


Рис. 2. Динамика содержания α -токоферола (А) и малонового диальдегида (Б) у практически здорового человека (I), у больных ИБС с общей фракцией выброса левого желудочка не менее – 35% - II; менее 35%, но более 28% - III; и менее 28% -IV.

Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, повреждение системы приводит к прогрессированию процесса неконтролируемой интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, к реализации вазоактивного действия липоперекисей, способствующих прогрессированию ИБС. Назначение стандартной терапии после операции АКШ и резекции аневризмы ведет к достоверному снижению ПОЛ лишь на 14-е сутки относительно наблюдаемого до операции, однако интенсивность ПОЛ при этом превышает уровень нормальных значений в 2,1 раза. У пациентов с ФВ менее 35% концентрация МДА в крови значительно более высокая, чем в подгруппе больных с ФВ более 35% (рис. 2Б).

Характерной особенностью ПОЛ является его более быстрый рост в тромбоцитах, по сравнению с эритроцитами и плазмой крови [1], который практически не поддается стабилизации или коррекции.

Таким образом, у больных ИБС с умеренным снижением сократительной функции, когда компенсаторные, адаптационные механизмы активно функционируют, активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы повышаются, а срыв компенсаторных, резервных возможностей энзиматического звена системы антиоксидантной защиты свидетельствует о переходе бессимптомной сердечной недостаточности в манифестированную с прогрессирующей дисфункцией левого желудочка.

Литература

- Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Сигаев И.Ю. и др. Системы энергетического обеспечения, ПОЛ и лизосомальных ферментов при трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда и ее сочетании с аортокоронарным шунтированием // Бюлл.экспер.биол. – 2002 (приложение 2). – С.40-43.
- Кахновер Н.Б., Хмелевский Ю.В. Глутатионовая антиоксидантная система в миокарде и эритроцитах крыс при острых гипоксических поражениях сердца // Укр. биохим. ж. – 1980. – №5. – С.643-646.
- Колисниченко Л.С., Манторова Н.С., Шапиро Л.А., и др. Изменение активности ферментов метаболизма глутатиона при иммобилизационном стрессе и их возможное значение // Бюлл. экспер. биол. – 1984. – №9. – С. 271-272.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.
- Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние пероксидированных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот на активность супероксиддисмутазы // Экспер. клин. мед. – 1978. – №6. – С.7-11.
- Das DK., Engelman RM., Rousou JA., et al. Pathophysiology of superoxide radical as potential mediator of reperfusion injury in pig heart // Basic Res. Cardiol. 1986. – Vol. 81. – P. 155-166.
- Dhalla AK., Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in the transition from hypertrophy to heart failure // J.Am.Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P.506-514.
- Diaz-Velez CR., Garcia-Castineiras S., Mendoza-Ramos E., et al. Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure // Am. Heart J. – 1996. – Vol. 131. – P.146-152.
- Dzau VJ., Gibbons JH. Autocrine-paracrine mechanism of vascular myocytes in hibernation // Am. J. Coll Cardiol. – 1987. – Vol. 60. – P.991-1031.
- Ferrari R., Ceconi C., Cargnoni A., et al. Intracellular effects of myocardial ischemia and reperfusion: role of calcium and oxygen. Eur. Heart J. 1986; 7:3-12.
- Halliwell B. Antioxidants in human disease: A general introduction // Nutr Rev. 1997. – Vol. 55. – P.S44-S52.
- Keith M., Geranmayegan A., Sole MJ., et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P.1352-1356.
- Kirshenbaum LA, Singal PK. Changes in antioxidant enzymes in isolated cardiac myocytes subjected to hypoxia-reoxygenation // Lab. Invest. – 1992. – Vol. 76(6). – P. 796-803.
- Mohazzab-H KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium // Am. J. Physiol. –1994. – Vol. 266. – P. H2568-H2552.
- Nishiyama Y., Ikeda H., Haramaki N., et al. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure // Am. Heart J. – Vol.1998. – Vol. 135. – P.115-120.
- Ohara Y., Peterson TE., Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production // J.Clin Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 2546-2551.
- Rajagopalan S., Kurz S, Munzrl T., et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contributions to alterations of vasomotor tone // J. Clin. Invest. 1996. – Vol. 97. – P. 1916-1923.
- Tritto I, Duilio C, Santono G, et al. A short burst of oxygen radicals

- at reflow induces sustained release of oxidized glutathione from postischemic hearts // Free Rad. Biol. Med. - 1998. - Vol.24. - P.290-297.
19. Wamholtz A., Nickening G., Schultz E., et al. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide production in the early stages of atherosclerosis: Evidence for involvement of the renin-angiotensin system // Circulation. - 1999. - Vol.99. - P.2027-2033.
20. White CR., Brock TA., Chang LY, et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1994. - Vol. 91. - P.1044-1048.

Abstract

The study involved 74 patients with coronary heart disease (CHD) (mean age $52,4 \pm 4,5$ years), with stable effort and exertion angina, Stage II arterial hypertension (in 56% of the participants), and multifocal atherosclerosis in 61% of cases. Among CHD patients without substantial decrease in left ventricular contractility (ejection fraction, $EF > 45\%$), activity of antioxidant enzymes increased: for superoxide dismutase (SOD), katalase, and glutathione peroxidase – by 87,5%, 25%, and 34%, respectively. In patients with $EF \geq 35\%$, SOD and glutathione peroxidase activity increase is also observed (by 198% and 33%, respectively), as well as reduced katalase activity. In participants with $EF < 35\%$, pseudo-normalization of SOD activity and reduction of katalase and glutathione peroxidase activity was observed: antioxidant protection system (AOP) potential was decreased (initial, reversible phase). Reduced alpha-tocopherol level was registered only in individuals with $EF < 35\%$. Severe LV dysfunction ($EF < 28\%$) was associated with AOP activity decrease: by 67% for SOD, by 90% for katalase, and by 74% for glutathione peroxidase. Authors suggest that reduced AOP system reserve in patients with severely impaired LV contractility is one of the most important factors for complication risk, reperfusion (oxidative) and surgery stress.

Keywords: Coronary heart disease, contractility, antioxidant protection system, lipid peroxidation.

Поступила 20/05-2004

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 ГЕНА ЦИТОХРОМА CYP2C9 В ПОПУЛЯЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

Сироткина О.В.¹, Улитина А.С.², Тараскина А.Е.¹, Кадинская М.И.², Вавилова Т.В.²,
Пчелина С.Н.^{1,2}, Шварц Е.И.^{1,2}

Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН¹, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова²

Резюме

*Одним из основных препаратов выбора для проведения терапии непрямыми антикоагулянтами, вышедшим в настоящее время на отечественный фармацевтический рынок, является варфарин. Фармакокинетические свойства данного препарата зависят от структурных полиморфизмов гена цитохрома CYP2C9, метаболизирующего варфарин. В настоящем исследовании мы проанализировали: 1) частоты встречаемости двух аллельных вариантов данного гена; 2) зависимость индивидуальной реакции пациентов на прием варфарина от генотипа CYP2C9. В результате было показано следующее: 1) частоты аллельных вариантов гена CYP2C9 в популяции г. Санкт-Петербурга составляют 82,66% (CYP2C9*1), 11,11% (CYP2C9*2) и 6,32% (CYP2C9*3); 2) носители CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции и требуют достоверно меньшей недельной дозы препарата. На основании полученных результатов мы рекомендуем ввести в клиническую практику определение аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных, которым назначается варфарин.*

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, варфарин, генетические аспекты.

Тромбозы и тромбоэмболии различной этиологии являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения, что заставляет врачей прибегать к их фармакологической профилактике, в том числе — с помощью антикоагулянтов непрямого действия, в частности, варфарина. Отмечается различная чувствительность пациентов к варфарину и серьезные геморрагические осложнения при его передозировке. Индивидуальная чувствительность к варфарину обусловлена, в первую очередь, полиморфизмом цитохрома P450 CYP2C9, являющегося ключевым ферментом в окислении, и клиренсе варфарина [2, 8, 9]. Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух активных (S)- и (R)-энантиомеров. Фармакологическая активность S-варфарина в пять раз выше, чем у R-варфарина. Было показано, что S-варфарин преимущественно конвертируется в печени с помощью цитохрома CYP2C9 в 7-гидрокси-S-варфарин, который и элиминируется из организма [7]. Таким образом, каталитическая активность CYP2C9 является решающим фактором в определении концентрации варфарина в плазме крови.

К настоящему времени в кодирующей части гена CYP2C9 идентифицировано шесть структурных полиморфизмов [11], два из них характерны для белой расы: нуклеотидная замена С/Т в позиции 416 в третьем экзоне гена, что приводит к замене аргинина на цистеин в белковом продукте в позиции 144

(Arg144Cys), и нуклеотидная замена С/А в позиции 1061 в седьмом экзоне гена, что приводит к замене изолейцина на лейцин в 359 позиции белкового продукта (Ile359Leu). Данные аллельные варианты гена получили названия CYP2C9*1 («дикий» аллель), CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu). Каталитические активности фермента, кодируемого аллелями CYP2C9*2 и CYP2C9*3, снижены относительно CYP2C9*1 и составляют 12% и 5%, соответственно [10]. Было показано, что необходимая ежедневная доза варфарина у носителей мутантных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 существенно ниже, чем у лиц с «диким» генотипом [1, 6, 10]. Таким образом, генетические полиморфизмы CYP2C9 детерминируют концентрацию варфарина в плазме и, соответственно, степень гипокоагуляции [7].

Появление на отечественном фармацевтическом рынке варфарина и отсутствие сведений о распределении структурных полиморфизмов гена CYP2C9 и их клиническом значении для российской популяции послужило основанием для настоящего исследования, целью которого явилось определение частот встречаемости наиболее значимых полиморфных вариантов гена CYP2C9 — CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в популяции г. Санкт-Петербурга и выявление зависимости индивидуальной чувствительности к варфарину от наличия вышеуказанных структурных полиморфизмов гена CYP2C9.

Таблица 1
Распределение генотипов CYP2C9 в популяции
г. Санкт-Петербурга

Генотип CYP2C9	Число носителей (n=297)	Частота генотипа, %	
		фактическая*	расчетная
CYP2C9*1/*1	202	68,0	68,3
CYP2C9*1/*2	54	18,2	18,4
CYP2C9*1/*3	33	11,1	10,3
CYP2C9*2/*3	4	1,35	1,4
CYP2C9*2/*2	4	1,35	1,2
CYP2C9*3/*3	0	0	0,4

Примечание: * $\chi^2=1,5$, $df=5$, $p>0,75$ – различия между фактическими и расчетными частотами генотипов статистически незначимы.

Материалы и методы

В исследование были включены 297 человек в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст – 44 ± 2 года), являющиеся жителями г. Санкт-Петербурга, не связанные узлами родства. Из них 186 мужчин были здоровы, 57 мужчин и 54 женщины наблюдались в клиниках СПбГМУ им. И.П.Павлова по поводу тромбозов различной локализации или повышенного риска тромбообразования.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом.

Определения аллельных вариантов гена CYP2C9 проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего рестрикционного анализа, с использованием эндонуклеаз Kpn I, Ava II и Mph I 103 I («Fermentas», Литва) и олигонуклеотидов («Литех», Москва), как было описано ранее [11].

Из обследованных лиц 62 пациента получали варфарин для первичной или вторичной профилактики тромбозов или тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Степень гипокоагуляции оценивали по уровню Международного Нормализованного Отношения (МНО). Использовали тромбопластин с индексами чувствительности 1,1 – 1,2 (Ренам, Москва и Технология-Стандарт, Барнаул). Для оценки фармакокинетики варфарина и индивидуальной чувствительности к препарату использовали два количественных показателя: длительность фазы индукции – сроки достижения терапевтического уровня МНО (количество дней) и недельную дозу варфарина (мг), которая требовалась для поддержания полученного эффекта.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 5.0, для оценки соответствия полученного распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга применяли метод χ^2 , для сравнения средних значений числовых показателей в раз-

личных группах использовали непараметрический метод – U-тест Манн-Уитни. Значение $p<0,05$ принимали за значимый уровень достоверности.

Результаты исследования

Полученное в результате исследования распределение генотипов представлено в табл. 1. Данное распределение генотипов находится в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга: $\chi^2=1,5$, $df=5$, $p>0,75$. Частоты аллелей составили: CYP2C9*1 – 82,66%, CYP2C9*2 – 11,11%, CYP2C9*3 – 6,32%, соответственно. Частота носительства CYP2C9*2 или CYP2C9*3 аллеля достигала 32%. Полученные нами частоты аллельных вариантов гена CYP2C9 в популяции г. Санкт-Петербурга соответствуют таковым в европейских популяциях [12]. Необходимо отметить, что нами не было выявлено ни одного носителя CYP2C9*3 аллеля в гомозиготном состоянии.

Анализ индивидуальной чувствительности к варфарину показал, что носители CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции в период индукции и требуют достоверно меньшей недельной дозы препарата для поддержания терапевтического уровня. Причем, среди обследованных нами больных наибольший вклад в эти различия вносил аллель CYP2C9*3 (табл. 2).

Превышение МНО более 4,5 в период индукции на начальном этапе лечения варфарином было отмечено у семи больных. Еще четверо пациентов очень быстро достигли чрезмерной гипокоагуляции: значения МНО составили 4,65, 4,75, 5,28 и 6,08, соответственно, на первые и вторые сутки терапии. Генетическое исследование этих пациентов выявило носительство CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей в гетерозиготном состоянии. Кроме того, мы отмечали резкие колебания МНО при малейшем изменении дозы варфарина у большинства носителей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей.

Обсуждение

Функционально-значимые полиморфизмы CYP2C9, обуславливающие снижение его ферментативной активности, являются причиной развития побочных реакций для тех лекарств, которые метаболизируются данным ферментом. Это наглядно проиллюстрировано на примере варфарина: передозировка препарата приводит к серьезным геморагическим осложнениям, причем риск кровотечения при долгосрочной терапии варфарином выше именно у носителей мутантных аллелей [2]. Таким образом, лечение непрямыми антикоагулянтами требует решения двух задач: во-первых, подбор терапевтической дозы препарата при максимально коротком времени индукции без эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и, тем более, кровотечения и,

Таблица 2

Зависимость индивидуальной реакции больных к варфарину от наличия аллельных вариантов гена CYP2C9

Генотип CYP2C9	Число носителей (n=62)	Длительность фазы индукции, дни	Недельная доза варфарина, мг
CYP2C9*1/*1	46	5,40±0,45*	43,65±2,17**
CYP2C9*1/*2	10	4,22±0,64	31,87±2,27
CYP2C9*1/*3	5	2,75±1,03	22,75±3,50
CYP2C9*2/*3	1	2	17,5

Примечание: * - $p=0,038$ – CYP2C9*1/*1 против остальных генотипов; $p=0,32$ – CYP2C9*1/*1 против CYP2C9*1/*2; $p=0,057$ – CYP2C9*1/*1 против CYP2C9*1/*3; ** - $p<0,0001$ – CYP2C9*1/*1 против остальных генотипов.

во-вторых, поддержание постоянного оптимального уровня гипокоагуляции. Это обуславливает необходимость постоянного мониторинга МНО. Результаты нашего исследования показывают, что внедрение в клиническую практику генетического типирования аллельных вариантов гена CYP2C9 может служить важным дополнением к рутинным коагулометрическим измерениям при терапии варфарином. Выявленная в настоящей работе зависимость индивидуальной реакции больных на прием варфарина от генотипов CYP2C9 согласуется с литературными данными. Так, начальная доза варфарина для индивидуумов с аллельными вариантами *2 и *3 должна быть в пределах 1-1,5 мг по сравнению с обычно используемой 5-10 мг [5]. Аналогичные выводы были сделаны и в другом исследовании [8], где под наблюдением находились 153 человека, получавших варфарин в течение 11 месяцев. Данная исследуемая группа включала представителей черной и белой расы (22% и 78%, соответственно). Прежде всего, были выявлены существенные различия в частотах встречаемости полиморфных аллелей гена CYP2C9 между двумя этническими группами – 15,2% и 39,2%, соответственно. Средняя недельная доза варфарина для лиц с аллельными вариантами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 была существенно ниже, чем для остальной группы – $30,6 \pm 2,5$ мг, по сравнению с $40,1 \pm 1,7$ мг ($p=0,002$). Нестабильность МНО у пациентов – носителей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей – показана не только в нашем исследовании, но и у других авторов [2], которые проводили мониторинг МНО в группе 185 больных, получавших варфарин в течение 10 лет. Из них 58 человек (31,4%) были носителями как минимум одного из полиморфных аллелей CYP2C9. У них статистически достоверно чаще встречались случаи повышения величин МНО, им требовалось больше времени для стабилизации величин МНО с момента старта терапии варфарином, и достоверно чаще случались кро-

вотечения. Все авторы приходят к выводу о высокой значимости типирования аллельных вариантов гена CYP2C9 перед началом терапии варфарином, что согласуется с нашим заключением. При обсуждении результатов нашей работы нельзя не остановиться на следующей проблеме. Цитохром CYP2C9, помимо варфарина, метаболизирует целый ряд лекарственных препаратов самого различного спектра действия – от нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен, диклофенак, пироксикам) – до противоэпилептических (фенитоин) [7, 3]. Уже существуют данные о потенцировании действия одного лекарственного препарата при одновременном приеме другого, также являющегося субстратом для CYP2C9 [4]. Следовательно, определение аллельных вариантов гена CYP2C9 становится особенно актуальным при полимедикации, когда больной вынужден принимать несколько лекарственных препаратов.

Выводы

1. Частоты аллельных вариантов гена CYP2C9 в популяции г. Санкт-Петербурга составляют 82,66% (CYP2C9*1), 11,11% (CYP2C9*2) и 6,32% (CYP2C9*3) и соответствуют таковым в европейских популяциях.
2. Носители CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции при терапии варфарином и требуют достоверно меньшей недельной дозы варфарина.
3. Учитывая высокую частоту носительства CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей в популяции – 32%, а также зависимость индивидуальной чувствительности пациентов к варфарину от генотипа CYP2C9, необходимо рекомендовать внедрение в широкую клиническую практику генотипирование пациентов на аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 до начала терапии варфарином для оптимизации сроков подбора требуемой дозы препарата и избежания геморрагических осложнений.

Авторы выражают глубокую благодарность коллективу лаборатории генной инженерии и иммуногенетики Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва) за помощь в проведении настоящего исследования.

Литература

1. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J.L., Daly A.K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications // Lancet. - 1999. - V. 353. P. 717-719.
2. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy // JAMA. - 2002. - V. 287. P. 1690-1698.
3. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data // Pharmacogenetics. - 2002. - V. 12. P. 251-263.
4. Lim V., Pande I. Leflunomide can potentiate the anticoagulant effect of warfarine. // BMJ. - 2002. - V. 325. - P. 1333-1334.
5. Mannucci P.M. Genetic control of anticoagulation // Lancet. - 1999. - V. 353. - P. 688-689.
6. Margaglione M., Colazzo D., D'Andrea G. et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin // Thromb. Haemost. - 2000. - V. 84. - P. 775-778.
7. Miners J.O., Birkett D.J. Cytochrome P450 2C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1998. - V. 45. - P. 525-536.
8. Tabrizi A.R., Zehnbaue B.A., Borecki I.B. et al. The frequency and effects of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms in patients receiving warfarin // J. Am. Coll. Surg. - 2002. - V. 194. - P. 267-273.
9. Tassies D., Freire C., Puaan J., Maragall S. Et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation // Haematologica. - 2002. - V. 87. - P. 1185-1191.
10. Taube J., Halsell D., Baglin T. Influence of cytochrom P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment // Blood. - 2000. - V. 96. - P. 1816-1819.
11. Yasar U., Eliasson E., Dahl M.-L. et al. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1999. - V. 254. - P. 628-631.
12. Young-Ran Yoon, Ji-Hong Shon, Moon-Kyung Kim et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2001. - V. 51. - P. 277-280.

Abstract

*One of the leading anticoagulants in Russia is warfarin. Its pharmacokinetics is determined by structural polymorphisms of CYP2C9 cytochrome gene, metabolizing warfarin. In the present study, the authors analyzed: 1) prevalence of two allele variants of this gene; 2) patients' individual reaction to warfarin, according to their CYP2C9 genotype. It was demonstrated that: 1) prevalence of CYP2C9 gene allele variants in St. Petersburg population was 82,66% (CYP2C9*1), 11,11% (CYP2C9*2), and 6,32% (CYP2C9*3); 2) individuals with CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles reached therapeutic hypocoagulation faster, and required significantly lower weekly doses of the medication. Routine identification of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles is recommended to all patients administered warfarin.*

Keywords: Anticoagulant therapy, warfarin, genetic aspects.

Поступила 20/12-2003

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАГРУЗОЧНОЙ ДОБУТАМИНОВОЙ ПРОБЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИЛАТАЦИОННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Гуревич М. А., Гордиенко Б. В.

Московский областной научно-исследовательский институт; факультет усовершенствования врачей — кафедра терапии, I терапевтическое отделение

Реферат

В работе, на основании обследования 81 пациента с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и ишемической кардиомиопатией (ИКМП), были выявлены дифференциально-диагностические признаки, позволяющие различить эти группы заболеваний. Среди обследованных больных I группу составили 45 пациентов с ДКМП (43 мужчины и 2 женщины), средний возраст в этой группе составил $37,0 \pm 2,2$ лет. II группу составили 36 больных ИБС. Средний возраст в этой группе составил $59,3 \pm 2,3$ лет. Кроме анализа анамнеза заболевания, клинических данных, особенностей осложнений, использовали инструментальные методы обследования — ЭКГ, холтеровское мониторирование, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). В диагностически трудных случаях больным проводили эндомиокардиальную биопсию, исследовали показатели центральной гемодинамики, проводили коронарографию. У ряда больных выполнена сцинтиграфия миокарда с Тl 201. У 52 больных определяли индекс сократимости левого желудочка (ИС ЛЖ). 36 пациентам выполнена фармакологическая стресс-ЭхоКГ с нагрузкой добутамином в дозе 5–35 мкг/кг/мин с оценкой ИС ЛЖ до и после проведения нагрузочной пробы. При ДКМП отмечалось более выраженное снижение глобальной и сегментарной сократимости миокарда, преобладание линейных размеров правого желудочка (ПЖ), меньшие линейные размеры аорты. Отмечалась достоверная противоположная направленность ИС ЛЖ при нагрузочной добутаминовой пробе у пациентов ДКМП и ИКМП.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, фармакологическая стресс-ЭхоКГ с нагрузкой добутамином, индекс сократимости левого желудочка.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, которое приводит к высокой летальности, тяжелой сердечной недостаточности (СН) как при болевых, так и безболевых формах.

Среди некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ) существенное значение имеют кардиомиопатии (КМП) и, в частности, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Углубленный анализ с использованием во всех случаях эндомиокардиальной биопсии и в части случаев — коронарографии (критерии ВОЗ, 1980) проведен Gold M. et al. [7] По его данным, заболеваемость ДКМП составляет 6 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 36,5 на 100 тыс.

Проспективное клинико-патологоанатомическое исследование, проведенное Rakar S. et al., позволило оценить заболеваемость в 6,95 случаев на 100 тыс. населения в год [8].

О высокой летальности больных ДКМП сообщается многими исследователями. По данным Gillum R. F., в США от ДКМП ежегодно погибает более 9 тысяч человек [6].

В России систематизированные данные по эпидемиологии ДКМП практически отсутствуют. Нес-

колько завышенные показатели (без учета критериев ВОЗ) по патолого-анатомическим материалам г. Евпатории приводит В. Д. Розенберг — 40 случаев ДКМП на 5000 секционных исследований [3].

В условиях клинической практики нередко возникает проблема проведения дифференциального диагноза между ДКМП и ИБС. Такие признаки, как болевой синдром в грудной клетке, кардиомегалия, нарушения глобальной и сегментарной сократимости, крупноочаговые рубцовые изменения в миокарде, по данным ЭКГ, прогрессирующая СН нередко встречается как при ДКМП, так и у больных ИБС, особенно при варианте “ишемической кардиомиопатии”.

Под термином “ишемическая кардиомиопатия” (ИКМП) следует, по-видимому, понимать распространенный атеросклероз магистральных артерий с преимущественным поражением дистальных ветвей коронарного русла с соответствующим “коронарным анамнезом”, возможным перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), кардиомегалией и значительным нарушением глобальной сократимости миокарда. Следует заметить, что имеются как сторонники, так и противники употребления данного термина.

Материал и методы

С целью выявления дифференциально-диагностических признаков у больных с кардиомегалией в исследование был включен 81 пациент.

Среди обследованных больных I группу составили 45 пациентов ДКМП. Средний возраст больных ДКМП (43 мужчины и 2 женщины) составил $37,0 \pm 2,2$ лет; средний возраст мужчин — также $37,2 \pm 2,2$ лет; женщины были в возрасте 21 и 50 лет. Вторую группу составили 36 больных ИБС. Средний возраст в этой группе (33 мужчины и 3 женщины) составил $59,3 \pm 2,3$ лет у женщин — $59,3 \pm 2,3$ лет, у мужчин — $51,7 \pm 2$ года.

Аналізу подвергнуты анамнез заболевания, клиническая симптоматика, особенности начала заболевания, сроки начала заболевания и развития сердечной недостаточности (СН), ее функциональный класс (ФК) на момент включения в исследование, особенности осложнений.

Использовались следующие методики: ЭКГ, холтеровское мониторирование, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). В диагностически трудных случаях проводили эндокардиальную биопсию, исследовали показатели центральной гемодинамики, проводили коронарографию. У ряда больных выполнена сцинтиграфия миокарда с Т 201.

Показатели внутрисердечной гемодинамики и линейные параметры в группах больных ДКМП и ИКМП определялись при ЭхоКГ-исследовании. Оценивались следующие параметры ЭхоКГ: линейные размеры аорты (АО), правого желудочка (ПЖ), левого предсердия (ЛП), толщина миокарда задней стенки левого желудочка (ТМ ЛЖ), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ (КСР, КДР), конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ (ИКСО, ИКДО), индексы конечных объемов — отношение конечных объемов к поверхности тела (ИКСО, ИКДО), фракция выброса (ФВ). Индекс сократимости ЛЖ (ИС ЛЖ) определены у 52 пациентов ДКМП и ИКМП, среди которых было 5 женщин и 47 мужчин. По данным ЭхоКГ также рассчитывалось легочно-капиллярное давление (левопредсердное давление) по предложенной нами формуле [1].

Фармакологическая стресс-ЭхоКГ с нагрузкой добутином в дозе 5–35 мкг/кг/мин выполнена у 36 пациентов (у 5 женщин и 31 мужчины). Инфузию добутина (“DOBUJECT” фирмы LEIRAS, Финляндия) проводили в положении пациента лежа с возрастающей скоростью от 5 до 35 мкг/кг/мин, начиная с минимальной скорости 5 мкг/кг/мин. Скорость инфузии увеличивалась каждые 5–10 мин. Во время инфузии препарата оценивали число сердечных сокращений и уровень артериального давления. Средняя скорость инфузии добутина составляла $27,2 \pm 5$ мкг/кг/мин.

Нарушения регионарной сократимости оценивались визуально по изображению на экране дисплея эхокардиографа, получаемого из парастеральной позиции по длинной, короткой оси и верхушке. Двухкамерные изображения сердца по унифицированной схеме делились на 16 сегментов. Сократимость каждого из сегментов оценивали в баллах: 1 балл — нормальная сократимость (экскурсия более 5 мм), 2 балла — умеренный гипокинез (экскурсия от 5 до 2 мм), выраженный гипокинез или акинез — 3 балла (экскурсия менее 2 мм), и дискинезия — 4 балла (пародоксальная пульсация в систолу). Одновременно изображение записывалось на регистраторе.

Суммарные нарушения сегментарной сократимости оценивались с помощью индекса сократимости ЛЖ (ИС ЛЖ), который рассчитывался как частное от деления суммы значений регионарной сократимости в 16 сегментах на их количество.

Критерии развития локальных нарушений сократимости в виде снижения амплитуды движения стенок или улучшения регионарной сократимости в виде увеличения амплитуды движения стенок на фоне максимальной скорости инфузии добутина являлись показанием к прекращению пробы.

Проведение пробы прекращалось также при достижении заданной частоты сердечных сокращений (отрицательная проба), либо при появлении депрессии сегмента ST на ЭКГ или приступа стенокардии.

Результаты исследования обрабатывали с помощью электронных таблиц Excel 5.

Достоверность различий определяли по критерию t-Стьюдента. Данные представлены в виде средних значений и ошибки средней величины ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Дифференциальные различия между ДКМП и ИКМП, осложненной развитием кардиомегалии, могут наблюдаться уже на этапе анализа анамнестических данных. Так, при ДКМП дебют заболевания часто проявлялся “беспричинной” СН (в 76% случаев), в 24% наблюдений ДКМП диагностировалась после перенесенной респираторной вирусной инфекции или пневмонии.

В случаях ИБС заболеванию обычно предшествовали “коронарный анамнез” с наличием синдрома стенокардии или перенесенного ИМ на фоне имеющихся факторов риска ИБС — отягощенной наследственности по ИБС, артериальной гипертензии (АГ), наличию гиперлипидемии, избыточной массы тела, сниженной толерантности к глюкозе.

Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных, по данным ЭхоКГ, представлено в табл. 1.

У пациентов ДКМП, по мере нарастания СН, отмечалось прогрессирующее увеличение размеров полости ЛЖ. Увеличение размеров ЛЖ при этом сопро-

вождалось незначительным увеличением толщины стенок миокарда, отсутствием гипертрофии.

С нарастанием СН отмечалось также изменение геометрии миокарда от эллипсоидной к сферической в обеих группах больных.

При ДКМП увеличение индекса сферичности было выражено более значительно, преобладали процессы дилатации полости ЛЖ над гипертрофией, причем этот процесс наблюдался при ДКМП уже на более ранних стадиях СН II-III ФК.

Сравнительное изучение структурно-функциональной взаимосвязи размеров правого и левого желудочков у больных ДКМП и ИКМП показало существенно большую дилатацию ПЖ у пациентов ДКМП. Эти данные позволяют говорить о преобладающем нарастании СН по большому кругу кровообращения у больных ДКМП.

Анализ ЭКГ при холтеровском мониторинге показал, что фибрилляция предсердий чаще наблюдалась у больных ИКМП (в 42% случаев), чем у больных ДКМП (29% случаев). Патологический зубец Q, по данным ЭКГ-исследований, наблюдался у 40% больных ИКМП и у 24% больных ДКМП.

Регистрация поздних потенциалов миокарда при ДКМП также ассоциировалась с достоверным снижением сократительной способности миокарда. Поздние потенциалы при ДКМП чаще выявлялись при регистрации патологического зубца Q, регресса зубцов R, СН III-IV ФК., желудочковых аритмий высоких градаций [2].

Морфология миокарда у пациентов с ДКМП и с регистрацией поздних потенциалов, по данным эндомиокардиальной биопсии, характеризовалась выраженным интерстициальным фиброзом, полиморфизмом ядер, глыбчатым расположением хроматина, нарушением ориентации кардиомиоцитов, наличием единичных лимфоидных клеток, частым отсутствием повреждения эндотелия сосудов.

Степень прироста ФВ более выражена при ИКМП, чем у больных ДКМП, при которой она была незначительной (преобладание дилатации над гипертрофией), является прогностически неблагоприятным механизмом ремоделирования ЛЖ при ДКМП.

Существенная дилатация ПЖ при ДКМП способствует более раннему прогрессированию СН по большому кругу кровообращения с меньшей выраженностью симптомов левожелудочковой недостаточности.

Диагностическая ценность нагрузочной эхокардиографии с добутином для выявления скрытой ишемии миокарда и исследования локальной сократимости в высоких дозах 25-35 мкг/кг/мин составляет около 88%.

Обоснованием использования фармакологической нагрузки при ЭхоКГ-исследовании для диффе-

Таблица 1
Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных по данным ЭхоКГ ($M \pm m$)

Группы больных	ДКМП (n=24)	ИКМП (n=28)
Показатели ЭхоКГ	Результаты исследования	Результаты исследования
ЛКД, мм рт.ст.	15,9 ± 0,70	14,9 ± 0,40
КСР ЛЖ, см	6,3 ± 0,26 *	5,0 ± 0,18
КДР ЛЖ, см	7,6 ± 0,20 *	6,3 ± 0,14
ЛП, см	4,3 ± 0,17 *	3,8 ± 0,10
ПЖ, см	3,4 ± 0,10 *	3,0 ± 0,10
АО, см	2,9 ± 0,07 *	3,4 ± 0,07
ТМ ЛЖ, см	1,03 ± 0,03	1,07 ± 0,03
ММЛЖ, г	223,7 ± 9,40	199,8 ± 8,90
КДО/ММЛЖ	1,36 ± 0,08 *	1,03 ± 0,05
ИКСО, мл/кв.м	109,3 ± 9,30 *	63,0 ± 5,20
ИКДО, мл/кв.м	163,3 ± 10,7 *	105,7 ± 6,50
ФВ (%)	34,5 ± 2,70 *	43,3 ± 2,60
ИСЛЖ	1,23 ± 0,04 *	1,80 ± 0,07

Примечание: * – $p < 0,05$ между группами.

ренциации ИКМП и ДКМП является стимуляция добутином бета-1-адренорецепторов сердца, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде, и, соответственно, к возникновению регионарной дисфункции у больных ИБС.

В основе предположения об использовании добутина при ДКМП лежит также возможность увеличить глобальную и сегментарную сократимость за счет его положительного инотропного эффекта.

В табл. 2 представлены результаты проведения нагрузочной добутиновой пробы у больных ДКМП и ИБС.

При анализе параметров внутрисердечной гемодинамики, по данным эхокардиографических исследований, обращало внимание, что линейный размер аорты у больных ИКМП был больше (3,6 ± 0,1 см), чем в группе ДКМП (2,9 ± 0,09 см). Также

Таблица 2
Функциональное состояние миокарда по данным ЭхоКГ у больных ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией при нагрузке добутином ($M \pm m$)

Оцениваемые показатели	ИБС (n = 18)	ДКМП (n = 18)		
АО, см	3,6 ± 0,1*	2,9 ± 0,09		
ПЖ, см	3,2 ± 0,2*	3,8 ± 0,1		
ТМ ЛЖ, см	1,27 ± 0,02*	1,08 ± 0,04		
ИКСО, мл/м	92,6 ± 66,0*	126,3 ± 7,7		
ИКДО, мл/м	142,0 ± 9,4*	182,7 ± 9,0		
	До пробы	После пробы	До пробы	После пробы
ИСЛЖ	1.19±0.08	1.48±0.09*	1.29±0.06	1.09±0.03*

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверно внутри группы.

Таблица 3

Дифференциально-диагностические признаки дилатационной и ишемической кардиомиопатии

Метод исследования	ДКМП	ИКМП		ДКМП	ИКМП
Анамнез	СН в дебюте заболевания (42%), развитие кардио-мегалии и СН без видимой причины (76%) или после респираторно-вирусной инфекции, или пневмонии (24%). Преобладает би-вентрикулярная сердечная недостаточность в дебюте заболевания.	“Коронарный анамнез” с наличием стенокардии или перенесенного ИМ. Наличие факторов риска коронарной болезни сердца, отягощенная наследственность – АГ, гиперлипидемия. Последовательность формирования левожелудочковой, а затем право-желудочковой сердечной недостаточности.		(ПЖ)– желудочковый индекс (отношение передне-заднего размера ПЖ к КДР ЛЖ), превышает 0,45-0,5. Значительное снижение глобальной сократимости миокарда. Прогрессирующее ремоделирование миокарда (увеличение всех полостей сердца), по мере прогрессирования л/ж-и, СН, отсутствие или незначительная гипертрофия миокарда. Увеличение индекса сферичности – отношение длинной оси ЛЖ к КДР ЛЖ до 0,70, что свидетельствует об изменении формы ЛЖ от эллипсоидной до сферической.	вый индекс составляет < 45. Снижение глобальной сократимости миокарда.
Физикальное обследование	Выраженная СН III-IV ФК, нарушения ритма и проводимости, наличие протодиастолического ритма галопа, эпизоды тромбоэмболии, шум митральной или трикуспидальной недостаточности.	Меньшая выраженность СН II-IV ФК, частоты возникновения протодиастолического ритма галопа, митрально-трикуспидальной регургитации. Отсутствие различий в частоте тромбоэмболических осложнений.		Отсутствие увеличения или даже снижения ФВ на фоне активной терапии СН ввиду выраженной дилатации камер сердца при отсутствии гипертрофии миокарда. Дальнейшее увеличение камер сердца и уменьшение толщины стенок (ЗСЛЖ, МЖП), ведущее к увеличению показателя КДО/ММЛЖ.	Ремоделирование миокарда по мере нарастания СН. Наличие гипертрофии миокарда. Увеличение индекса сферичности миокарда, превышающего 0,60. Преобладание левожелудочковой СН.
ЭКГ	Дилатация и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия, изменения ST-T и очаговоподобные изменения комплекса QRS, желудочковые аритмии на фоне синусового ритма и постоянная форма фибрилляции предсердий (29%), блокада левой ножки пучка Гиса.	Гипертрофия ЛЖ, изменения ST-T, прямые признаки перенесенных крупноочаговых и мелкоочаговых поражений миокарда, желудочковые аритмии на фоне синусового ритма. Значительная частота возникновения фибрилляции предсердий.		Отсутствие увеличения или даже снижения ФВ на фоне активной терапии СН ввиду выраженной дилатации камер сердца при отсутствии гипертрофии миокарда. Дальнейшее увеличение камер сердца и уменьшение толщины стенок (ЗСЛЖ, МЖП), ведущее к увеличению показателя КДО/ММЛЖ.	На фоне лечения возможное увеличение сократительной способности миокарда с увеличением ФВ и уменьшением степени дилатации камер, с возможным увеличением толщины стенок миокарда, приводящее к уменьшению КДО/ММЛЖ.
Рентгенологические данные	Кардиомегалия (кардиоторакальный индекс (КТИ) > 0.55), шаровидная форма сердца в сочетании с венозным застоем в малом круге кровообращения.	Менее выраженная степень кардиомегалии (КТИ < 0.55) с признаками венозного застоя в малом круге кровообращения.	Коронарография	Отсутствие коронарных стенозов, нередко наличие дилатации коронарных артерий.	Наличие окклюзионных изменений в магистральных и эндокардиальных коронарных сосудах. Выраженное развитие коллатералей (гиперваскуляризация миокарда).
ЭхоКГ	Дилатация желудочков сердца, преимущественно левого: КДР > 6,5 – 7,0 см, КДО > 158 мл., КСО > 112 мл, ФВ < 30%, признаки диффузной гипокинезии.	Умеренная дилатация желудочков: КДР < 6,5 см, КДР-138 мл, КСО-86 мл, ФВ > 35%, признаки диффузной гипокинезии и нарушенной сегментарной сократимости.	Субэндомиокардиальная биопсия	Дистрофические изменения кардиомиоцитов, вплоть до некроза, интерстициальный фиброз, заместительный склероз, иногда небольшие лимфо-гистиоцитарные инфильтраты.	
	Выраженная систолическая дисфункция правого желудочка	Умеренно нарушенная систолическая функция ПЖ – желудочко-	Сцинтиграфия с Tl 201	Отсутствие дефектов перфузии миокарда (ценность признака 94%), согласно Tauberg S.G. et al. [9]	Дефекты перфузии миокарда, превышающие 40% периметра.

отмечено, что толщина миокарда ЛЖ у больных ИКМП была больше ($1,27 \pm 0,2$ см), чем аналогичный показатель у пациентов ДКМП ($1,08 \pm 0,04$ см). Дилатация камер сердца была более выраженной у больных ДКМП, чем у больных ИКМП, о чем свидетельствовали показатели ИКСО и ИКДО (при ДКМП — $126 \pm 7,7$ мл/м и $182,7 \pm 9,0$ мл/м, а в случаях ИКМП, соответственно, $92,6 \pm 6,6$ мл/м и $126,3 \pm 7,7$ мл/м). Линейный размер ПЖ больных ДКМП был также больше соответствующего параметра у больных ИКМП ($3,8 \pm 0,01$ см и $3,2 \pm 0,2$ см), что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс ПЖ с развитием легочной гипертензии и правожелудочковой СН у больных с ДКМП.

Из табл. 2 следует, что стресс-ЭхоКГ, выполняемая с использованием добутамина, приводит к разнонаправленному изменению сегментарной сократимости миокарда у больных ДКМП и ИКМП. Наиболее показательным параметром, который оценивался при выполнении добутаминовой пробы, была динамика ИС ЛЖ у больных ИКМП и ДКМП. ИС ЛЖ является пропорциональным показателем выраженности и протяженности сегментарных нарушений сократимости миокарда [4]. ИС ЛЖ у больных ИКМП, оцениваемый в покое, увеличивался после добутаминовой пробы с $1,19 \pm 0,08$ до $1,48 \pm 0,09$, что свидетельствовало об увеличении числа сегментов миокарда с нарушенной сократимостью.

Противоположное действие на динамику ИС ЛЖ оказывала инфузия добутамина у больных ДКМП. Результаты нагрузки добутином свидетельствовали об уменьшении степени выраженности нарушений сегментарной сократимости или уменьшении числа пораженных сегментов. Показатели ИС ЛЖ снизились с $1,29 \pm 0,06$ до $1,09 \pm 0,03$.

Таким образом, противоположная динамика ИС ЛЖ на фоне нагрузочной добутаминовой пробы позволяет использовать этот показатель для дифференциации больных ДКМП и ИКМП [5].

ИС ЛЖ, оцененный в покое и после проведения добутаминовой пробы, является достоверным дифференциально-диагностическим признаком, разграничивающим больных ИКМП и ДКМП. Добутаминовая нагрузка уменьшает показатель ИС ЛЖ у больных ДКМП и увеличивает этот показатель у пациентов ИКМП.

Следовательно, ДКМП отличается прогрессирующим характером ремоделирования миокарда, низким функциональным резервом регионарной и, соответственно, общей сократимости, по сравнению с ИКМП (табл. 3).

Несмотря на определенный прогресс в диагностике и лечении НЗМ и ИБС, сохраняются трудности в проведении дифференциального диагноза, особенно в случаях ремоделирования миокарда, увеличения выраженности дилатации камер сердца и развития СН. Прежде всего, это относится к ИКМП и ДКМП. Установлено, что показателями, имеющими значение для дифференциальной диагностики ДКМП и ИКМП, являются: более выраженное снижение глобальной сократимости миокарда и дилатации полостей сердца при ДКМП; преобладание увеличенных линейных размеров ПЖ и меньших значений линейных размеров АО и выраженности гипертрофии стенок миокарда ЛЖ при ДКМП; различная направленность показателя ИС ЛЖ при нагрузочной добутаминовой пробе у больных ДКМП и ИКМП.

Дальнейшее изучение дифференциальной диагностики ДКМП и ИКМП представляется актуальной задачей клинической кардиологии.

Выводы

1. Линейный размер правого желудочка может быть дифференциальным признаком при разграничении больных ишемической кардиомиопатией и дилатационной кардиомиопатией.
2. Показатель индекса сократимости левого желудочка, оцененный в покое и после проведения нагрузочной добутаминовой пробы в дозе 25-35 мкг/кг/мин, является достоверным дифференциально-диагностическим признаком между ишемической кардиомиопатией и дилатационной кардиомиопатией.
3. Увеличение показателя индекса сократимости левого желудочка на фоне проведения добутаминовой пробы в высоких дозах свидетельствует о вероятной ИБС и является показанием для проведения коронарографии.
4. Уменьшение показателя индекса сократимости левого желудочка при проведении добутаминовой пробы в высоких дозах свидетельствует о вероятном некоронарогенном поражении миокарда и является показанием для эндомиокардиальной биопсии.

Литература

1. Гордиенко Б.В. Исходы миокардитов, их прогнозирование и вопросы диспансеризации больных. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1991.
2. Канвар Сандип. Нарушение ритма сердца и гемодинамика у больных миокардитом и дилатационной кардиомиопатией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1997.
3. Розенберг В.Д. Проблема кардиомиопатий: перспективы изучения и патоморфологические аспекты// Бюлл. биол. Издание АМН СССР, 1988, 1. 19-27.
4. Саид-Уз— Заман. Дифференциальная диагностика ишемической болезни сердца и некоронарогенных заболеваний миокарда. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1997.
5. Сисакян А.С. Клинико-патогенетическая характеристика ремоделирования миокарда при дилатационной кардиомиопатии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 2000.
6. Gillum R. F. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the United States//Amer. Heart J. 1986; Vol 111. 752-755.
7. Gold M.E. , Wood K.S., Buga G.M. et al. L-arginin inhibits endothelium-dependents vascular smooth muscle relaxation// Biochem Biophys. Res. Comm. 1989; Jun. 15, 161 (2): 536-543.
8. Rakar S., Sinagra G., Di Lenarda A. et al. Ehidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-morten study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group//Europ. Heart J. 1997; Vol 18: 117-123.
9. Tauberg S.G., Orie Y.E., Barlett B.E. et al. Usefulness of Thallium —201 for differentiation of ischemic from dilated cardiomyopathy// Amer. J. Cardiol. 1993; Vol 71. 674-680.

Abstract

Examining 81 patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and ischemic cardiomyopathy (ICMP), differential diagnostics criteria were identified. Group 1 included 45 patients with DCMP (43 males, 2 females), mean age $37,0 \pm 2,2$ years. Group 2 consisted of 36 patients with coronary heart disease (CHD); mean age $59,3 \pm 2,3$ years. Together with analyzing anamnesis, clinical data, complication features, instrumental methods were also used: ECG, Holter monitoring, echocardiography (EchoCG). Cases difficult for diagnostics required endomyocardial biopsy, central hemodynamics assessment, coronaroangiography. In some participants, myocardial scintigraphy with Tl 201 was performed. Left ventricular contractility index (LVCI) was measured in 52 subjects. Thirty-six patients underwent dobutamine stress EchoCG (5-35 mg/kg/min), with assessing LVCI at baseline and after the test. In DCMP, total and local myocardial contractility was more severely impaired, right ventricular (RV) linear sizes were greater, and aorta dimensions decreased. In dobutamine stress test, DCMP and ICMP patients demonstrated contrary LVCI dynamics.

Keywords: Dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, dobutamine stress EchoCG, left ventricular contractility index.

Поступила 3/03-2004

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

РИЛМЕНИДИН: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Якушин С. С., Иванкова Н. И., Сазонова Н. С., Вилесова Н. В., Иванова Г. О.

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; Рязанский областной клинический кардиологический диспансер

Резюме

Изучены эффективность, переносимость рилменидина и возможность кардиопротективного действия препарата у больных мягкой и умеренной АГ. В исследование был включен 51 пациент (средний возраст — $57,7 \pm 2,5$ года) с АГ мягкой и умеренной степени. После “отмывочного периода” назначался рилменидин в дозе 1–2 мг в сутки. Исходно и через 12 недель терапии оценивалось изменение АД и ЧСС по данным суточного мониторирования АД (СМАД), показателей УЗИ сердца и биохимических показателей крови. Отмечена хорошая клиническая эффективность и переносимость альбарела; отсутствие неблагоприятного влияния на показатели липидного, углеводного, электролитного, пуринового обмена, функциональное состояние печени и почек; улучшение показателей УЗИ сердца. Рилменидин является эффективным и безопасным препаратом в лечении артериальной гипертонии, обладающим кардиопротекторным действием.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, кардиопротективное действие, рилменидин.

В настоящее время среди антигипертензивных препаратов первого ряда, рекомендованных экспертами ВОЗ и международного общества по изучению артериальной гипертонии (АГ), 1999, Европейского гипертонического и кардиологического общества по ведению пациентов с артериальной гипертонией (2003), отсутствуют препараты центрального действия, которые первыми стали применяться в практике лечения АГ более 40 лет назад. Последнее было обосновано ключевой ролью центральной нервной системы (ЦНС) в патогенезе АГ.

В последующем, когда было установлено, что такие препараты центрального действия как клонидин, метилдопа, резерпин часто вызывают серьезные побочные эффекты (сонливость, депрессию, сексуальные расстройства, “рикошетную” АГ), а, с другой стороны, появились группы препаратов, улучшающие прогноз при АГ, их перестали использовать в качестве препаратов долговременной антигипертензивной терапии. Сейчас эти препараты применяются для купирования гипертонических кризов или по экономическим причинам из-за относительно низкой стоимости [1].

В настоящее время установлено, что активация ЦНС определяет не только повышение и поддержание артериального давления (АД) [2] и корректирует со степенью его повышения [3], но и способствует развитию атеросклероза и изменений в органах-мишенях [5], что свидетельствует о сохраняющейся важной роли ЦНС и активизации её симпатического отдела в патогенезе АГ

и оправдывает необходимость планового применения антигипертензивных препаратов центрального действия.

Открытие французскими учеными I_1 -имидазолиновых рецепторов, расположенных в вентролатеральном отделе ствола головного мозга и в проксимальных канальцах почек [4], предопределило создание II поколения препаратов центрального действия (селективных агонистов имидазолиновых рецепторов), оказывающих избирательное центральное симпатомиметическое действие. Кроме центрального механизма снижения уровня АД для данной группы препаратов характерен и почечный эффект, связанный со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и обратным всасыванием Na^+ и воды [5].

Первым представителем селективных агонистов имидазолиновых рецепторов является препарат рилменидин (альбарел), антигипертензивная эффективность которого сопоставима с другими классами препаратов в лечении АГ [6], а, благодаря почти отсутствию стимуляции α_2 -адренорецепторов, значительно реже вызываются побочные эффекты, свойственные как селективным (метилдопа), так и неселективным (клонидин) агонистам α_2 -адренорецепторов.

Наконец, для этой группы препаратов и, в частности, для рилменидина, характерным является метаболическая нейтральность, а также отмечается активизация липолиза и повышение чувствительности тканей к инсулину [7, 8].

Наконец, при длительном применении рилменидина (до года) отмечается его положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) — в частности, регрессии гипертрофии миокарда [9]; в меньшей степени изучено влияние препарата на изменение диастолической функции ЛЖ.

Сравнительные рандомизированные исследования показали сопоставимую клиническую эффективность с наиболее известными и широко используемыми представителями основных классов антигипертензивных средств, а также достоверно лучшую переносимость в сравнительных исследованиях с α -метилдопой и клоидином [10, 11].

Вышеописанные благоприятные эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов и, в частности, рилменидина (альбарела), послужили основанием для включения их в Национальные рекомендации по лечению АГ (2001) в качестве препаратов I линии.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости рилменидина (альбарела), а также возможного кардиопротективного действия препарата у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое клиническое исследование эффективности и переносимости альбарела у 51 больного мягкой и умеренной АГ: у 25 мужчин и 36 женщин в возрасте от 37 до 76 лет (средний возраст — $57,7 \pm 2,5$ года) со средней длительностью заболевания $13,7 \pm 2,4$ года. Следует отметить достаточно часто встречающуюся сопутствующую патологию: ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК — 32 больных (64%); ожирение I–II степени — 22 больных (44%), сахарный диабет II типа — 10 больных (20%); в 3-х случаях отмечалась гиперурикемия, из них в одном случае — подагра.

Отягощенная наследственность по АГ встречалась у 40 больных (80%).

Критериями включения являлись показатели систолического и диастолического АД — 140–179 и 90–109 мм рт. ст., соответственно.

Критериями исключения являлись: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, АВ-блокада II–III степени, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, печеночная и хроническая почечная недостаточность.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации и GCP.

За 2 недели до начала исследования больным отменялись антигипертензивные средства («отмывочный период»).

Протокол исследования включал анамнестические

и антропометрические данные с определением индекса массы тела, физикальное обследование с определением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД, инструментальное исследование: суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое (ЭхоКГ) и доплер—ЭхоКГ исследования, которые проводили по стандартным методикам на ультразвуковом аппарате «JE VVD 5» с определением линейных размеров левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР) ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекса относительной толщины стенки ЛЖ (2H/D), фракции выброса (ФВ), массы миокарда ЛЖ, регургитации и степени ее выраженности, диастолической функции ЛЖ; тип диастолической дисфункции определяли на основании отношения скоростей потока в фазу быстрого и позднего диастолического наполнения (VE/VA); биохимическое исследование крови, включающее определение уровня общего холестерина, триглицеридов, β -липопротеидов, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия, аспартат- и аланинаминотрансфераз. Методы инструментального и биохимического исследования выполнялись после «отмывочного периода» и по окончании исследования.

Альбарел назначался в дозе 1 мг в сутки в течение 12 недель, при недостаточном эффекте доза увеличивалась до 2 мг/сутки (18 больных).

Клиническая эффективность терапии оценивалась по следующим критериям: очень хорошая — при нормализации АД, хорошая — при снижении среднесуточного САД/ДАД на 10% по сравнению с исходным, удовлетворительная — при снижении АД на 5–9%. Терапия считалась неудовлетворительной при отсутствии положительной динамики клинического состояния больных. Переносимость определялась как хорошая (при отсутствии побочных эффектов), удовлетворительная (легко переносимые побочные эффекты) и неудовлетворительная (плохо переносимые побочные эффекты, требующие отмены препарата). Определение степени достоверности причинно-следственной связи возникаемых неблагоприятных побочных реакций с приемом альбарела проводилось по шкале С.А. Naranjo et al. с установлением определенной, вероятной, возможной или сомнительной связи [12].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета компьютерных программ STATGRAPHICS с вычислением средних арифметических значений (M) и ошибки средних величин (m). Для суждения о достоверности различий использовался критерий t-Стьюдента; данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования оказалось, что курс лечения альбарелом закончили все больные.

Таблица 1

**Изменение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений
(по данным суточного мониторингирования) до и после 12-недельной терапии альбарелом ($M \pm m$)**

Среднесуточный показатель	Исходные данные	Через 12 недель	Степень изменения, %	p
САД, мм рт.ст.	153,4 $\pm$ 2,5	138,1 $\pm$ 2,8	11,1	< 0,001
ДАД, мм рт.ст.	98,0 $\pm$ 1,9	86,3 $\pm$ 1,5	11,3	< 0,001
ЧСС, уд/мин	69,7 $\pm$ 2,1	69,0 $\pm$ 1,8	1,0	>0,05

Через 12 недель терапии очень хорошая клиническая эффективность была достигнута у 17 больных (33,3%), хорошая — у 22-х (43,2%), удовлетворительная — у 7 (13,7%) и неудовлетворительная — у 5 пациентов (9,8%).

Влияние альбарела на показатели АД и ЧСС до и после курсового лечения приведены в табл. 1.

Среднесуточное снижение АД после курсового лечения альбарелом оказалось высоко достоверным и в равной степени относилось к снижению как систолического (на 11,1%), так и диастолического (на 11,3%) АД; в то же время, ЧСС достоверно не изменялась.

Терапия альбарелом имела хорошую переносимость у 46 больных (91,2%); удовлетворительная переносимость отмечалась у 5 (9,8%) больных и характеризовалась возникновением невыраженных побочных эффектов (сухость во рту, легкая сонливость), ни в одном случае не потребовавшая отмены препарата. По шкале А. Naranjo достоверность причинно-следственной связи с неблагоприятной побочной реакцией при применении альбарела в 3-х случаях расценивалась как определенная, в 2-х — как вероятная [12].

Хорошей клинической переносимости соответствовала и хорошая биологическая переносимость альбарела (табл.2).

Как свидетельствуют вышеприведенные данные, существенных изменений в содержании общего билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия не выявлено, в то же время отмечалась благоприятная тенденция снижения уровня холестерина, бета-липопротеидов и глюкозы крови.

По исходным данным ЭхоКГ, среди обследованных ЛП было увеличено у 31 больного, КДР расширен у 17, КСР — у 15 больных. Сократимость миокар-

да была удовлетворительной ($ФВ > 50\%$) у всех наблюдаемых больных; гипертрофия ЛЖ с утолщением МЖП и/или ЗСЛЖ отмечалась у 26 больных. После лечения альбарелом отмечалась тенденция к уменьшению КДР и тенденция к возрастанию $ФВ$, в том числе, в 63% случаях $ФВ$ увеличивалась на 2 % и более. При доплер-ЭхоКГ у 31 больного (61%) диагностирована диастолическая дисфункция ЛЖ, в том числе, гипертрофического типа (V_e/V_a меньше 0,85) — у 26 пациентов; после курсового применения альбарела происходило достоверное изменение диастолической дисфункции с возрастанием показателя V_e/V_a на 26%.

Наконец, в динамике отмечается тенденция к уменьшению массы миокарда ЛЖ и увеличению индекса относительной толщины стенки ЛЖ (2H/D).

Обсуждение

Терапия альбарелом в течение 12 недель у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией приводила к достоверному снижению САД и ДАД в равной степени, что является вполне объяснимым с учетом центрального и периферического действия препарата; важным отличительным моментом при этом является отсутствие изменений ЧСС.

Нами отмечена хорошая клиническая эффективность (76,5% случаев) и переносимость (91,2 % случаев) альбарела, несмотря на частое сочетание АГ с ИБС, сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

Важным аспектом длительного применения препарата является его метаболическая нейтральность, а ряд показателей — таких, как уровень холестерина, бета-липопротеидов и глюкозы, имеют отчетливую тенденцию к улучшению, что позволяет широко использовать

Таблица 2

Изменение биохимических показателей крови до и после 12-недельной терапии альбарелом ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Через 12 недель
Холестерин, ммоль/л	5,28 $\pm$ 0,14	4,80 $\pm$ 0,20
Бета-липопротеиды, ед	45,2 $\pm$ 3,7	40,8 $\pm$ 3,1
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 $\pm$ 0,4	10,1 $\pm$ 0,4
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л	0,38 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,03
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	0,45 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,91 $\pm$ 0,27	5,4 $\pm$ 0,21
Креатинин, ммоль/л	0,078 $\pm$ 0,002	0,076 $\pm$ 0,003
Калий, ммоль/л	4,02 $\pm$ 0,06	3,96 $\pm$ 0,05
Натрий, ммоль/л	138,7 $\pm$ 0,4	139,8 $\pm$ 0,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,298 $\pm$ 0,014	0,287 $\pm$ 0,011

Таблица 3

Результаты эхокардиографического исследования до и после лечения альбарелом

Показатели	Исходно	После лечения
Левое предсердие, см	3,94±0,08	3,92±0,07
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,51±0,08	5,30±0,10
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,40±0,06	3,36±0,08
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,23±0,003	1,20±0,004
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,10±0,005	1,09±0,003
2H/D	0,423±0,005	0,430±0,004
Фракция выброса ЛЖ, %	64,4±0,63	66,6±0,9
Масса миокарда ЛЖ, г	188,6±3,1	177,9±5,0
Ve/Va	0,567±0,009	0,768±0,017*

Примечание: * означает достоверность $p < 0,001$.

его для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена.

Наиболее интересным оказалось изучение динамики размеров камер сердца, массы миокарда ЛЖ и сократительной функции сердца при лечении альбарелом, а также результаты доплер-ЭхоКГ, которые позволили выявить доклинические проявления сердечной недостаточности в виде нарушений диастолической функции ЛЖ у 31 больного. Выявленное закономерное возрастание показателя Ve/Va при установленной тенденции к уменьшению объема ЛП, массы миокарда ЛЖ и увеличению индекса относительной толщины

стенки ЛЖ, может рассматриваться как положительный результат и свидетельствовать о кардиопротективном действии альбарела. По-видимому, 3-месячный курс применения препарата является недостаточным для более достоверного суждения о кардиопротективном эффекте.

Таким образом, применение альбарела у больных мягкой и умеренной АГ в дозе 1-2 мг в течение 3-х месяцев является эффективным, имеет хорошую клиническую и биологическую переносимость и оказывает благоприятное действие на процессы ремоделирования ЛЖ.

Литература

1. Небиеридзе Р.В., Оганов Р.Г. Симпатолитики нового поколения: перспективы контроля артериальной гипертонии// Кардиоваскулярная терапия и проф. 2003;2:46-52.
2. Bousquet P. Identification and characterization of 11-imidazoline receptors: their role in blood regulation//Am. J. Hypertens. 2000;13:845-85.
3. Brook R, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk//Amer. J. Hypertens. 2000;13:1125-9.
4. Lachaud-Petiti V, Podevich RA, Cheretien Y, Parini A. Imidazoline-guanidinium and α -2-adrenergic binding sites in basolateral membranes from human kidney// Eur. J. Pharmacol. 1991;206:23-31.
5. Reid J. Rilmenidine: a clinical overview//Am. J. Hypertens. 2000;13:106-11.
6. Окорочков В.Г., Мельникова Г.Н., Фомина В.А. и др. Опыт применения альбарела в лечении мягкой и умеренной артериальной гипертонии. Сборник тезисов Рос. нац. конгресса кардиологов. СПб, 2002;296.
7. Шилова Е.В., Задонченко В.С., Свиридова А.А. и др. Применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина у больных артериальной гипертонией в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких// Кардиоваскулярная терапия и проф. 2002;3:19-24.
8. Scemama M, Fevrier B, Beucier J et al. Lipid profile and anti hypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients; comparison of rilmenidine with captopril// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995;26:34-9.
9. Frimareo B, Rosiello G, Sanno D et al. Reversal of LVH following a 12 month treatment with hyperium (rilmenidine)// Am. J. Cardiol. 1994;74:36-42.
10. Pollery C.T., Wilson J.V., Raqnell A.A. et al. Rilmenidine in mild – to moderate essential hypertension. A double-blind, randomized parallel-group, multicenter comparison with methyldopa in 157 patients//Curr. Ther. Res. -1990;47:194-221.
11. Fillashe J.P., Letac B., Galinier F. et al. Multicenter double-blind, comparative study of rilmenidine and clonidine in 133 hypertensive patients// Am. J. Cardiol.- 1988;61:810-5.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions//Clin. Pharmacol. Ther. 1981;30:239-45.

Abstract

Efficacy, tolerability and cardioprotective properties of rilmenidine were examined in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH). The trial involved 51 hypertensive subjects, mean age $57,7 \pm 2,5$ years. After wash-out period, rilmenidine was administered in the daily dose of 1-2 mg. At baseline and 12 weeks later, blood pressure (BP) and heart rate (HR) dynamics was assessed by the data from 24-hour BP monitoring (BPM), echocardiography, and biochemical blood assay. Good clinical efficacy and tolerability of albarel was observed, without disturbances of lipid, carbohydrate, electrolyte, purin metabolism, functional status of liver and kidneys. Rilmenidine treatment was also associated with EchoCG parameters improvement. Rilmenidine was effective and safe in arterial hypertension treatment, demonstrating cardioprotective properties as well.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, cardioprotective effects, rilmenidine.

Поступила 30/11-2004

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.

Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва

Резюме

В исследовании был оценен терапевтический эффект нового суперселективного β -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. По результатам исследования, на фоне 16 недель терапии препаратом небиволол отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии, артериального давления, уменьшение атерогенности сыворотки крови, уменьшение активности перекисного окисления липидов, увеличение базальной секреции оксида азота эндотелием сосудов и, как следствие всего вышеперечисленного, уменьшение уровня микроальбуминурии.

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

Диабетическая нефропатия (ДН) — это специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к потере фильтрационной и азотовыделительной функции почек и гибели больных от терминальной почечной недостаточности (уремии).

Учитывая широкую распространенность СД в промышленно развитых странах и непрерывный рост заболеваемости СД, прогнозируется существенный рост распространенности диабетического поражения почек. По данным статистики, у 30% больных с впервые диагностированным СД 2 типа выявляется диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии, которая в 19% случаев приводит к развитию протеинурии и ХПН [1]. Из 90 % больных СД, вовлеченных в программы по терминальной почечной недостаточности, около половины — пациенты с сахарным диабетом 2 типа [2-4].

Процесс развития ДН можно представить в виде каскада взаимодействия пусковых факторов и «медиаторов» прогрессирования почечной патологии. Пусковой причиной, вызывающей микрососудистые диабетические осложнения, является гипергликемия, которая при сахарном диабете 2 типа, наравне с другими факторами (системная и внутривенная гипертензия, гиперлипидемия, хр. пиелонефрит и др.), способствует развитию диабетической нефропатии. Склероз почечных клубочков происходит в результате утолщения базальной мембраны (БМ), повышения ее проницаемости для белков и других компонентов плазмы, дисфункции эндотелиальных, гладкомышечных и интерстициальных клеток сосудов. Повреждающее воздействие на почки реализуется также и через непосредственных агентов — «медиаторов» прогрессирования ДН, таких как вазоактивные факторы, оксидативный стресс, факторы эндотелия и др. (рис. 1) [1]. В патогенезе ДН в последние годы все большее внимание исследователей уделяется дисфункции эндотелия сосудов

и окислительному стрессу, как этиологическому фактору ее развития.

Под окислительным стрессом понимают такое состояние клетки, при котором происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности, что нарушает баланс окислительно—восстановительных реакций и приводит к серьезным изменениям клеточной функции с последующим повреждением структуры клеток. Роль свободных радикалов (перекись водорода H_2O_2 , супероксидный анион



Рис. 1. Патогенез диабетической нефропатии.

Таблица 1
Вещества, вырабатываемые эндотелием

Расширяющие/ Суживающие факторы	
Вазодилататоры	Вазоконстрикторы
Оксид азота (NO)	Эндотелин
Э-гиперполяризующий фактор	Ангиотензин II
Простациклины	Тромбоксан A2
Натрийуретический пептид C	Простагландины H2, G2
Модуляторы/ Медиаторы роста	
Способствующие	Ингибиторы
Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO)
Эндотелин	Простациклин
Ангиотензин II	Натрийуретический пептид C
Тромбоцитарный фактор роста	
Инсулиноподобный фактор роста	
Трансформирующий фактор роста Р	
Фактор роста фибробластов	
Модуляторы/ Медиаторы воспаления	
Способствующие	Ингибиторы
Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO)
Альфа-фактор некроза опухоли	
Про- и антитромботические факторы	Активаторы и ингибиторы фибринолиза
Тромбомодулин	Тканевой активатор плазминогена
Фактор фон Виллебранда	Ингибитор тканевого активатора плазминогена – 1
Гепарин-сульфат протеогликан	
Адгезия лейкоцитов	
Е-селектин, Р-селектин, внутриклеточная молекула адгезии – 1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток – 1 (VCAM-1)	

O_2^- , гидроксиды OH^- , пероксинитрит $ONOO^-$ и др.) в организме очень важна: они участвуют в разрушении микроорганизмов и неопластических клеток [5]. Образование свободных радикалов в норме ограничивается ферментной системой антиоксидантной защиты, из которой наиболее важные — каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза.

При сахарном диабете хроническая гипергликемия приводит к возрастанию концентрации свободных радикалов несколькими путями. Во-первых, путем аутоокисления глюкозы, что приводит к образованию кетальдегида и реактивных соединений кислорода. Во-вторых, путем гликоокислации, в результате чего образуются свободные радикалы и лабильные продукты неферментативного гликозилирования (основания Шиффа). В-третьих, активация полиоловый путь обмена глюкозы, приводящий к дисбалансу соотношения НАДН и $НАД^+$, что запускает реакцию образования свободных радикалов [6]. В дополнение к этому, хроническая гипергликемия приводит к нарушениям в антиоксидантных системах. Неэнзиматическое гликирование ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) приводит к снижению и даже полной инактивации их активности, что вторично способствует возрастанию

концентрации свободных радикалов [7, 8]. Свободные радикалы нарушают эндотелий-зависимый баланс коагуляция/ фибринолиз, повышают продукцию трансформирующих факторов роста в (TGF β) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые стимулируют эндотелиальные клетки и подавляют их способность к регенерации после повреждения [10, 11]. Степень повреждения функционального состояния эндотелия напрямую коррелирует с выраженностью сосудистых осложнений СД.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которая является одновременно передающей поверхностью и барьером между кровью и тканями. Эндотелий выполняет четыре главные циркуляторные функции: расширение и сужение сосудов, регуляцию проницаемости сосудов, регуляцию лейкоцитарной адгезии и взаимодействие сосудов и тромбоцитов, сосудистое ремоделирование. Свое регуляторное воздействие эндотелий осуществляет посредством секреции ряда факторов (табл. 1) [9].

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, наибольшего внимания заслуживает эндотелиальный фактор релаксации или оксид азота (NO). Достаточно указать лишь несколько его функций: регуляция тонуса сосудов, регуляция проницаемости сосудов для макромолекул белков и липидов, блокада пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, блокада адгезии лейкоцитов, блокада адгезии и агрегации тромбоцитов. Поэтому развитие ангиопатий, в первую очередь, связывают с нарушением NO-продуцирующей способности эндотелия.

В условиях СД окислительный стресс способствует повышенной инактивации NO посредством присоединения супероксидного аниона (O_2^-). Взаимодействие между этими веществами происходит очень быстро и приводит к образованию пероксинитрита, — вещества, которое обладает выраженными свойствами свободного радикала. Это приводит к повреждению эндотелиальных клеток, стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты, повышает продукцию вазоконстрикторных простагландин (простагландина PGF $_2$ и тромбоксана A $_2$). В результате повышается сосудистый тонус, что, в свою очередь, способствует повышению проницаемости эндотелия.

Таким образом, для предупреждения развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД и, в частности, диабетической нефропатии, помимо устранения метаболических и гемодинамических факторов, необходима медикаментозная коррекция дисфункции эндотелия.

Целью исследования была оценка влияния нового суперселективного β -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью на патогенетические звенья диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

Материал и методы

Для выполнения поставленной задачи в исследование были включены 30 больных (5 мужчин и 25 женщин) с СД 2 типа и АГ (средний возраст — 62,97 лет). Длительность СД — $9,27 \pm 1,54$ лет. Длительность АГ — $16,57 \pm 1,99$ лет. 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 тяжелых (по мнению исследователя) отдаленных осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (ИМТ — $35,53 \pm 5,42$ кг/м²). Средний уровень систолического АД составлял $171 \pm 2,27$ мм рт.ст., диастолического АД — $95,83 \pm 0,9$ мм рт.ст. Уровень АД определяли как среднее 3 измерений в положении сидя, после 5-минутного отдыха спустя 24-26 ч. после приема препарата.

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). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы корректировались на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) использовали тест-полоски «Микраль-тест» (фирмы «ROCH») для количественного определения альбумина в моче. Уровень МАУ определяли как среднее 3 измерений в течение 2 недель (при условии положительного анализа — как минимум в 2 измерениях).

Липиды крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП) определялись прямым методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда: $\text{ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,2$; $\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} - \text{ЛПОНП}$.

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).

Уровень оксида азота определялся по суммарному содержанию в плазме стабильных метаболитов NO — нитритов и нитратов, поскольку в настоящее время

отсутствуют методики, позволяющие прямое определение уровня оксида азота. Причиной этого является высокая нестабильность молекулы NO, являющейся по природе своей свободным радикалом с периодом полужизни всего 6 секунд. Концентрацию нитритов определяли спектрофотометрически с использованием реакции Грисса. Для увеличения степени достоверности полученных результатов за 4 дня до проведения анализа пациентам предписывался определенный образ жизни: исключались продукты, содержащие нитриты или нитраты, интенсивные физические нагрузки, эпизоды инсоляции.

Функцию эндотелия оценивали по его сосудодвигательной активности в пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии с использованием ультразвука высокого разрешения. Стимулом, вызывающим эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Диаметр артерии измеряли в покое и через 30-90 секунд после декомпрессии (период реактивной гиперемии). Нормальной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра в период реактивной гиперемии приближалось к 10% от исходного уровня (более 8,5%).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный t-тест Стьюдента. Достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Исследование являлось открытым, не рандомизированным, последовательным, с титрованием дозы. 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 были отменены 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 удовлетворительного 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 возможные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Уровень HbA1c, МАУ, МДА, липиды крови, нитриты плазмы, дуплексное скани-

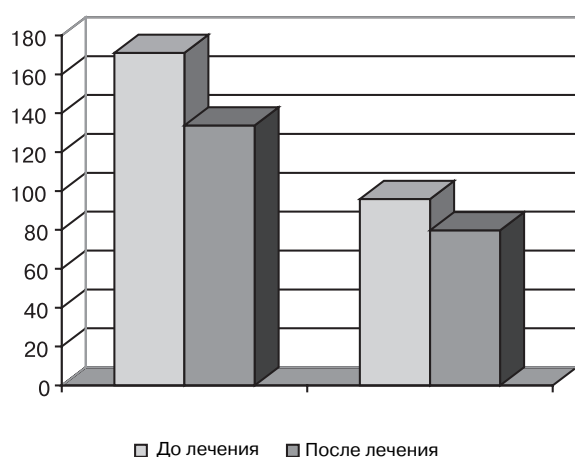


Рис. 2. Динамика показателей артериального давления на фоне 16 недель терапии небивололом.

рование сосудов определяли 2 раза на первом и последнем визитах.

Результаты исследования

Влияние 16 недель терапии небивололом на гемодинамические и метаболические факторы развития диабетической нефропатии.

Исходный средний уровень АД у включенных в исследование больных соответствовал II стадии артериальной гипертензии с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сАД $171 \pm 2,27$ мм рт.ст., дАД $95,8 \pm 0,9$ мм рт.ст.). Показатели углеводного обмена больных свидетельствовали об отсутствии удовлетворительной компенсации СД (уровень гликемии натощак — $7,4 \pm 0,29$ ммоль/л, HbA1c $9,27 \pm 0,31\%$). У больных имела место гиперхолестеринемия — исходный уровень общего 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.

Через 16 недель терапии небивололом у всей группы больных, включенных в исследование, отмечался выраженный гипотензивный эффект препарата. Достижение целевых цифр артериального давления наблюдалось у 80% (24 человека), средний уровень сАД по группе составил $133,75 \pm 1,59$ мм рт.ст. ($\Delta 37,25$; $p < 0,001$), а дАД — $79,82 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($\Delta 16,01$; $p < 0,001$) (рис. 2). У 64% целевые цифры АД были достигнуты уже на 8-9 неделе терапии.

Отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак $6,56 \pm 0,21$ ммоль/л, $\Delta 0,84$; $p < 0,05$, что

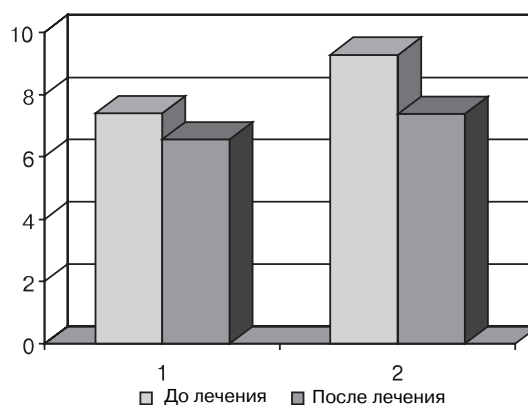


Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

1 – уровень гликемии натощак 2 – уровень HbA1c

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. 3).

Наряду с улучшением показателей углеводного обмена произошло достоверное 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 4).

Влияние 16 недель терапии небивололом на интенсивность свободно — радикального окисления липидов и функциональное состояние эндотелия сосудов.

Все пациенты, участвующие в исследовании, изначально 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.

При проведении манжеточной пробы с использованием ультразвука высокого разрешения исходно у всей группы больных, участвующих в исследовании, были выявлены грубые нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия. Больные характеризовались недостаточной или даже парадоксальной реакцией эндотелия в период реактивной гиперемии. Прирост диаметра плечевой артерии составлял 2,2%, что в 4 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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.

Через 16 недель терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободно-радикального окисления липидов — уровень МДА в плаз-

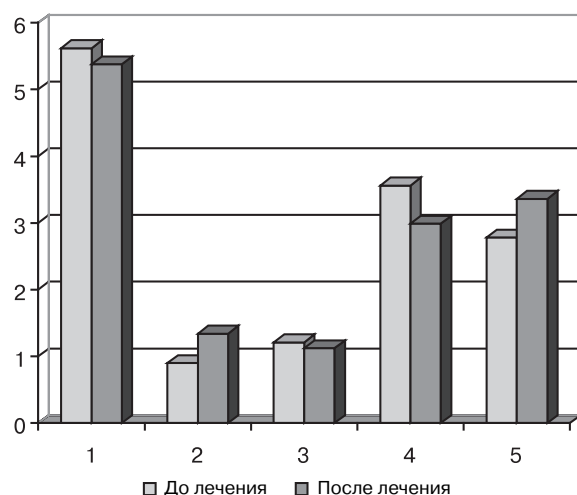


Рис. 4. Динамика показателей липидного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

Обозначения: 1 – ОХ, 2 – ЛПВП, 3 – ЛПОНП, 4 – ЛПНП, 5 – ТГ.

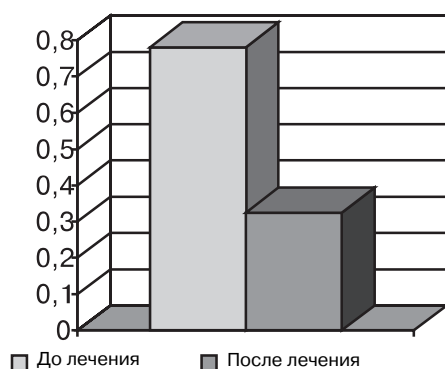


Рис. 5. Динамика уровня МДА на фоне 16 недель терапии небивололом.

ме составил $0,32468 \pm 0,13$ нмоль/мг белка ($\Delta 0,46$; $p < 0,001$) (рис 5).

Через 16 недель терапии небивололом наблюдалась тенденция к увеличению процента прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6% ($\Delta 0,17$; $p > 0,5$), однако данные не достигли достоверного уровня, что, по-видимому, указывает на необходимость проведения более продолжительного лечения.

К концу 16-недельной терапии небивололом было установлено достоверное увеличение уровня нитритов плазмы $17,63 \pm 4,97$ МкМ ($\Delta 5,8$; $p < 0,001$) (рис. 6), по сравнению с исходными показателями в этой же группе, что свидетельствовало об уменьшении окислительного стресса и восстановлении функции эндотелия.

Часть включенных в исследование больных характеризовалась наличием микроальбуминурии, исходный уровень которой до начала терапии небивололом составлял $35 \pm 1,36$ мг/л, что соответствует 3 стадии диабетической нефропатии по классификации Mogensen С.Е. По уровню микроальбуминурии пациенты распре-

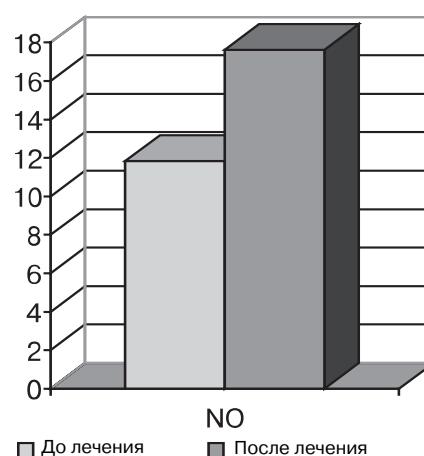


Рис. 6. Динамика изменения уровня оксида азота (NO) на фоне 16 недель терапии небивололом.

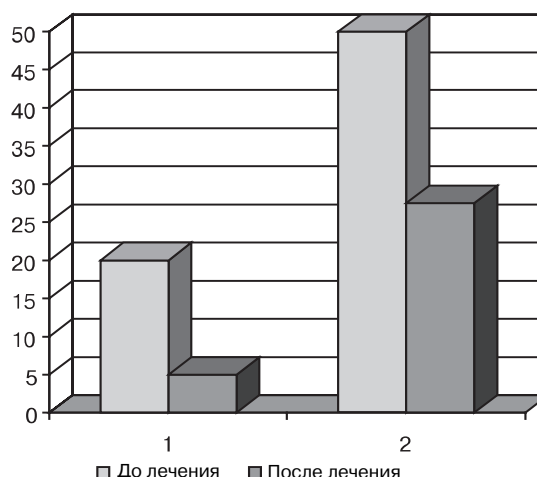


Рис. 7. Динамика изменения уровня микроальбуминурии на фоне 16 недель терапии небивололом.

Обозначения: 1 – динамика МАУ у больных с исходным уровнем альбумина в моче, равным 20 мг/л; 2 – динамика МАУ у больных с исходным уровнем альбумина в моче, равным 50 мг/л.

делились следующим образом: микроальбуминурия равная 20мг/л диагностирована у 50% больных, 50 мг/л – у 50%. Через 16 недель терапии небивололом произошло достоверное уменьшение микроальбуминурии – $26 \pm 1,36$ мг/л ($\Delta 9$; $p < 0,001$) (рис. 7).

В процессе исследования отмечалась высокая приверженность пациентов к лечению. Средняя лечебная доза препарата составила 5 мг. Отмечен один случай развития аллергической реакции в виде кожной сыпи. Не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись.

Обсуждение

16-ти недельное применение нового суперселективного β -блокатора небиволола (небилет) с NO-модулирующей активностью в группе исследуемых

пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией оказало эффективное влияние на многие звенья патогенетической цепи развития ДН (гемодинамические и метаболические факторы, активность реакций окислительного стресса, способность эндотелия сосудов к синтезу NO). Подтверждением вышесказанного стало достоверное уменьшение уровня микроальбуминурии через 16 недель терапии препаратом.

При СД 2 типа микроальбуминурия (МАУ) не всегда является предвестником развития клинической (протеинурической) стадии ДН, как у больных СД 1 типа. В исследовании O.R.Wirta (1996) было продемонстрировано, что через 6 лет наблюдения из всех больных СД 2 типа, имевших МАУ, у 35% отмечалась регрессия альбуминурии до нормы, у 46% МАУ оставалась на прежнем уровне и только у 19% развилась протеинурия. E.Вгоссо (1997) при морфологическом исследовании почек у больных СД 2 типа с МАУ обнаружил, что у 41% больных структурные изменения почечной ткани практически отсутствовали, у 33% больных отмечались выраженные тубулоинтерстициальные изменения при минимальном повреждении клубочков и только у 26% больных структурные изменения клубочков почек соответствовали аналогичным изменениям при СД 1 типа.

На основании функциональных и морфологических исследований ткани почек при СД 2 типа на стадии МАУ можно сделать вывод, что МАУ отражает не столько структурные изменения почечных клубочков, сколько является маркером повышенной проницаемости эндотелиальных клеток для альбумина и проявлением системного повреждения микрососудистого русла.

В последние годы получено множество убедительных доказательств тому, что МАУ у больных СД 2 типа ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Установлено, что только 3-8% больных СД 2 типа погибают от уремии, в то время как 58% — от сердечно-сосудистых осложнений [1]. Связь МАУ с высоким риском сердечно-сосудистой смертности легко объяснима, т.к. отдельные звенья патогенетической цепи развития диабетической нефропатии — такие, как системная гипертензия, гликемия (показатель HbA1c), дислипидемия, интенсивность ПОЛ и дисфункция эндотелия, являются также независимыми маркерами сердечно-сосудистого риска.

Артериальная гипертензия при СД 2 типа представляет собой мощный фактор прогрессирования диабетического гломерулосклероза. Связано это, в первую очередь, с тем, что вследствие «зияния» афферентных артериол клубочков и нарушенного механизма ауторегуляции их тонуса происходит беспрепятственная трансмиссия высокого системного АД на сосуды клубочков, что увеличивает и без того высокий градиент внутриклубочкового гидростатического давления. Многочисленные клинические и эксперимен-

тальные работы доказывают тесную взаимосвязь между тяжестью артериальной гипертензии и уровнем микроальбуминурии, протеинурии, скоростью снижения СКФ, выраженностью склеротических изменений почечной ткани и, наконец, повышенной смертностью больных от уремии.

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в рамках крупномасштабного Фремингемского исследования, повышение систолического АД более 150 мм рт.ст. у больных СД сопровождается таким же риском формирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, как и повышение систолического АД более 195 мм рт.ст. у больных, не имеющих СД. Поэтому устранение системной гипертензии и достижение целевых показателей уровня АД у 80% больных имело принципиальное значение как в уменьшении риска прогрессирования ДН, так и в уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Уменьшение уровня гликемии повлекло за собой уменьшение роли метаболических факторов и явлений окислительного стресса. О ведущей роли хронической гипергликемии в развитии ДН, накоплено множество убедительных доказательств, на которые мы ссылались ранее.

В настоящее время существует достаточно много подтверждений важной роли нарушений липидного обмена в развитии и прогрессировании ДН. Описана четкая корреляционная взаимосвязь между уровнем микроальбуминурии (МАУ) и уровнем общего холестерина (ОХ), а также липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Ряд авторов находили увеличение триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП) при развитии МАУ [12,13]. Moorhead J.F. и Diamond J. установили существование полной аналогии между процессом формирования нефросклероза и механизмом атеросклероза сосудов. Так, окисленные ЛПНП проникают через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков, захватываются мезангиальными клетками с образованием пенистых клеток, вокруг которых начинают формироваться коллагеновые волокна [6].

Следует особо отметить важную роль увеличения секреции NO на фоне 16 недель терапии небивололом, в уменьшении риска развития и прогрессирования ДН и 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 повышенной 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 при-

водят как к повреждению микрососудистого русла с формированием органной патологии (в частности, ДН), 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 [14].

Многофакторное воздействие терапии небивололом, несомненно, устранило влияние как гемодинамических, так и метаболических факторов сосудистого риска у больных СД 2 типа и артериальной гипертензией, что отразилось на динамике МАУ и повлияло не только на улучшение функционального состояния почек, но и на состояние сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, значение микроальбуминурии при СД 2 типа многогранно. Повышение экскреции альбумина с мочой должно выявляться и устраняться клиницистами как можно раньше, так как оно представляется предвестником развития ДН и сердечно-сосудистой патологии [1].

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия / М. Универсум Паблишинг, 2000.
2. Retting B., Teutsch S.M. // Diabetic Nephrop. — 1984. — Vol.3. — P. 26-27.
3. Granfell A., Bewick M., Parson S.V., et al. // Diabetic Med. — 1988. — Vol.5. — P. 172-176.
4. Humphrey L.L., Ballard D.J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1989. — Vol.111. — P. 789-796.
5. Southorn P.A. // Mayo Clinic Proc. — 1988. — Vol.63. — P.381-389.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. // Сахарный диабет
7. Guigliano D., Ceriallo A., Paolisso G. // Diabetes Care. — 1996. — Vol.19. — P. 257-266.
8. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нефропатия // — М., 2000. — С.42-43.
9. Демина Л.М. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови / — 2000.
10. Stehouwer CDA., Lambert J. Donker AJM., et al. // Cardiovasc Res. — 1997. — Vol.34. — P. 55-68.
11. Salahudeen A.K., Kanji V., Reckelhoff J.F., et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol.12 — P. 664-668.
12. Jensen T., Stender S., Deckert T. // Diabetologia. — 1988. Vol.31, №3. — P.142-145.
13. Kapelrud H., Bangstad H.J., Dahl-Jorgensen K. et al. // BMJ — 1991. — Vol.303. — P.675-678.
14. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. // Биохимия. — 1998. — Т.63. - Вып.7. — С.992-1006.

Abstract

Therapeutic effects of a new, super-selective beta blocker with NO-modulating activity, nebivolol (nebilet), on renal functional status in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus were investigated. After 16 weeks of the treatment, a significant decrease in glycemia and blood pressure levels, serum atherogenicity, lipid peroxidation were observed, together with increased basal NO secretion, that resulted in microalbuminuria reduction.

Keywords: Nebivolol, Type 2 diabetes mellitus, NO, microalbuminuria, diabetic nephropathy.

Выводы

1. Через 16 недель терапии суперселективным β-блокатором небивололом (небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2 типа и артериальной гипертензией у 80% пациентов были достигнуты целевые значения АД.

2. Через 16 недель терапии небивололом наблюдалось достоверное уменьшение уровня гликемии и атерогенных свойств сыворотки крови (повышение холестерина ЛПВП, нормализация уровня холестерина ЛПНП) у исследуемой группы больных.

3. 16 недель терапии небивололом привели к улучшению NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, что явилось маркером уменьшения выраженности окислительного стресса у обследованных больных.

4. После 16 недель терапии небивололом достоверно уменьшился уровень микроальбуминурии в группе больных СД 2 типа и артериальной гипертензией, что свидетельствует не только об улучшении функционального состояния почек, но и о снижении сердечно-сосудистого риска у данной группы больных.

Поступила 16/11-2004

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОПАФЕНОНА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А., Крамская А.М., Сокаева З.Т.

Кубанская государственная медицинская академия; больница скорой медицинской помощи, Краснодар

Резюме

Проведено клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования антиаритмического препарата IC класса — пропафенона — у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ПФП) при однократном нагрузочном приеме и длительной противорецидивной терапии. В исследование включено 20 пациентов обоего пола, средний возраст — $53,8 \pm 2,4$ лет. Причиной ПФП явились ИБС и/или гипертоническая болезнь. Для купирования ПФП пропафенон использовался в однократной нагрузочной дозе 600 мг. Препарат оказался эффективным в 75% случаев. У 1 больного (6%) наблюдалось удлинение PQ и расширение QRS с замедлением синусового ритма до 48 ударов в мин., исчезнувшие самостоятельно через 4 часа после восстановления синусового ритма. Всем пациентам с восстановленным синусовым ритмом в качестве противорецидивной антиаритмической терапии в течение 6 месяцев назначался пропафенон (450 мг/сут.). У 9 (60%) больных ПФП не рецидивировала, у 4 (27%) — возник 1 эпизод ПФП, у 2 (13%) — 2 пароксизма; у последних АД превышало целевой уровень. Экстракардиальных побочных эффектов пропафенона не зарегистрировано. Таким образом, использование пропафенона в качестве препарата первого ряда для купирования ПФП является безопасным и эффективным. Длительный прием препарата на фоне антиангинальной и антигипертензивной терапии позволяет значительно сократить количество рецидивов аритмии.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, пропафенон, пароксизмальная фибрилляция предсердий, противорецидивная терапия

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

Согласно рекомендациям международных экспертов АКК/ААС/ЕОК (2001), для купирования ПФП в арсенале врача имеются различные препараты — амиодарон, пропафенон, хинидин, дофетилид, ибутилид, флекаинид. Три последних препарата не распространены в нашей стране, хинидин имеет большое количество побочных эффектов, амиодарон более эффективен при парентеральном введении, имеет отсроченное действие. В этом ряду пропафенон является уникальным препаратом, так как сочетает в себе, помимо свойств препарата IC класса, еще и свойства антиаритмических средств II, III, IV классов (по классификации E. Vaughan Williams, 1969, 1970) — блокада бета-адренорецепторов, калиевых и медленных кальциевых каналов. Пропафенон — один из немногих эффективных при ПФП антиаритмических пре-

паратов, фармакокинетика которых позволяет назначать их внутрь в виде нагрузочной дозы.

В связи с вышеизложенным, нами было выполнено открытое нерандомизированное исследование с целью оценки эффективности и безопасности использования пропафенона (Пропанорм, фирмы "PRO.MED.CS Praha a.s.") у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при однократном нагрузочном приеме и длительной противорецидивной антиаритмической терапии.

Материал и методы

В исследование включено 20 больных обоего пола, средний возраст — $53,8 \pm 2,4$ года.

Критерии включения в исследование предполагали наличие у больных не старше 65 лет пароксизмальной и/или персистирующей формы фибрилляции предсердий с продолжительностью спонтанных пароксизмов ФП не менее 6 часов.

Длительность существования пароксизмальной ФП у обследованных больных составила, в среднем по группе, $3,4 \pm 1,8$ года. Частота возникновения аритмии составила 1,3 пароксизма/мес. Средняя продолжительность приступов — $8,2 \pm 1,2$ часа. Большинство больных регулярно не лечилось. Основной причиной аритмии явились ИБС у 11 (55%) и сочетание ИБС с гипертонической болезнью у 9 (45%) больных.

Из исследования исключались больные с нестабильной стенокардией, недавно (< 6 мес.) перенесенным инфарктом миокарда, ХСН III-IV ФК по NYHA,

с дилатацией полости левого предсердия > 45 мм, синдромом слабости синусового узла, дисфункцией щитовидной железы, гипокалиемией, выраженной почечной и печеночной недостаточностью.

Исходное обследование включало: физикальный осмотр (в том числе, измерение ЧСС, АД), биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, общий холестерин, уровень глюкозы, электролиты; содержание тиреотропного гормона, трийодтиронина T_3 и тироксина T_4), инструментальные исследования (ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ). После 6 месяцев противорецидивной терапии пропafenоном (Пропанорм) обследование (за исключением тиреоидного статуса) повторялось.

При возникновении (спонтанном или индуцированном) пароксизма фибрилляции предсердий всем больным назначался пропafenон (Пропанорм) в однократной нагрузочной дозе 600 мг. В случае восстановления синусового ритма всем больным на 6 месяцев, с профилактической целью, назначался пропafenон в суточной дозе 450 мг, разделенной на 3 приема.

Результаты и обсуждение

Предварительное биохимическое исследование крови у всех больных выявило нормальное содержание электролитов, трансаминаз, глюкозы крови. Уровень гормонов щитовидной железы в крови у всех больных свидетельствовал об эутиреоидном состоянии и отсутствии патологии со стороны щитовидной железы. Обращал на себя внимание повышенный уровень холестерина (в среднем по группе) — $5,9 \pm 0,6$ ммоль/л, что отражало наличие атеросклеротического процесса.

Среди 20 обследованных больных восстановить синусовый ритм однократно назначенной дозой 600 мг пропafenона (Пропанорм) удалось у 15 (75%) пациентов (рис. 1). Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона [2, 3, 5, 9]. У 5 (25%) больных после истечения 9 часов после приема пропafenона сохранялась ФП. В этом случае синусовый ритм был восстановлен в течение последующих суток в/в введением новокаинамида и/или кордарона. Этим больным противорецидивное лечение пропafenоном не назначалось. Как показал анализ, у этих больных отмечался более длительный «стаж» аритмии и умеренная дилатация левого предсердия (> 40 мм), кроме того у 3 (60%) из 5 пациентов имел место постинфарктный кардиосклероз.

При возникновении пароксизма ФП пропafenон (Пропанорм) назначался в течение 30 мин. после возникновения аритмии. Среднее время купирования пароксизма ФП составило $4,5 \pm 1,3$ часа, что несколько дольше, чем наблюдалось в других исследованиях

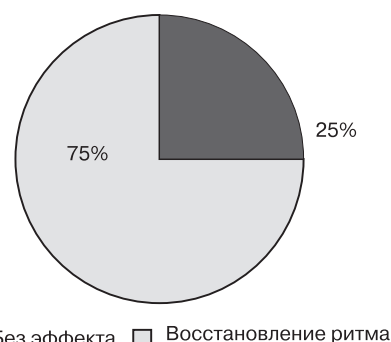


Рис. 1. Эффективность пропafenона 600 мг при купировании пароксизмов ФП.

[7, 9]. У 1 (6%) из 15 больных, у которых ритм был восстановлен пропafenоном (Пропанорм) наблюдалось удлинение PQ и расширение QRS с замедлением синусового ритма, исчезнувшие через 4 ч после восстановления синусового ритма. Других кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов не зарегистрировано. По данным литературы, аритмогенное действие пропafenона возникает с частотой от 2 до 19% в зависимости от критериев аритмогенности и состава больных.

Показатели ЭКГ до и после восстановления ритма пропafenоном (Пропанорм) представлены на рис. 2. Достоверных изменений параметров ЭКГ (R-R, PQ, QRS, QT) не произошло. Все они оставались в пределах нормальных физиологических значений.

Всем пациентам ($n=15$) с восстановленным синусовым ритмом в качестве противорецидивной антиаритмической терапии в течение 6 месяцев назначался пропafenон (450 мг/сут.). За этот период у 9 (60%) больных ПФП не рецидивировала, у 4 (27%) — возник 1 эпизод ПФП, у 2 (13%) — 2 пароксизма ФП; у последних АД превышало целевой уровень. Экстракардиальных побочных эффектов пропafenона (Пропанорм) при его длительном приеме также не зарегистрировано.

Принято считать, что долговременный эффект противорецидивной антиаритмической терапии счи-

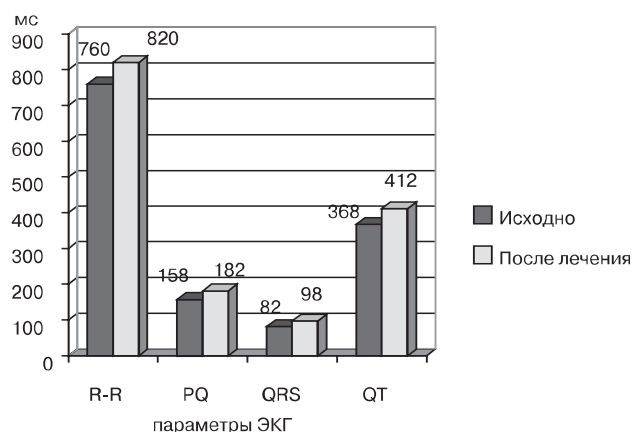


Рис. 2. Динамика показателей ЭКГ до и после лечения пропafenоном (Пропанорм) 600 мг.

Таблица 1
Результаты трансторакальной
эхокардиографии представлены

Показатель	Исходно (n=20)	Через 6 месяцев (n=15)
Аорта, мм	31,1 ± 0,4	32,0 ± 0,4
Левое предсердие, мм	38,3 ± 2,6	39,7 ± 2,9
Конечно-диастолический размер, мм	48,6 ± 3,8	49,8 ± 3,8
Фракция выброса (ФВ), %	56,2 ± 3,9	55,0 ± 4,1

тается хорошим при полном отсутствии пароксизмов аритмии и хорошей переносимости препарата, удовлетворительным — при урежении пароксизмов не менее, чем на 60-70% и хорошей переносимости препарата, неудовлетворительным — при рецидивировании пароксизмов с прежней частотой, при появлении побочных эффектов или аритмогенного действия [4]. В этом отношении полученные нами результаты можно считать хорошими — в 60% и удовлетворительными — в остальных случаях.

Известно, что антиаритмики IC класса и, в частности, пропafenон, за счет блокады бета-адренорецепторов и медленных кальциевых каналов обладают отрицательными кардиотропными эффектами — прежде всего, ино-, хроно- и дромotropными. Как следует из табл. 1, основные показатели ЭхоКГ исходно не выходили за пределы допустимой нормы и

через 6 месяцев терапии пропafenоном (Пропанорм) не отмечено достоверной динамики описанных показателей. Так, фракция выброса оставалась в пределах нормы и достоверно не изменилась за 6 месяцев лечения. Полученные нами данные согласуются с результатами других клинических исследований, изучавших влияние пропafenона на сократимость миокарда [1,5].

Клинически незначимые побочные эффекты в виде преходящего нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости отмечены лишь в 6% случаев и исчезли в течение 4 часов после приема препарата без дополнительных вмешательств.

Выводы

1. Назначение пропafenона (Пропанорма) в однократной нагрузочной дозе 600 мг с целью восстановления синусового ритма больным, страдающим частыми пароксизмами ФП, эффективно в 75 % случаев.

2. Полученные данные позволяют рекомендовать пропafenон (Пропанорм) как эффективный и безопасный антиаритмический препарат первой линии для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных и стационарных условиях.

3. Длительное применение (в течение 6 месяцев) пропafenона (Пропанорм) в суточной дозе 450 мг у больных с частой ПФП позволяет у 60 % больных избежать рецидивов аритмии, у 40% из них — добиться резкого урежения частоты пароксизмов ФП.

Литература

- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) // СПб.: ИКФ «Фолиант», 199.-176с.
- Боровков Н.Н. и др. Эффективность пропafenона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий // Росс. Кард. Журнал.-2003.-№ 5.- С.65-67.
- Яковлева Н.В., Заграй Н.А., Соболева В.А. и др. Эффективность и переносимость пропafenона и хинидина у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией // Кардиология.-1996.-№4.-С.37-41.
- Антонченко И.В., Савенкова Г.М., Попов С.В. и др. Тактика фармакотерапии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Progress in Biomedical Research -1999; 4:1:65-69.
- Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies /ed., S.B. Olsson, M.A. Alessie et al. In:Futura Publish. comp., 1994.- 414с.
- Borgghe M., Candinas R., Nief C. et al. Effect of atrial fibrillation on inducibility of VT/VF during programmed ventricular stimulation // Circulation.-1991.-Vol.84.- (Abstr.) P.11.-P.412.
- Botto GL, Capucci A., Bonini W. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone. Comparison of two regimens // Int. J. Cardiol. 1997; 58:55-61.
- Chiang C.W., Lo S.K., Kuo S.T. et al. Noninvasive predictors of systemic embolism in mitral stenosis // Chest. -1994.-Vol.106.-P.396-409.
- Ergene V., Ergene O., Fowler J. et al Predictors of success in the conversion of new-onset atrial fibrillation using oral propafenone // Eur. J. Emerg. Med. 1998; 5:425-8.

Abstract

Efficacy and safety of class IC antiarrhythmic agent, propafenone, was investigated in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF), after single-dose load and during long-term preventive treatment. The study included 20 male and female patients (mean age 53,8±2,4 years). PAF was caused by coronary heart disease (CHD) and/or essential arterial hypertension. For terminating PAF, a single dose of propafenone, 600 mg, was used. In 75% of cases, the medication was effective. In one patient (6%), long PW, wide QRS, and sinus rhythm deceleration to 48 bpm were observed. These symptoms disappeared without any additional therapy, 4 hours after sinus rhythm being restored. All patients with restored sinus rhythm received 6-month preventive treatment with propafenone (450 mg/d). In 9 patients (60%), there were no recurrent PAF episodes, in 4 (27%) — one PAF episode was registered, in 2 (13%), with BP higher than target levels — two PAF episodes. Extra-cardiac adverse effects of propafenone were not observed. Therefore, propafenone can be regarded as an effective and safe first-line medication for treating PAF. Long-term therapy, together with antianginal and antihypertensive treatment, significantly decreased the number of recurrent arrhythmic episodes.

Keywords: Antiarrhythmics, propafenone, paroxysmal atrial fibrillation, preventive therapy.

Поступила 19/11-2004

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ОСОБЕННОСТИ РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Корицкина Л.Н., Соловьева А.В., Рогова З.Ш., Лавриненко Л.В.

Тверская государственная медицинская академия, Тверь

Резюме

У больных острым инфарктом миокарда исследовано внутрисосудистое ауторозеткообразование в периферической крови. Установлена связь частоты розеткообразования с размерами очага некроза. Так, у больных Q-инфарктом миокарда регистрируется ауторозеток в 1,7 раза больше, чем у больных не Q-инфарктом миокарда. Кроме того, наряду с увеличением числа ауторозеток, в крови больных отмечено снижение содержания эритроцитов и гемоглобина.

Ключевые слова: ауторозеткообразование, ауторозетка, инфаркт миокарда, эритроциты.

Исследования последних лет показали [1], что нейтрофилы и моноциты периферической крови, взаимодействуя с эритроцитами, могут образовывать клеточные ассоциации — ауторозетки. У здоровых людей в сосудистом русле регистрируются единичные ауторозетки, а у больных лейкозом [2, 3, 4], анемиями [5, 6], лептоспирозом [7] хронической интоксикацией бензолсодержащими веществами [8] — значительно чаще. Обнаружена связь между числом розеток и степенью тяжести [7] и ремиссией заболевания [2, 3, 4]. Механизм образования ауторозеток в периферической крови не ясен, однако выявлено, что нередко этот процесс завершается разрушением эритроцитов, прикрепленных к мембране как нейтрофила, так и моноцита. Предполагается, что процесс эндогенного ауторозеткообразования (АРО) является механизмом элиминации измененных, поврежденных, старых эритроцитов из системы циркуляции и при его выраженности сопровождается снижением количества эритроцитов и гемоглобина крови. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и, в частности, у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), внутрисосудистое розеткообразование ранее не исследовалось.

Цель исследования — изучить интенсивность и характер эндогенного АРО в периферической крови больных острым повторным мелкоочаговым инфарктом миокарда (не Q — ИМ) и первичным крупноочаговым (Q — ИМ).

Материал и методы

Обследовано 63 больных с верифицированным диагнозом острого инфаркта миокарда. У 28 больных установлен повторный не Q — ИМ (мужчин — 14, женщин — 14, средний возраст — $71,8 \pm 1,4$ года). Давность клинических проявлений ИБС у них составила, в среднем, $9,7 \pm 1,0$ года, постинфарктного кардиоск-

лероза — $4,7 \pm 0,9$ года. У 35 больных установлен первичный Q — ИМ (мужчин — 20, женщин — 15, средний возраст — $63,5 \pm 0,9$ года). У этих пациентов ИБС диагностирована, в среднем, за $3,5 \pm 0,9$ года до развития ИМ. Все больные до ОИМ получали традиционную лекарственную терапию.

У всех больных при поступлении в стационар проводили забор капиллярной крови. В мазках крови (окраска по Романовскому — Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов (Л), определяли лейкоцитарную формулу, подсчитывали розеткообразующие клетки. За ауторозетку принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила или моноцита с плотно прикрепленными к их поверхности тремя и более эритроцитами. Учитывали розетки с деструкцией эритроцитов — экзоцитарным лизисом (фото 1). Также в периферической крови определяли содержание эритроцитов и гемоглобина.

Контрольную группу (КГ) составили 40 здоровых лиц (мужчин — 20, женщин — 20, средний возраст — $47,5 \pm 1,1$ года).

Статистическую обработку проводили при помощи среднего и стандартного отклонения, достоверность различий определяли с помощью *t* — критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из приведенных данных (табл. 1), у обследованных КГ регистрировались единичные ауторозетки ($0,75 \pm 0,11\%$ от общего числа Л). Преобладали розетки, образованные нейтрофилами (81%), реже — моноцитами (19%). В 53% всех выявленных ауторозеток регистрировался лизис эритроцитов. Содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови было в пределах физиологических величин.

У пациентов с острым повторным мелкоочаговым ИМ общее число Л и количество ауторозеток было

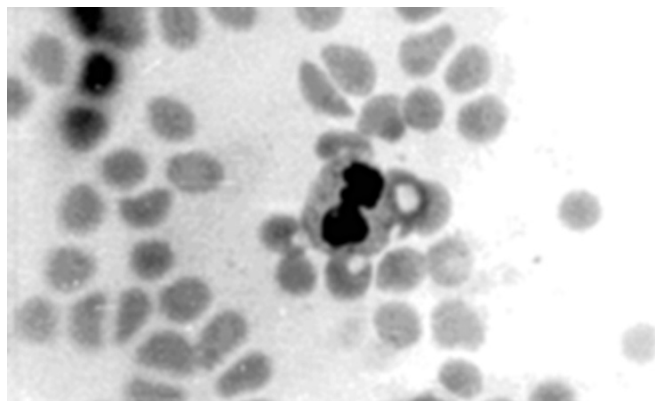


Фото 1. Мазок периферической крови больного инфарктом миокарда. В центре видна ауторозетка, образованная нейтрофилом, наблюдается экзоцитарный лизис эритроцитов. Ув. 7х90.

больше, чем у обследованных КГ ($p < 0,001$). Процентное содержание нейтрофильных, моноцитарных ауторозеток и ауторозеток с экзоцитарным лизисом было одинаковым ($p > 0,05$). Наряду с увеличением абсолютного общего числа ауторозеток и также ауторозеток с лизисом, в периферической крови больных выявлено снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина ($p < 0,001$).

У больных острым первичным крупноочаговым ИМ общее число Л и количество ауторозеток было наибольшим (по отношению к обследованным КГ и больным не Q-ИМ ($p < 0,001$)). При этом, по отношению к обследованным КГ и больным не-Q-ИМ, процентное содержание нейтрофильных (81%), моноцитарных ауторозеток (19%) и ауторозеток с экзоцитарным лизисом (51%) не различалось. Впервые у этих больных среди нейтрофильных ауторозеток регистрировались ауторозетки, образованные палочкоядерными нейтрофилами (7%). Снижение количества эритроцитов крови наблюдалось по отношению к обследованным КГ ($p < 0,01$), но, по сравнению с

больными не Q-ИМ, их число было больше ($p < 0,05$), а концентрация гемоглобина одинаковой по отношению к обследованным КГ и выше, по сравнению с больными не Q-ИМ ($p < 0,05$).

В результате исследования установлено, что у здоровых людей в периферической крови отмечаются единичные ауторозетки, тогда как у больных ОИМ указанный феномен регистрируется значительно чаще. При этом у больных первичным крупноочаговым ИМ определяется максимальное число ауторозеток, что, возможно, связано не только с очагом некроза, но и его размерами. Кроме того, у больных Q-ИМ впервые регистрируются ауторозетки, образованные палочкоядерными нейтрофилами. Можно полагать, что их появление, как более молодых клеток, связано с обширным очагом некроза и активным воспалительным процессом в миокарде. Возможно, в ответ на большое количество измененных эритроцитов в периферической крови повышается число нейтрофилов и моноцитов, образующих ауторозетки. Показано, что у всех обследованных процентное содержание розеткообразующих нейтрофилов и моноцитов, а также ауторозеток с лизисом эритроцитов не имеет достоверных различий. Однако их абсолютное содержание достоверно больше у больных инфарктом миокарда, чем у здоровых. Наряду с увеличением общего числа ауторозеток и ауторозеток с лизисом при повторном не Q-ИМ отмечено снижение содержания эритроцитов и гемоглобина, при первичном Q-ИМ — лишь эритроцитов. Возможно, это связано с тем, что больные повторным мелкоочаговым инфарктом миокарда, по сравнению с больными первичным крупноочаговым инфарктом миокарда, имели более продолжительный период болезни и прием лекарственных средств, более старший возраст, ранее перенесенный инфаркт миокарда. Все это может указывать на длительное постоянное присутствие процесса АРО с разрушением эритроцитов в периферической крови у

Таблица 1

Содержание общего числа лейкоцитов, ауторозеток (10^9 , в процентах от общего числа лейкоцитов); нейтрофильных, моноцитарных и ауторозеток с лизисом (в процентах от общего числа ауторозеток), эритроцитов и гемоглобина в периферической крови здоровых людей и больных инфарктом миокарда ($M \pm m$)

Показатель (в единицах СИ)	Группа наблюдения		
	контроль (n=40)	Повторный не Q – ИМ (n=28)	Первичный Q-ИМ (n=35)
Лейкоциты	4,8±0,04	7,8±0,04*	14,4±0,07*
Ауторозетки: -%	0,036±0,04 0,75±0,11	2,178±0,03* 15,5±0,4*	3,787±0,05* 26,3±0,5*
Нейтрофильные – %	81,0	76,0	74,0
палочкоядерные – %	-	-	7,0
моноцитарные – %	19,0	24,0	19,0
ауторозетки с ЭЛ – %	53,0	51,0	51,0
Эритроциты	4,6±0,06	3,8±0,06*	4,1±0,06*
Гемоглобин	135,0±1,1	126,0±0,7*	135,0±1,2*

Примечание: * – показатель достоверности по отношению к КГ, • – показатель достоверности между не Q – ИМ и Q – ИМ; ЭЛ – экзоцитарный лизис.

больных повторным Q-ИМ. Кроме того, ауторозетки представляют собой клеточные ассоциации, которые находятся в микрососудистом русле и этим, возможно, препятствуют кровотоку, ухудшают микроциркуляцию крови, оксигенацию тканей и способствуют повышению тромбообразования. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

Таким образом, у больных инфарктом миокарда регистрируется значительно больше ауторозеток, чем

у здоровых лиц. При этом обнаружена связь частоты розеткообразования с размерами очага некроза. Так, у больных Q-ИМ отмечено наибольшее число ауторозеток и появление розеткообразующих палочкоядерных нейтрофилов. Наряду с увеличением числа ауторозеток, зарегистрировано снижение эритроцитов, наиболее выраженное у больных повторным инфарктом миокарда. В этом направлении предстоят дальнейшие исследования.

Литература

1. Бельченко Д.И., Тебеньков А.М. Ауторозеткообразование в периферической крови людей при длительном ограничении двигательной активности //Авиакосмическая и экологическая медицина 1992; 4: 72-75.
2. Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. Соотношение интенсивности экзоцитарного лизиса эритроцитов в ауторозетках периферической крови и характере течения острого лимфоцитарного лейкоза // Гематология и трансфузиология 1999; 4: 3: 13-14
3. Бельченко Д.И. Эритроклазические костно-мозговые кластеры и прогнозирование характера течения острого лимфобластного лейкоза // Клиническая лабораторная диагностика 1993; 4: 9-13.
4. Смирнова Е.А., Бельченко Д.И. Оценка эффективности цитотоксической терапии острого лимфобластного лейкоза с помощью феномена эритроклазических кластеров и экзоцитарного лизиса входящих в них эритроцитов //Педиатрия 1996; 2: 53-55.
5. Бельченко Д.И. Внутрисосудистое ауторозеткообразование при гемолитических анемиях //Гематология и трансфузиология 1992; 4: 23-25.
6. Волкова О.В., Бельченко Д.И. Эндогенное ауторозеткообразование при экспериментальных острых постгеморрагической и гемолитической анемиях // Патологическая физиология экспериментальной терапии 1994; 2: 10-12.
7. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Мойсова Д.Л. Взаимосвязь цитохимической активности лейкоцитов с феноменом ауторозеткообразования и его клиническое значение у больных лептоспирозом // Клиническая лабораторная диагностика 1997; 1: 13-14.
8. Волков В.С., Коричкина Л.Н. Эндогенное ауторозеткообразование при хронической интоксикации бензолом и его соединениями/Тез. докладов I Всероссийского съезда профпатологов.— Тольятти, 2000. — с. 190.

Abstract

Intravascular auto-rosette formation in peripheral blood of the patients with acute myocardial infarction was investigated. An association between rosette formation rate and necrosis area size was observed. Among individuals with Q-infarction, auto-rosette formation was by 1,7 times more common than in patients with non-Q myocardial infarction. Increase in auto-rosette number was accompanied with decline in red blood cell and hemoglobin levels.

Keywords: Auto-rosette formation, auto-rosette, myocardial infarction, red blood cells.

Поступила 16/04-2004

СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА: ПРОФИЛАКТИКА ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Провоторов В.М., Шатилова З.С., Глуховский М.Л.

Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н.Бурденко, кафедра факультетской терапии

Резюме

У 83 пациентов с синдромом слабости синусового узла без грубых расстройств церебральной/системной гемодинамики (компенсированный СССУ) изучены возможности профилактики декомпенсации с помощью длительного приема атенолола. Период наблюдения составил 6 – 24 месяцев, доза – $26,2 \pm 3,5$ мг/сут. В подгруппе больных, имевших до начала исследования снижение ЧСС в тесте с медикаментозной вегетативной блокадой (МВБ) на фоне лечения отмечено значимое снижение числа случаев застойной сердечной недостаточности и постоянной мерцательной аритмии. Предиктором непереносимости атенолола оказалось удлинение ВВФСУ в тесте с МВБ на 280 мс и выше до начала исследования. Достоверного влияния на частоту синкопальных состояний и потребность в имплантации ЭКС не выявлено.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, компенсация, атенолол, сердечная недостаточность.

Синдром слабости синусового узла — заболевание с достаточно серьезным прогнозом. Появление синкопальных состояний и/или недостаточности кровообращения (декомпенсация СССУ [1]) ассоциируется с увеличением смертности до 13,5% за 2 – 10 лет [1], 4,4 – 24% за 1 год [2], 30% за 19,4 мес [3]; при этом существенно снижается качество жизни. В то же время, при отсутствии грубых расстройств церебрального/системного кровообращения (компенсированный СССУ) количество осложнений приближается к таковому в группе здоровых людей [1, 4–6].

Цель настоящей работы — изучение возможности первичной профилактики декомпенсации синдрома слабости синусового узла с помощью длительного приема атенолола.

Материал и методы

Поиск случаев СССУ в стадии компенсации вели среди пациентов, поступающих в кардиологический стационар, путем выполнения нагрузочного теста и пробы с медикаментозной вегетативной блокадой (МВБ). Велоэргометрию проводили на установке “Cardiette” (Италия) по протоколу [7, 8]. Пробу с медикаментозной вегетативной блокадой выполняли по методике Jose – Collison. Внутривенно вводили обзидан в дозе 0,2 мг/кг со скоростью 1 мг/мин; а затем, через 10 минут, — атропин 0,04 мг/кг. Определяли собственную частоту синусового ритма и сравнивали ее с должной по формуле из работы [9].

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование: стандартную поверхностную ЭКГ в 12 отведениях и эхокардиографию.

У пациентов, имевших недостаточную ЧСС, для верификации диагноза проводили Холтеровское мониторирование и чреспищеводное электрофизиоло-

гическое исследование (ЧП ЭФИ). ЭКГ мониторировали с помощью аппаратно-программного комплекса “Икар Медиком ИН-22” (Москва) по диагностическим критериям из работ [10, 11]:

- минимальная ЧСС ниже 40 уд/мин при любом источнике ритма;

- хронотропная некомпетентность — максимальная частота ритма ниже 140 уд/мин при интенсивной физической нагрузке (быстрый подъем на 5 этаж);

- паузы, обусловленные синоатриальной блокадой II степени;

- регистрация иных пауз (постэкстрасистолических, посттахикардических, при синусовой аритмии, при отказе синусового узла) длительностью свыше 1500 мс.

ЧП ЭФИ выполняли на электрокардиостимуляторе “Cordelectro”, (Литва), регистрация осуществлялась ЭКГ-аппаратом “Fukuda Denshi Cardimax FX-326U”, Япония. Синдром слабости синусового узла диагностировали в случае определения после медикаментозной вегетативной блокады времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) 1600 мс и выше, скорректированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) не менее 525 мс [8, 12].

Следующие состояния рассматривали в качестве критериев исключения из исследования:

- синкопальные состояния или их эквиваленты;
- недостаточность кровообращения (фракция выброса левого желудочка ниже 40%);
- слабость синусового узла, возникшая остро — при инфаркте миокарда, активном ревматизме, миокардите и т.д.;
- вегетативный характер дисфункции СУ;
- АВ-блокада высоких степеней;
- грубая сопутствующая патология.

По указанному протоколу в исследование включено 83 пациента с синдромом слабости синусового узла в стадии компенсации. Из них у 44 была начата терапия β -блокатором. Назначение препаратов, блокирующих β -адренорецепторы, в манифестной фазе СССУ противопоказано [2, 4-6] из-за провокации опасной брадисистолии. В то же время, к применению их на этапе компенсации есть ряд теоретических предпосылок:

- для синдрома слабости синусового узла характерно повышение тонуса симпатической нервной системы [6];

- центральной проблемой СССУ является формирование сердечной недостаточности [4], для лечения которой все чаще используются β -блокаторы;

- большинство больных имеют сопутствующую патологию, в том числе — артериальную гипертензию, постинфарктный кардиосклероз, пролапс митрального клапана, желудочковые аритмии, при которых используются методы подавления симпатической активности;

- возможно использование β -блокаторов для контроля частоты желудочковых ответов при синдроме брадикардии-тахикардии; в литературе описаны подобные попытки [13, 14];

- у больных с преобладанием синоатриальной блокады можно рассчитывать на парадоксальное улучшение проводимости при снижении ЧСС.

Атенолол назначался двукратно в стартовой дозе 12,5 мг/сут; в дальнейшем дозу удваивали каждые 2 недели до максимально переносимой. У оставшихся 39 больных (контроль) с компенсированным СССУ β -блокатор не применялся. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимых различий между группами не было. Период наблюдения составил 6-24 месяцев (в среднем, $13,1 \pm 2,3$ мес, не менее 6 мес), доза атенолола — $26,2 \pm 3,5$ мг/сут.

Течение СССУ считали неблагоприятным при появлении следующих осложнений:

- синкопальные состояния или их эквиваленты;
- недостаточность кровообращения (фракция выброса левого желудочка ниже 40%);
- потребность в имплантации ЭКС;
- формирование постоянной мерцательной аритмии;
- эмболический инсульт.

По истечении периода наблюдения сравнивали встречаемость осложнений в опытной и контрольной группах. Для статистической обработки результатов использовали пакет Microsoft Excel XP 2002. Достоверность различия относительных и средних величин оценивали с помощью критерия t Стьюдента, за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

	Опытная группа n=44	Контроль n=39
1. Средний возраст, лет*	$52,2 \pm 3,5$	$57,1 \pm 2,8$
2. Мужской пол	54,5%	56,4%
3. Курящие	45,4%	51,3%
4. Городские жители	56,8%	64,1%
Спектр сердечно-сосудистой патологии		
1. Артериальная гипертензия	68,2%	64,1%
2. Постинфарктный кардиосклероз	22,7%	25,6%
3. Стабильная стенокардия	34,1%	38,5%
4. Ревматизм	4,5%	0%
5. Двухстворчатый аортальный клапан	0%	2,6%
6. Органической патологии не выявлено	22,7%	20,5%
Выявленные ЭКГ-феномены		
1. Синусовая брадикардия	79,5%	69,2%
2. Хронотропная некомпетентность	86,4%	87,2%
3. Отказ СУ / СА-блокада	61,4%	71,8%
4. Максимальная пауза, мс	$1920,2 \pm 215,1$	$1880,5 \pm 249,0$
5. Пароксизмальная ФП / ТП	70,4%	79,5%
Результаты ЭФИ		
1. ВВФСУ, мс	$1875,3 \pm 291,8$	$1942,5 \pm 267,6$
2. КВВФСУ, мс	$642,9 \pm 89,3$	$690,1 \pm 75,3$
3. Точка Венкебаха, имп/мин	$115,6 \pm 12,8$	$121,2 \pm 24,7$

Примечание: * - все отличия статистически незначимы.

Результаты

Применение атенолола у всех больных с компенсированным СССУ не привело к статистически достоверным результатам, хотя в опытной группе имела тенденция к снижению числа осложнений (табл. 2).

У 6 из 44 пациентов даже стартовая доза препарата (12,5 мг/сут) вызывала декомпенсацию заболевания (у 4 — головокружение, у 2 — сильную одышку), в связи с чем они были исключены из исследования. Характерной особенностью указанных больных явился значимый прирост ВВФСУ после проведения медикаментозной вегетативной блокады; только среди них встречалось увеличение этого параметра на 280 мс и выше (табл. 3).

Таким образом, удлинение ВВФСУ после введения обзидана с атропином на 280 мс и выше оказалось признаком непереносимости атенолола.

Мы проанализировали конечные точки у тех пациентов, у которых в тесте с медикаментозной вегетативной блокадой отмечалось снижение ЧСС (табл. 4). Отмечено статистически достоверное снижение числа случаев развития постоянной формы фибрилляции предсердий и манифестации недостаточности

Таблица 2

Конечные точки, накопленные в исследовании

	Опытная группа n=44	Контроль n=39	p
1. Синкопальные состояния	11,4%	22,7%	0,25
2. Сердечная недостаточность	13,6%	28,2%	0,10
3. Имплантация ЭКС	9,1%	20,5%	0,29
4. Формирование постоянной ФП	11,4%	25,6%	0,09
5. Эмболический инсульт	4,5%	0%	0,30

Таблица 3

Анализ результатов ЭФИ в группе выбывших

Параметры	Выбывшие из исследования	Продолжившие прием атенолола	p
1. ВВФСУ до МВБ, мс	1924,2 ± 105,8	2001,9 ± 115,0	0,21
2. КВВФСУ до МВБ, мс	690,2 ± 45,1	608,8 ± 54,9	0,29
3. Прирост ВВФСУ после МВБ, мс	299,4 ± 26,2	196,0 ± 35,7	0,02
4. Прирост КВВФСУ после МВБ, мс	145,2 ± 21,7	105,6 ± 38,1	0,09

Таблица 4

Конечные точки в подгруппе пациентов, имевших падение ЧСС в тесте с МВБ

	Опытная группа n = 28	Контроль n = 24	p
1. Синкопальные состояния	7,1%	20,8%	0,13
2. Сердечная недостаточность	10,7%	37,5%	0,02
3. Имплантация ЭКС	7,1%	16,6%	0,17
4. Формирование постоянной ФП	14,3%	41,7%	0,03
5. Эмболический инсульт	3,6%	0%	0,30

кровообращения. Значимого влияния на потребность в имплантации ЭКС и частоту синкопальных состояний не выявлено.

Обсуждение

Синдром слабости синусового узла — группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, и в его прогрессировании, помимо симпатической активности, принимает участие множество других факторов [2, 4-6, 13]. Поэтому трудно ожидать значимого результата от назначения β-блокатора без учета состояния вегетативной нервной системы. В литературе имеются сообщения о назначении β-блокаторов при СССУ. В.Л.Дошицин и соавт. применяли корданум в дозе 100 мг/сут у 38 пациентов со слабостью синусового узла [15]. Отмечен удовлетворительный клинический эффект, положительная динамика данных

Холтеровского мониторирования и, что наиболее ценно, высокая безопасность лечения: несмотря на столь высокую дозу, лишь один (!) пациент выбыл из исследования из-за брадикардии. В.Г.Попов и соавт. отмечали удовлетворительный результат от применения при синдроме брадикардии-тахикардии сочетания плаквенила с индералом [13]. А.И.Олесин и соавт. назначали локрен или анаприлин 118 пациентам со впервые возникшей фибрилляцией предсердий, часть которых (судя по описанию результатов ЭФИ) подпадает под категорию СССУ [14].

В подгруппе пациентов, у которых после введения обзидана с атропином происходило снижение ЧСС, несовпадение собственной частоты синусового ритма и реальной ЧСС, по нашему мнению, было обусловлено именно состоянием вегетативного тонуса. Уменьшение частоты сердечных сокращений после медикаментозной вегетативной блокады объясняется, по всей видимости, изначальной симпатикотонией, что и является теоретической подоплекой обнаруженного нами положительного действия атенолола в этой группе пациентов.

Одной из ведущих причин гибели больных при СССУ является прогрессирование недостаточности кровообращения [4, 6]. Особенно большое значение в предсказании неблагоприятного исхода в литературе придается формированию постоянной фибрилляции предсердий [1]. И в том, и в другом случае патогенетическая роль симпатической системы неоспорима, что объясняет протективное действие β-блокатора.

Атенолол не оказывал значимого влияния на частоту синкопальных состояний и потребность в имплантации ЭКС, в генезе которых, по всей видимости, играют роль иные патологические факторы.

Выводы

1. Назначение при синдроме слабости синусового узла в стадии компенсации невысоких доз атенолола позволяет отсрочить формирование недостаточности кровообращения и постоянной мерцательной аритмии, но не влияет значимо на частоту обмороков и потребность в имплантации ЭКС.

2. Предиктором эффективности является падение частоты сердечных сокращений в стандартной пробе с медикаментозной вегетативной блокадой.

3. При увеличении ВВФСУ после МВБ на 280 мс и выше существенно возрастает риск непереносимости атенолола, поэтому его использование нецелесообразно.

Литература

1. Шульман В.А. Прогностическая оценка синдрома слабости синусового узла//Тер. архив 1989; №2: 97 — 101.
2. Егоров Д.Ф., Домашенко А.А., Афанасьева И.К. и др. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клинического прогноза при синдроме слабости синусового узла и значение постоянной электрокардиостимуляции в реабилитации больных// Тер. архив 1991; №4: 151 — 155.
3. Krichnaswami K, Geraci A.R. Permanent pacing in disorders of sinus node function// Am. Heart. J. 1975; 89: 579.
4. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Джанашия Н.Д. Синдром слабости синусового узла//Сердце 2002; №2: 97 — 99.
5. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Дисфункция и синдром слабости синусового узла//Кардиология. 1988; №2: 5 — 10.
6. Джордан Дж. Л., Мэндел В.Дж. Нарушения функции синусового узла. В кн.: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение / Под ред. В.Дж.Мэндела, Филадельфия, Липпинкотт 1987, М., Медицина 1996; 267 — 345.
7. Шульман В.А., Кусаев В.В., Матюшин Г.В. и др. Применение пробы с физической нагрузкой для диагностики синдрома слабости синусового узла// Тер. архив 1985; №4: 116 — 119.
8. Шульман В.А. Функциональные тесты в диагностике синдрома слабости синусового узла // Кардиология. 1984; №12: 109 — 113.
9. Jose A.D., Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man// Cardiovasc. Res. 1970; 4: 160.
10. Медведев М.М., Бурова Н.Н., Быстров Я.Б. и др. Роль Холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение I// Вестник Аритмологии. 2001; 23: 51 — 58.
11. Медведев М.М., Бурова Н.Н., Быстров Я.Б. и др. Роль Холтеровского мониторирования электрокардиограммы в комплексной оценке функции синусового узла. Сообщение II// Вестник Аритмологии 2001; 24: 39 — 44.
12. Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., Медведев М.М. и др. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция. Санкт-Петербург, Инкарт 1999; 150.
13. Попов В.Г., Мартынов И.В., Дрогайцев А.Д. Клиническая картина и тактика лечения синдрома слабости синусового узла// Клиническая Медицина. 1982; №5: 22 — 26.
14. Олесин А.И., Шабров А.В., Разумова Т.В. и др. Функции синусового узла, синоатриальное проведение, предсердная проводимость после впервые возникшего пароксизма мерцания и трепетания предсердий у больных ишемической болезнью сердца // Тер. архив 2001; №12: 40 — 44.
15. Дошицин В.Л., Мартынова В.Н., Линдо И.Н. и др. Применение корданума в сочетании с коринфаром-ретард для лечения эктопических аритмий при синдроме слабости синусового узла у больных ишемической болезнью сердца // Тер. архив 1997; №9: 59 — 61.

Abstract

In 83 patients with sick sinus syndrome and without severe impairment of central/systemic hemodynamics (compensated SSS), decompensation prevention by long-term atenolol therapy was investigated. Follow-up lasted for 6-24 months, mean atenolol dose was $26,2 \pm 3,5$ mg/d. In patients with initially decreased heart rate (HR) during pharmaceutical autonomous blockade (PAB) test, treatment was associated with substantial decline in congestive heart failure and chronic atrial fibrillation incidence. Atenolol intolerance was predicted by prolonged sinus node recovery time in baseline PAB test (by 280 sec or more). No significant influence on syncope or pacemaker implantation incidence was observed.

Keywords: Sick sinus syndrome, compensation, atenolol, heart failure.

Поступила 15/10-2003

ВЛИЯНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРОВ МИЛДРОНАТА И ТРИМЕТАЗИДИНА НА АКТИВНОСТЬ МВ-КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Гордеев И.Г., Ильина Е.Е., Люсов В.А., Волов Н.А., Бекчиу Е.А.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Развитие ишемического и реперфузионного повреждения миокарда во время проведения коронарного шунтирования (КШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК) является серьезной проблемой в современной кардиохирургии. Нарушение сократительной способности миокарда после проведения КШ является следствием интраоперационного повреждения миокарда, обусловленного ишемией в результате воздействия самого ИК или препаратов-анестетиков, развития локального преходящего нарушения сократимости миокарда («оглушенный» миокард) в результате реперфузии. Одним из механизмов повреждения миокарда, возникающего при ишемии и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, является изменение метаболизма миокарда, связанное с нарушением β -окисления жирных кислот в митохондриях [1]. Основными препаратами, ингибирующими процесс β -окисления жирных кислот и способствующими активации альтернативного процесса энергообразования в условиях ишемии, окисления глюкозы, являются кардиопротекторы милдронат и триметазидин, которые в настоящее время активно применяются для лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Целью настоящего исследования явилось исследование активности кардиоспецифического фермента МВ-креатинфосфокиназы как маркера ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у пациентов со стабильной стенокардией после проведения коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения.

Материалы и методы

Исследовано 56 пациентов (48 мужчин, 8 женщин) со стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, которым проводилось коронарное шунтирование с использованием аппарата искусственного кровообращения. Возраст пациентов был от 43 до 68 лет. Диагноз стенокардии напряжения II-III ФК был установлен на основании клинических данных и результатов пробы с дозированной физической нагрузкой; у всех пациентов, по данным ангиографического исследования, отмечалось многососудистое поражение коронарного русла. Все больные были рандомизированы на 3 группы. Пациентам первой группы ($n=18$) к стандартной терапии, применяе-

мой в настоящее время для лечения стенокардии напряжения, за 3 недели до операции был добавлен препарат милдронат (Grindex, Латвия) в дозировке, рекомендуемой для лечения стабильной стенокардии: 750 мг в сутки первые три дня с последующим приемом 750 мг/сутки два раза в неделю. Пациентам второй группы ($n=19$) к стандартной терапии за 3 недели до операции добавляли триметазидин (МВ-предуктал, Servier, Франция) в дозе 70 мг в сутки. Третья группа ($n=19$) являлась контрольной, пациенты которой получали стандартную терапию стабильной стенокардии, включающую применение нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, дезагрегантов, статинов.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии, наличию сопутствующей патологии и времени искусственного кровообращения во время коронарного шунтирования. При выполнении операции у всех больных применялась стандартная ретроградная холодовая кардиopleгия в качестве интраоперационной защиты сердца.

Активности МВ-КФК определяли в образцах крови, взятой из кубитальной вены у пациентов до операции, через 6 и 12 часов после проведения коронарного шунтирования [5]. Показатели КФК-МВ у здоровых лиц составляли до 25 ед/л.

Статистическую обработку полученных данных производили на IBM PC Pentium, используя приложение Microsoft Excel для Windows. Применялись стандартные методы вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию t Стьюдента, где значение $p < 0,05$ считалось достоверным. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Из рисунка видно, что во всех трех группах пациентов в нашем исследовании к 6 часам после операции зарегистрировано значительное увеличение в крови показателя кардиоспецифической МВ фракции КФК. Однако динамика уровня МВ-КФК к концу первых суток в группах пациентов, получающих в предоперационном периоде кардиопротекторы, и в контрольной группе была различной.

Исходные показатели МВ-КФК до начала коронарного шунтирования достоверно не отличались среди трех групп пациентов ($p > 0,05$). В контрольной

группе значение МВ-КФК увеличилось с исходного $12,43 \pm 2,22$ до $26,90 \pm 4,68$ ед/л через 6 часов после операции ($p < 0,001$). К концу первых суток уровень МВ-КФК в крови продолжал увеличиваться, являлся достоверно повышенным, по сравнению с предыдущим значением, и составлял $40,56 \pm 4,74$ ед/л через 24 часа после проведения коронарного шунтирования ($p < 0,05$). В группе пациентов, получающих в предоперационном периоде кардиопротектор триметазидин, отмечалось достоверное увеличение показателя МВ-КФК в крови с исходного значения $10,25 \pm 3,54$ до $32,13 \pm 4,91$ ед/л к 6 часам после операции ($p < 0,01$). Однако к концу первых суток после коронарного шунтирования уровень МВ-КФК в крови оставался практически неизменным по сравнению с показателем через 6 часов и составил $33,75 \pm 5,1$ ед/л ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция зарегистрирована в группе пациентов, получающих в предоперационном периоде милдронат. Проведение операции коронарного шунтирования сопровождалось значительным выходом в кровь фермента МВ-КФК у данных пациентов. Значение МВ-КФК к 6 часам после операции увеличилось с исходного $8,25 \pm 1,41$ до $39,52 \pm 8,5$ ед/л ($p < 0,01$). К концу первых суток после операции отмечалось недостоверное снижение уровня МВ-КФК до $30,67 \pm 9,37$ ед/л ($p > 0,05$).

Повышение уровня кардиоспецифической фракции КФК — МВ — ассоциировано с повреждением миокарда [2]. В нашем исследовании получено достоверное увеличение кардиоспецифического энзима в первые сутки после коронарного шунтирования, что свидетельствует о повреждении миокарда, которое может быть обусловлено большим объемом операции, применением искусственного кровообращения, а также ишемическим и реперфузионным повреждением кардиомиоцитов во время операции. Ранее были проведены работы, в которых оценивали реперфузии во время реваскуляризации и повреждения миокарда по уровню и времени возрастания МВ-КФК в крови [3; 4]. Показано, что ранний пик и более высокий уровень увеличенного значения МВ-КФК наблюдается при успешной реперфузии, что связано с эффектом «вымывания» КФК-МВ из миокарда. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы отмечается нарастающее увеличение уровня МВ-КФК в крови пациентов к концу первых

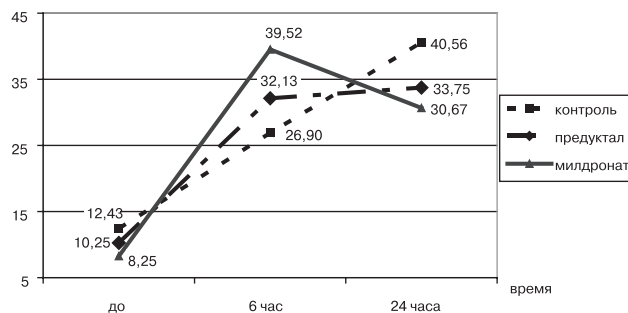


Рис. Динамика показателей МВ-КФК.

суток после проведения коронарного шунтирования, показатель которого через 24 часа после операции достоверно увеличен по сравнению с показателем через 6 часов, что свидетельствует о продолжающемся повреждении миокарда в течение первых суток после операции. В группах пациентов, получающих на фоне стандартной терапии стабильной стенокардии в предоперационном периоде кардиопротекторы милдронат и триметазидин, получена динамика, отличающаяся от группы контроля. В группе кардиопротекторов уровень МВ-КФК увеличивается к 6 часам после операции ($p < 0,01$). Однако к концу первых суток значение МВ-КФК в группе триметазидина повышается незначительно, практически не отличаясь от предыдущего показателя ($p > 0,05$), а в группе милдроната снижается к 24 часам после операции по сравнению со значением, полученным через 6 часов после проведения коронарного шунтирования ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение кардиопротекторов — милдроната и триметазидина — в предоперационном периоде коронарного шунтирования способствуют ограничению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, связанного с операцией.

Выводы

1. Использование кардиопротекторов — милдроната и триметазидина — в предоперационном периоде коронарного шунтирования способствует уменьшению степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, возникающего во время операции, и ограничению активности уровня МВ-КФК в крови пациентов в первые сутки после операции.

Литература

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989, с.102-127.
2. Jesse E.A., Miracle V.A. Cardiac biomarkers: Past, Present and Future//Am. J. Critical Care, 1998, Vol.7, No.6, p.418-423.
3. Owen A. Tracking the rise and fall of cardiac enzymes//Nursing, 1995, 25(5): 35-38.
4. Panteghini M., Cuccia C., Calarco M. et al. Serum enzymes in acute myocardial infarction after intracoronary thrombolysis//Clinical Biochemistry, 1986, 19:294-297.
5. Szasz G., Gruber W., Bernt E. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions//Clin. Chem. 1976 22: 650-656.

Поступила 12/05.04

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ*Кошелева Н. А., Ребров А. П.*

Саратовский государственный медицинский университет

Острый коронарный синдром — это период дестабилизации ишемической болезни сердца, характеризующийся высоким риском развития инфаркта миокарда и внезапной смерти [5]. Повреждение атеросклеротической бляшки вызывает попадание тромбогенных субстанций из липидного ядра в кровоток, что, в свою очередь, приводит к адгезии и активации тромбоцитов [35]. Две главные реакции тромбоцитов — адгезия и агрегация — опосредуются мембранными белками [3, 7]. Все эти белки в той или иной степени гликозилированы, то есть являются гликопротеинами [18]. Изменения пространственной структуры гликопротеиновых (ГП) рецепторов мембран тромбоцитов в процессе активации у больных острым коронарным синдромом приводят к изменению их углеводного состава, что также способствует повышенной склонности к тромбообразованию. Однако до настоящего времени выявлению значения углеводного компонента гликопротеиновых рецепторов кровяных пластинок в активации этих клеток у больных острым коронарным синдромом посвящены лишь единичные работы [8, 9, 10].

По современным представлениям, пусковым моментом для развития острого коронарного синдрома является повреждение поверхности эндотелия или атеросклеротической бляшки. Установлено, что первыми на повреждение реагируют нейтрофилы [19]. В ответ на повышение плазменных индукторов нейтрофилы приобретают готовность к участию в воспалении, которая складывается из активации клеток, “респираторного взрыва”, выработки медиаторов воспаления и кислородных радикалов [2]. Активация полиморфно-ядерных лейкоцитов происходит через рецепторы [20], большинство из них также являются гликопротеинами (интегрины, селектины) [30]. Ингибируя экспрессию рецепторов нейтрофилов, их фиксацию и контакт с эндотелием сосудов, можно влиять на ход воспалительного процесса в коронарном русле и развитие острого коронарного синдрома.

Углеводный состав гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов

Углеводные компоненты гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов представлены О- и N-гликанами [14, 37]. В структуру О-гликанов преимущественно входят N-ацетил-D-глюкозамин, N-

ацетил-D-галактозамин, N-ацетил-нейраминовая кислота, галактоза. N-гликаны представлены маннозой, фукозой и, в меньшей степени, N-ацетил-D-глюкозамином. Основная функция гликопротеиновых комплексов Ia-IIa и Ic-IIa — участие во взаимодействии с белками внеклеточного матрикса — коллагеном, фибронектином и др. Углеводные компоненты гликопротеинов (ГП) Ia, IIa преимущественно содержат N-ацетил-нейраминовую кислоту [37]. Имеются данные об участии этих комплексов не только в процессах адгезии, но и в процессах агрегации тромбоцитов [24]. ГП Ib — рецептор фактора Виллебранда и один из рецепторов тромбина, является наиболее гликозилированным белком поверхности тромбоцитов — углеводные остатки составляют около 50% от его массы. Его главная β -цепь содержит, в основном, О-гликаны, в составе которых обнаружены значительные количества N-ацетил-нейраминовой кислоты, галактозы, а также N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетил-D-галактозамина [14]. Бета-цепь ГП Ib содержит N-гликаны, в состав которых входят, в основном, манноза и фукоза [40]. ГП IX отличается высокой степенью гликозилирования. Углеводный компонент представлен, преимущественно, сиаловыми кислотами, благодаря которым поверхность тромбоцита имеет отрицательный заряд. ГП комплекс Ib-IX — является рецептором тромбина [33] и фактора Виллебранда [29]. Кроме того, гликопротеиновый комплекс Ib-IX за счет ассоциации с цитоскелетом участвует в поддержании дискоидной формы тромбоцита и стабилизирует его мембрану [24]. Комплекс ГП IIb-IIIa гликозилирован в меньшей степени, чем Ib, и содержит, преимущественно, разветвленные N-гликаны. Углеводные цепи ГП IIb содержат, в основном, фукозные, а ГП IIIa — маннозные остатки [40]. ГП IX является неиндуцибельным рецептором тромбоспондина и коллагена [28]. Углеводные компоненты ГП IV составляют 26% его молекулярной массы и представлены N-гликанами, содержащими, преимущественно, маннозу, галактозу, а также О-гликанами, содержащими N-ацетилнейраминовую кислоту, N-ацетил-D-галактозамин. Протеин GMP-140, или Р-селектин, или PADGEM является индуцибельным рецептором, опосредующим адгезивные взаимодействия между активированными тромбоцитами и эндотелиоцитами, нейтрофилами, моноцитами. Для молекулы

P — селектина сиаловая кислота является важной частью структуры. Углеводный состав других ГП мембран тромбоцитов изучен меньше.

Таким образом, в настоящее время доказана ведущая роль гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов в осуществлении и регуляции функциональной активности кровяных пластинок. Показано значение углеводных компонентов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов в адгезии, агрегации и, следовательно, в тромбообразовании.

Углеводный состав гликопротеиновых рецепторов нейтрофилов

В патоморфологических исследованиях умерших от инфаркта миокарда показано, что тромб коронарной артерии, как правило, располагается над разрывом (трещиной, дефектом) атеросклеротической бляшки различной глубины [39]. По современным представлениям, пусковым моментом для развития острого коронарного синдрома является повреждение покрова атеросклеротической бляшки. Любое повреждение ткани, независимо от его природы, приводит к воспалению [2, 27]. Нейтрофилы (полиморфно-ядерные лейкоциты, ПЯЛ) и продукты их секреции принадлежат к числу центральных участников воспаления [2]. Важнейшими физиологическими свойствами нейтрофилов, выявляемыми после их активации, являются изменение формы, адгезия, направленное движение (хемотаксис), выход в ткани из циркуляции (миграция), секреция ферментов и респираторный взрыв [23]. Для адгезии ПЯЛ на эндотелии необходима экспрессия молекул адгезии как эндотелиальными клетками, так и самими нейтрофилами [26].

Нейтрофильные рецепторы к лигандам белковой природы представлены тремя семействами молекул адгезии: интегрины, молекулы семейства иммуноглобулинов и селектины, большинство из них также являются гликопротеинами [20]. Селектины — семейство адгезивных белков, которые имеют три характерные черты: переменное число (от 2 до 9) повторов комплемент-регуляторных белков, домен эпидермального фактора роста и N-концевой лектиновый домен [41]. Селектины являются уникальными молекулами среди адгезивных белков, поскольку их естественные лиганды представляют собой карбогидратные терминалы гликопротеидов, которые связываются с селектинами через их N-концевой лектиновый домен [20, 32]. Семейство селектинов включает экспрессируемый на лейкоцитах (в том числе и нейтрофилах) L-селектин, а также E- и P-селектины, которые независимо экспрессируются на эндотелиальных клетках в ответ на различные стимулы (гистамин, тромбин, цитокины). Показано, что L-селектин опосредует эффект «катящихся» нейтрофилов вдоль

сосудистой стенки микроциркуляторного русла — феномен, который многие исследователи рассматривают как первый «шаг» адгезии лейкоцитов к эндотелию, что приводит к их накоплению в зоне воспаления. P-селектин опосредует транзитную, обратимую адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию, обуславливая феномен «катящихся» лейкоцитов; P-селектин связывается с карбогидратами лейкоцитарных гликопротеинов, главным образом, сходных с сиалил-Lewis X-сахарами и сульфатидами, экспрессируемыми на поверхности нейтрофилов [31]. E-селектин, подобно P-селектину, тоже транзитно экспрессируется на эндотелии и взаимодействует с сиалил-Lewis X-сахарами [41]. Однако, медиаторы воспаления вызывают появление P-селектина на поверхности эндотелия через несколько минут, а E-селектина — через 3-4 ч. Для молекулы E-селектина, как и P-селектина, сиаловая кислота является важной частью структуры. Показано, что P- и E-селектины распознают сиалил-Lewis X-сахара, карбоксильный конец которых, содержащий сиаловую кислоту и фукозу, найден в лейкоцитарных гликолипидах и гликопротеидах [41].

Полиморфно-ядерные лейкоциты экспрессируют под действием хемоаттрактантов молекулы адгезии семейства интегринов, которые содержат общую β -цепь (CD18) и разные α -субъединицы (CD11a, CD11b, CD11c) [30]. Лигандами интегринов являются молекулы межклеточной адгезии 1 и 2 (ICAM 1 и 2) из семейства иммуноглобулинов [38]. Считавшийся ранее только молекулой адгезии CD11/CD18 сейчас признан «детонатором» нейтрофилов, информирующим ПЯЛ о том, что они достигли предназначенной цели и иницилирующим фагоцитоз и провоспалительную активность [20].

В исследованиях с использованием моноклональных антител к CD18 было показано, что эта субъединица очень важна для адгезии ПЯЛ на эндотелиальной ICAM 1, трансэндотелиальной миграции и продуцирования оксидантов [34]. Взаимодействие CD11b/CD18 с биологической поверхностью вызывает массивное и продолжительное продуцирование радикалов кислорода ПЯЛ в ответ на физиологические концентрации хемотаксических лигандов [2]. Иммунологически идентифицированными гликолигандами нейтрофилов, которые можно рассматривать в качестве рецепторов маннозоспецифичного бактериального лектина, является рецептор комплемента CD11b/CD18 [22].

Функции суперсемейства иммуноглобулинов состоят в связывании растворимых лигандов и поверхностных лигандов клеток. Иммуноглобулиновые молекулы также играют важную роль в процессах активации, во многом способствуя осуществлению межклеточных взаимодействий [20]. Три члена суперсе-

мейства вовлекаются в клеточно-эндотелиальное взаимодействие: ICAM-1, ICAM-2 и VCAM-1. Различная регуляция экспрессии ICAM-1, ICAM-2 и VCAM-1 играет важную роль в адгезии лейкоцитов [43]. Высокий уровень экспрессии ICAM-2 постоянно выявляется на покоящихся эндотелиальных клетках, и эта экспрессия не усиливается при активации. Наоборот, ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 просто отсутствует. При активации эндотелия экспрессия этих молекул быстро усиливается [20, 36].

Таким образом, блокировка селектинов, вызывающих «роллинг» ПЯЛ вдоль эндотелия или интегринов, способствующих адгезии ПЯЛ на эндотелии, значительно уменьшают их экстравазацию и последующее накопление в местах воспаления, предотвращая опосредованное нейтрофилами повреждение тканей.

Для изучения углеводных детерминант гликопротеиновых рецепторов клеток используют лектины.

Лектины в изучении углеводного состава гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и нейтрофилов

По современным представлениям, лектины — белки неиммунной природы, способные специфически и необратимо связывать углеводы гликоконъюгатов без изменения химической структуры углеводных лигандов.

Лектины используются с диагностической целью, так как изменение состава, гистотопографии, количества их рецепторов — терминальных углеводных остатков гликоконъюгатов цитомембран — одно из наиболее ранних проявлений развивающегося патологического процесса [16].

Лектины для исследования выбираются с учетом их различной углеводной специфичности [14], с целью наиболее точной и полной идентификации углеводных компонентов гликопротеиновых рецепторов клеток, опосредующих их агрегацию. Так, фитогемагглютинин (РНА) взаимодействует почти со всеми углеводными компонентами гликопротеиновых рецепторов, поэтому его считают общим реагентом на ГП, хотя он преимущественно связывается с участками β D-галактозы [17]. Лектин зародыша пшеницы (WGA) специфически реагирует с N-ацетил-D-глюкозаминном, N-ацетил-нейраминовой (сиаловой) кислотой [16]; конканавалин А (Con A) — с маннозо-содержащими участками [25].

Предполагается, что действие лектинов может моделировать эффекты классических агонистов тромбоцитов — таких, как тромбин, АДФ и др. Исследования действия лектинов на тромбоциты показали, что некоторые из них способны индуцировать агрегацию тромбоцитов и секрецию из тромбоцитарных гранул.

Показано, что WGA и Con A, взаимодействуя с углеводными компонентами тромбоцитарной мембраны, вызывают фибриноген/ГП IIb-IIIa-зависимую агрегацию тромбоцитов, сопряженную с секрецией из гранул и активацией внутриклеточных систем передачи сигналов. Связывание Con A с тромбоцитарными гликопротеинами не является строго специфичным и осуществляется с ГП IIb-IIIa, Ib, IV и P-селектином [21]. Con A способен индуцировать “пэтчинг-кэппинг” ГП IIb-IIIa и связывание этого ГП с цитоскелетом тромбоцитов.

На поверхности нейтрофилов с помощью бактерий, несущих специфические лектины, были обнаружены участки, содержащие маннозу, галактозу [22].

Нарушение рецепторных структур и, следовательно, рецепции — одна из ведущих причин изменения функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов.

Изменения углеводной структуры гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов и нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом.

В литературе последних лет придается важное значение изучению роли углеводных детерминант гликопротеиновых рецепторов клеток крови при изменении их активности у больных острым коронарным синдромом. Опубликованы работы, характеризующие роль углеводного компонента гликопротеиновых рецепторов моноцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в активации этих клеток у больных острым коронарным синдромом [8, 13].

Выявлено, что у больных острым коронарным синдромом повышение агрегационной способности тромбоцитов и нейтрофилов сопровождается увеличением в составе углеводного компонента гликопротеиновых рецепторов этих клеток — маннозы, N-ацетил-D-глюкозамина, N-ацетил-нейраминовой кислоты, β D-галактозы [9, 10]. С увеличением тромбогенного потенциала крови у пациентов с не Q-и Q-инфарктом миокарда в составе активированных гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и нейтрофилов повышен уровень маннозы и β D-галактозы, по сравнению с больными с нестабильной стенокардией [11, 12]. Повышение уровня указанных углеводов на мембранах тромбоцитов и нейтрофилов может происходить как за счет экспрессии гликопротеинов, так и изменения их пространственной структуры.

Факторы, вызывающие и поддерживающие тромбоз, воспаление, многообразны и охватывают все основные сердечно-сосудистые нарушения. К ним можно отнести гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию и сахарный диабет [1, 19]. Высокий риск развития острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа связан с повышением функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов, вследствие неферментативного присоеди-

ния глюкозы к молекулам белка, значительно изменяющим их свойства на уровне рецепторного аппарата [1]. У больных сахарным диабетом 2-го типа агрегационная способность тромбоцитов и нейтрофилов повышена, и в составе их гликопротеиновых рецепторов увеличено количество β D-галактозы [12, 13]. Более высокие показатели агрегации тромбоцитов и нейтрофилов при развитии острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обусловлены увеличением в составе их гликопротеиновых рецепторов маннозы и β D-галактозы, по сравнению с больными только острым коронарным синдромом или только сахарным диабетом 2-го типа [11, 12, 13]. У больных острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа активация клеток крови происходит на фоне структурных изменений их рецепторов, обусловленных гликозилированием. Это может являться одной из причин более высокой функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов, более высокого риска тромбоза сосудов у пациентов с сочетанной патологией (ОКС и сахарный диабет 2-го типа).

На фоне лечения β -адреноблокаторами, нитратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, гепарином и использованием в качестве антиагреганта аспирина в дозе 162,5 мг/сут у больных ОКС к 10-й неделе терапии полностью нормализовалась функциональная активность нейтрофилов и, частично, тромбоцитов, а у пациентов ОКС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа функциональная

активность нейтрофилов и тромбоцитов сохранялась повышенной [11, 12, 13].

Заключение

Углеводный состав гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и нейтрофилов отражает функциональную активность этих клеток у больных острым коронарным синдромом.

Определение углеводного состава гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов и нейтрофилов у больных ИБС позволяет оценить риск развития внутрисосудистого тромбоза.

Наиболее чувствительным индуктором агрегации тромбоцитов и нейтрофилов является фитогемагглютинин, отражающий содержание β D-галактозы в составе гликопротеиновых рецепторов клеток. Изменения показателей агрегации тромбоцитов, нейтрофилов под действием фитогемагглютинина наиболее точно отражают их агрегационную активность.

Данный способ оценки функционального состояния тромбоцитов и нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом может применяться в практической работе лабораторий кардиологических стационаров, а также при проведении научных исследований.

Внедрение этого метода позволит улучшить оценку функционального состояния тромбоцитов и нейтрофилов, а, следовательно, установить тяжесть острой коронарной патологии, осуществить контроль за эффективностью проводимой терапии.

Литература

- Балаболкин М. И., Клебанов Е. М., Кремская В. М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология, 2000; 10: 74-87.
- Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия, 1997; том 62, 6: 659-668.
- Бышевский А.Ш., Галан С.Л., Дементьева И.А. и др. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение). Тюмень, 1996: 144с.
- Воскобой И. В., Ребров А. П., Киричук В. Ф. и др. Лектин-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией на фоне приема антиагрегантов // Клиническая медицина, 2001; 4: 21-24.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации // Кардиология 2001; 10 (приложение): 1-23
- Грацианский Н. А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ» // Кардиология, 2002; 1: 4-14.
- Киричук В.Ф. Физиология крови. Саратов, СарГМУ, 1999: 66с.
- Киричук В.Ф., Воскобой И.В. Влияние различных лектинов на агрегацию тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией. // Российский кардиологический журнал, 1999; 4: 73-74.
- Киричук В.Ф., Воскобой И.В., Ребров А.П. Роль углеводной специфичности гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов в тромбообразовании у больных с нестабильной стенокардией // Кардиология, 2001; 11: 83.
- Киричук В.Ф., Кошелева Н.А., Ребров А.П. Лектин-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом и его сочетанием с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Российский кардиологический журнал, 2002; 4: 39-45.
- Киричук В.Ф., Кошелева Н.А., Ребров А.П. Углеводная специфичность мембран тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом и его сочетанием с инсулиннезависимым сахарным диабетом // Тромбоз, гемостаз и реология, 2002; 3: 46-51.
- Киричук В.Ф., Кошелева Н.А., Ребров А.П. Углеводный компонент гликопротеиновых рецепторов мембран тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом и его сочетанием с сахарным диабетом 2-го типа // Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция, 2002; 4: 47-52.
- Кошелева Н.А., Ребров А.П., Киричук В.Ф. Роль углеводного компонента гликопротеиновых рецепторов мембран нейтрофилов в изменении их активности у больных острым коронарным синдромом и его сочетанием с сахарным диабетом 2-го типа // Бюллетень сибирской медицины, 2002; 2: 38-44.
- Лахтин В. М. Лектины в исследовании углеводной части гликопротеинов и других природных гликоконъюгатов // Биохимия, 1995; 60 (2): 187-217.
- Луцки А. Д. Лектины как селективные гистохимические маркеры отдельных типов и субпопуляций клеток, тканевых экстрацеллюлярных структур // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1988; 11: 83-101.
- Луцки А. Д., Зербино Д.Д. Применение лектинов в патоморфологии: итоги и перспективы. // Архив патологии, 1988; 3: 77-81.
- Луцки А. Д., Детюк Е. С., Луцки М. Д. Лектины в гистохимии. Львов; 1989: 144с..
- Мазуров А.В., Васильев С.А. Структура и функции мембранных гликопротеидов тромбоцитов. // Гематология и трансфузиология, 1994; т.39, 1: 29-34.

19. Маянская С. Д., Куимов А. Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром // Российский кардиологический журнал, 2001; 2: 76-83.
20. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина 1995, 224с..
21. Смирнова И.В., Хаспекова С.Г., Игнатов В.В. и др. Взаимодействие агглютинаина зародышей пшеницы и конканавалина А с тромбоцитами, стимуляция функциональных реакций тромбоцитов и связывание с мембранными гликопротеинами // Биохимия, 1998; т.63, вып. 6: 842-851.
22. Тимошенко А. В., Фомичев А. Ю., Черенкевич С. Н. Влияние метаболитических ингибиторов на устойчивость манны-зоспецифичных контактов *Escherichia coli* к 12 и нейтрофилов человека // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 1994; 5: 9-13.
23. Улумбекова Э.Г., Челышева Ю.А. Гистология. М.: ГЭОТАР, 1997: 960 с..
24. Федоров Н.А., Гамзатова П.А. Фибронектин плазмы крови // Гематология и трансфузиология, 1985; 5: 43-46.
25. Хомутовский О. А., Луцук М. Д., Передерей О. Ф. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран. Киев; 1986: 144 с.
26. Чеснокова Н. П., Михайлов А. В. Воспаление. Саратов; 1999: 166 с..
27. Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Бриль Г. Е. и др. Типовые патологические процессы. Саратов; 2001: 324 с..
28. Aiken M.L., Ginsberg M.H., Byers-Ward V. et al. A monoclonal antibody to glycoprotein VI induces platelet activation // Blood, 1987; 70: 346-351.
29. Andrews R.K., Booth W.J., Gorman J.J. et al. Purification of botrocetin from bothrops Jararaca venom. Analysis of the botrocetin-mediated interaction between von Willebrand factor and the human platelet membrane glycoprotein Ib-IX complex // Biochem., 1989; 28: 8317-8326.
30. Arnaut M.A. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18 // Blood., 1990; 75: 1037-1050.
31. Aruffo A., Kolanus W., Walz G. et al. CD 62/P-selectin recognition of myeloid and tumor cell sulfatides // Cell., 1991; 67: 35-44.
32. Bishop G.A., Hall B.M. Expression of leukocyte and lymphocyte adhesion molecules in the human kidney // Kidney Int. 1989; 36: 1078-1085.
33. Bemdt M.C., Mazurov A.V., Vinogradov D.V. et al. Topographical association of the platelets Fc-receptor with the glycoprotein IIb-IIIa complex // Platelets, 1993; 4: 190-196.
34. Bevilacqua M.P., Stengelin S., Gimbrone M.A. et al. Endothelial adhesion molecule-1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins // Science, 1989; 243: 1160-1164.
35. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction/ A report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Unstable Angina) // J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 970-1062.
36. Campanero M.R., Rulido R., Ursa M.A. et al. An alternative leukocyte homotypic adhesion mechanism, LFA-1/ICAM-1-independent, triggered through the human VLA-4 integrin // J. Cell Biol., 1990; 110: 2157-2165.
37. Crock M. Sialic acid: its Importance to platelet function on health and disease // Platelets, 1991; 2: 1-11
38. Cronstein B.N., Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation // Arthr. and Rheum., 1993; 36: 147-157.
39. Davies M. J., Richardson P. D., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaque: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content // Br. Heart J., 1994; 69: 377-381.
40. Fitzgerald L.A., Philips D.R. Platelet membrane glycoproteins. In: Haemostasis. Basic principles and clinical practice / Eds. R. W. Colvian,
41. Foxall C., Watson S.R., Dowbenko D. et al. The three family recognize a common carbohydrate epitope. The sialyl Lewis (X) oligosaccharide // J. Cell. Biol., 1992; 117: 895-902.

Поступила 9/01-2004

О ВЕРОЯТНОМ МЕХАНИЗМЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЭФФЕКТЕ ГИПОЛИПОДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС

(обзор литературы с привлечением собственных данных)

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Сенаторов Ю.Н., Мальцева И.А.

Тюменский кардиологический центр — филиал Томского НИИ кардиологии СО РАМН

Резюме

В настоящей работе анализируются возможные пути развития гиперхолестеринемии. Обсуждается роль функции клеточной мембраны в обеспечении холестеринового гомеостаза. С позиций структурно-функциональной стабилизации биомембран анализируется гиполипидемический и плейотропные эффекты статинов. Рассматривается связь уровня холестерина крови и прогноз ишемической болезни сердца, которая, по-видимому, в определенной мере носит опосредованный характер.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, атеросклероз.

В 1913 г. 27-летний Н.Н. Аничков, скармливая кроликам холестерин (ХС), обнаружил развитие у них жировой дистрофии печени, костного мозга и отложение ХС в интима аорты [1]. На этом основании автор разработал холестериновую модель атеросклероза у кроликов. Эксперименты Н.Н. Аничкова положили начало многолетнему биохимическому этапу изучения атеросклероза, итогом которого стало создание липопротеидной теории атеросклероза. Данная концепция развития атеросклероза в настоящее время признана большинством исследователей. За 90-летний период всестороннего изучения атерогенеза наши представления об этом сложном процессе значительно обогатились. На современном уровне наших знаний инфильтрационная теория патогенеза атеросклероза представляется более сложной, чем теория липидной инфильтрации Н.Н. Аничкова. Однако и сегодня кажется вполне правомерной формула: «без холестерина нет атеросклероза». Многочисленные исследования давно продемонстрировали тесную связь уровня ХС крови с заболеваемостью ИБС и смертностью от нее [2]. Это нашло отражение в тезисе: «Снижение концентрации холестерина сыворотки в популяции — крайне важный фактор уменьшения смертности от ишемической болезни сердца».

Каков же механизм повышения ХС в крови? Понятно, что уровень этого стероида в организме определяется сбалансированностью двух полярных по своей физиологической сущности процессов: скорости поступления и интенсивности выведения. Происхождение ХС в организме обусловлено поступлением его с пищей и синтезом, прежде всего, в печени (до 80% всего образующегося в организме) из активной формы уксусной кислоты — ацетилкоэнзима А. Соотношение пищевого и эндогенного ХС составляет примерно 1:3.

Ежедневно с пищей поступает от 200 до 500 мг ХС, в среднем — 300-400 мг. Причем в кишечнике усваи-

вается 30-40% этого липида. Нужно отметить, что пищевой ХС угнетает синтез ХС в печени, т.е. синтез ХС регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Предполагается, что ХС может угнетать синтез редуктазы или индуцировать синтез ферментов, участвующих в ее деградации. В этом случае тормозится восстановление β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту, что незамедлительно сказывается на синтезе ХС в целом [3, 4]. Наличие этих конкурентных взаимоотношений уменьшает вероятность избыточного накопления данного стероида в организме. Этот факт подтверждается результатами пробы с жировой нагрузкой, предложенной в 1983г. J.Patsch [5] и заключающейся в приеме натошак в течение 5 минут 20% сливок из расчета 6,5 г жира на 1м² поверхности тела. За короткое время испытуемый принимает, в среднем, 130 г жира, из них насыщенных — 84 г; ХС — 510 мг. Потребление ХС в этой пробе существенно превосходит среднесуточное количество. Однако при этом не обнаруживается изменение уровня ХС в крови больных ИБС через 3 часа; у части пациентов выявляется тенденция к его увеличению через 6 часов [6,7]. У здоровых людей аналогичная жировая нагрузка сопровождалась снижением концентрации в крови общего ХС и ЛПНП через 3 часа [8]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что поддержание холестеринового гомеостаза обеспечивается тонко регулируемые механизмы его обмена.

Это обстоятельство, очевидно, обусловлено чрезвычайно важной ролью холестерина в жизнедеятельности организма. Прежде всего, необходимо отметить, что холестерин является основным структурно-функциональным компонентом плазматических мембран [9, 10, 11]. Его накопление в биомембранах сопровождается уменьшением процессов диффузии, нарушением электролитного баланса, ферментативной активности, рецепторной чувствительности и

т.д., что, в конечном итоге, определяет уровень функциональной активности клеток, тканей и органов. Изменение липидной структуры имеет чрезвычайно важное значение как в краткосрочных приспособительных реакциях в ответ на постоянно меняющиеся условия существования организма, так и в результате закономерных сдвигов в процессе жизнедеятельности. На этом основании Ю.М. Лопухин с соавт. [12] обосновал и предложил холестериную гипотезу старения и смерти. Следует также напомнить, что ХС является основным предшественником всех стероидных гормонов в надпочечниках, яичниках, семенниках и плаценте [3].

Вероятный риск развития атеросклероза при потреблении жиров объясняют вовлечением в атерогенез хиломикронов и продуктов их гидролиза — ремнантов («осколков» хиломикронов) [13, 14, 15]. Постпрандиальная гиперлипидемия обусловлена, преимущественно, нарушением обмена триглицеридов, увеличение которых имеет независимое атерогенное значение [16, 17, 18].

Таким образом, наличие очень тонкого механизма поддержания холестеринowego гомеостаза ставит под сомнение, по крайней мере, ведущую роль пищевого ХС в развитии гиперхолестеринемии. Этот тезис подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями, свидетельствующими о весьма невысокой гипохолестеринемической эффективности антиатеросклеротической диеты. Так, метаанализ 19 рандомизированных исследований эффективности диетических вмешательств у представителей неорганизованных групп населения показал, что диетические вмешательства, продолжающиеся не менее 6 месяцев, позволяют снизить уровень ХС, в среднем, на 5,3% [19]. На основании изучения у больных ИБС диетических мероприятий за период от 6 месяцев до 6 лет, L.E. Ramsey et al. [20] пришли к следующему заключению: «Результаты использования гипохолестеринемической диеты как первоначального лечебного мероприятия слишком незначительны, чтобы иметь какое либо значение в ведении больных с концентрациями холестерина сыворотки крови более 6,5 ммоль/л...». Убедительные данные, представленные авторами, не оставляют сомнения в достоверности вывода, однако, справедливости ради, слово «лечебного» в данной цитате следует заменить на слово «гипохолестеринемического». Дело в том, что между уровнем ХС в крови и клинической картиной ИБС нельзя выявить четкую связь. В ряде работ показано, что при коронарной болезни сердца обнаруживается как гипер-, так и нормо-, и гипохолестеринемия. Последняя прогностически неблагоприятнее, чем гиперхолестеринемия [21, 22, 23, 24].

Кроме того, анализ крупных контролируемых исследований по оценке эффективности влияния ди-

етических мероприятий на прогноз ИБС продемонстрировал, на первый взгляд, парадоксальные результаты (DART, Lyon Heart Study et al.) [19]. На большом количестве исследуемых было показано, что ограничение в пищевом рационе животных жиров (прежде всего, их насыщенных фракций), холестерина и увеличение употребления жирных сортов рыбы приводило к достоверному снижению, по сравнению с контрольной группой, общей летальности, в среднем на 20-29%, коронарной смерти — на 30%. При этом содержание ХС в крови снижалось не более, чем на 3,5% или оставалось на прежнем уровне. Результаты представленных исследований свидетельствуют о положительном влиянии омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на летальность от коронарных причин без изменения общего ХС плазмы. То есть, было продемонстрировано, что наиболее эффективным, в плане вторичной профилактики ИБС, является не снижение потребления насыщенных жиров и холестерина, а повышение потребления полиненасыщенных жирных кислот [25, 26]. Этот факт нашел отражение в клинических рекомендациях по диете Американской ассоциации сердца, которая содержит советы по употреблению не менее двух порций рыбы в неделю, особенно жирных сортов [27].

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать заключение, что уровень ХС крови мало зависит от поступления его в организм с пищей.

Вполне логично предположить активацию биосинтетических процессов ХС в печени как вероятный механизм развития гиперхолестеринемии. Но этот тезис расходится с привычным и вполне закономерным представлением об угасании биологических процессов с возрастом. Подтверждением этому служат результаты экспериментальных работ, свидетельствующие о снижении активности выработки ХС печенью у стареющих животных [28]. Отсутствие четких представлений о механизмах активации холестерин-синтетических процессов и убедительных его доказательств у человека в период атерогенеза ставят под сомнение вероятность данного фактора как основополагающего в развитии гиперхолестеринемии.

В определенной мере подтверждением сказанному может служить цитата, принадлежащая очень авторитетным ученым — Ю.М. Лопухину, А.И. Арчакову, Ю.А. Владимирову, Э.М. Когану из их капитального труда «Холестериноз» [12]: «Период увлечения ингибиторами биосинтеза холестерина с целью лечения гиперхолестеринемии сменился периодом разочарования. Бесперспективность использования фармакологических воздействий на этот процесс в клинике становится все более очевидной». Вместе с тем, в настоящее время широкое распространение получили гиполипидемические препараты — статины, действие которых основано на ингибировании клю-

ческого фермента синтеза ХС — β -гидрокси, β -метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Чтобы разобраться, насколько слабы позиции цитируемых ученых и так ли далеки они от истины, необходимо напомнить основные этапы механизма гипоchoлестеринемического действия статинов. В результате подавления синтеза ХС происходит снижение его содержания в гепатоцитах. Это сопровождается образованием дополнительного количества апо В, Е-рецепторов на плазматических мембранах и увеличение захвата гепатоцитами ЛПНП для обеспечения клеток холестеринем, необходимым для образования желчных кислот. В результате происходит снижение уровня ЛПНП и общего ХС крови [3, 29]. Следует отметить, что увеличенный захват ЛПНП из крови гепатоцитами происходит на фоне неполного подавления синтеза ХС в печени. Указанное обстоятельство создает условия для переполнения клеток печени ХС, развития жировой дистрофии печени и печеночной недостаточности. Но, поскольку статины не вызывают подобного отравления, логичны поиски какого-то дополнительного их свойства, обеспечивающего удаление ХС из гепатоцитов. Основным путем утилизации ХС — окисление его в желчные кислоты. Ключевой фермент, лимитирующий эту биохимическую реакцию — 7-альфа-гидроксилаза — является типичным мембранотропным ферментом. Это значит, что он локализуется в липидной фазе плазматической мембраны и активность его зависит от липидного окружения и микровязкости мембраны, ее текучести [12, 30, 31]. Следовательно, эффективная холестеринемическая разгрузка гепатоцитов возможна лишь при одновременной активации процессов желчегенеза, которая связана с позитивной структурной модификацией мембраны. Поэтому мы вправе ожидать от статинов мембраностабилизирующих свойств.

Сотрудником нашего института А.А. Козловым [32] было показано, что прием больными ИБС ловастатина и симвастатина сопровождается снижением активности перекисного окисления липидов, изменением структурной организации липидного бислоя тромбоцитов, увеличением ее текучести и ростом функционального состояния. Полученные данные в определенной мере подтверждают концепцию мембраностабилизирующего эффекта статинов в механизме холестеринемического действия и не только его.

Важной особенностью статинов является тот факт, что многие их эффекты невозможно объяснить только влиянием на липидный обмен. Эти эффекты названы плеiotропными. В ряде обзорных работ [33, 34, 35] проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие нормализующее действие статинов на эндотелиальную дисфункцию за счет экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы. Практически у всех статинов выявлено антиишемическое действие,

характеризующееся уменьшением величины депрессии сегмента ST у больных ИБС при физических нагрузках, не сопровождающееся изменением состояния венечных артерий. Показано антитромбогенное действие симвастатина, установлено также улучшение под влиянием данного препарата реологии крови, микроциркуляции. К числу важных плеiotропных свойств ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует отнести противовоспалительные и иммунокорригирующие. Обнаружено также их положительное действие при остеохондрозах, деменции, желчнокаменной болезни, способность стимулировать ангиогенез в ишемизированных тканях и т. д.

Таким образом, статины нельзя рассматривать как исключительно гиполлипидемические препараты. Их спектр фармакологического действия гораздо шире и охватывает различные системы организма. Это многообразие клинических эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ряде случаев, по-видимому, можно объяснить вовлечением в физиологические процессы группы белков семейства Ras/Rho, подвергшихся посттрансляционной модификации продуктами метаболизма мевалоната [36]. Не исключается, однако, что полипотентность статинов реализуется через универсальный акцептор — биологические мембраны, в частности — их липидный бислой, контролируемые жизненно-важные функции клеток и, следовательно, организма в целом. Изложенное дает основание предполагать, что ядром холестеринемической функции статинов является сочетание подавления активности ключевого фермента синтеза ХС со способностью активно удалять ХС из организма вследствие структурной стабилизации биомембран. В то же время, имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие о гепатотоксическом действии статинов, дают основание полагать, что полной нормализации холестеринемического метаболизма печени не происходит, и определенные условия для развития жировой дистрофии печени сохраняются [53].

Здесь уместно напомнить, что в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге в 70-х годах было синтезировано около 20 химических соединений — производных дезоксимевалоновой кислоты, угнетающих биосинтез ХС. Одно из них под названием пенфенон (натриевая соль 2-фенил-3-гидрокси-3-метилпентановой кислоты) было даже направлено на клиническое испытание. Однако, эти исследования были свернуты [37]. По-видимому, изолированное ингибирование синтеза ХС без одновременной активации процессов его эвакуации из гепатоцитов представляется малоэффективным или даже токсичным. Следовательно, цитируемое выше высказывание не является абсолютным противоречием истине.

Таким образом, мы подошли к последнему звену,

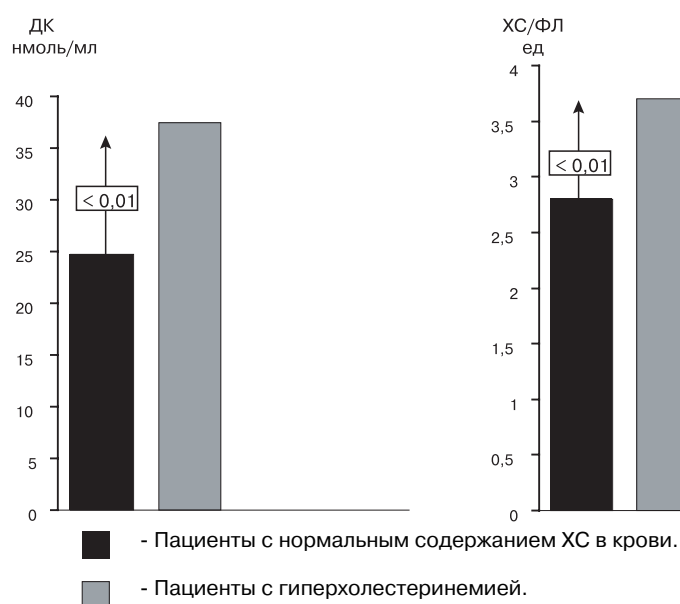


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в крови и величина отношения ХС/ФЛ в эритроцитарной мембране у больных ИБС с различным уровнем холестерина сыворотки.

обеспечивающему холестеринотому гомеостаз — утилизации холестерина. По-видимому, имеется достаточно оснований рассматривать его как лабильный, тонко регулируемый и действенный фактор контроля холестеринотому обмена. Так, в экспериментальной работе С.Д.Клаассен показана хорошая корреляция между высокой скоростью окисления ХС в желчные кислоты и низким его содержанием в крови крыс. А.Г.Николан et al. установили снижение у больных атеросклерозом скорости окисления ХС в печени [12].

В определенной мере подтверждением сказанному являются результаты проведенных нами исследований, продемонстрировавших достоверно более высокий уровень в крови у больных ИБС с гиперхолестеринемией диеновых конъюгатов — промежуточных продуктов перекисного окисления липидов. Эти данные согласуются с установленным фактом тесной связи активизации процессов свободнорадикального окисления с атеросклерозом [38]. Как известно, перекисное окисление липидов является мощным фактором дезорганизации клеточной мембраны [30, 39, 40]. О деструктивных процессах в липидном бислое мембраны дает представление величина отношения содержания в ней свободного холестерина к сумме фосфолипидов. Как показано на рис. 1, у больных ИБС с гиперхолестеринемией этот показатель в эритроцитарной мембране существенно выше, что свидетельствует об увеличении микровязкости мембраны и снижении ее функционального потенциала [12, 41].

Представленные факты позволяют выстроить следующую гипотетическую последовательность собы-

тий: активация свободно-радикального окисления и других факторов, оказывающих дезорганизующее влияние на клеточные мембраны, ведут к дестабилизации ее липидного бислоя, что, в свою очередь, вызывает затруднение эвакуации ХС из печени в результате уменьшения его окисления в желчные кислоты. Перегрузка гепатоцитов холестерином сопровождается уменьшением числа рецепторов к липопротеидам, ограничению их захвата из крови и развитием гиперхолестеринемии. Последняя является причиной усиленного поступления ХС в гладкомышечные клетки сосудистой стенки. В соответствии с гипотезой R.Jackson и A.Gotto [41], накопление ХС в биомембране понижает ее жидкостность, что резко отражается на всей метаболической активности клетки.

Поддержание оптимальной жидкостности мембраны обеспечивается эстерификацией ХС. При исчерпании способности компенсаторного синтеза жирных кислот и эстерификации ХС, активизируется пролиферация гладкомышечных клеток, чтобы утилизировать избыток ХС на построение мембран вновь образующихся клеток. То есть, в процессе атерогенеза еще более нарушается функция клеточных мембран, что сопровождается формированием дополнительных патогенетических факторов развития атеросклероза.

Атерогенная роль рецепторного клеточного аппарата, функция которого также тесно связана со структурно-функциональной организацией липидного бислоя плазматической мембраны, чрезвычайно велика [42]. Так, нарушение липидного обмена может быть обусловлено неэффективным рецептор-опосредованным механизмом метаболизма ремнантов хиломикронов. В результате активизируется нереперторный эндоцитозный их захват моноцитами-макрофагами с образованием пенных клеток и формированием атером [13]. Вместе с тем, быстрое исчезновение липопротеидов, богатых триглицеридами, из кровотока после жировой нагрузки под влиянием ловастатина является, по мнению M.S.Weintraub et al. [43], результатом увеличения числа рецепторов к ЛПНП, что может быть связано со стабилизацией клеточной мембраны под влиянием ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Исходя из вышеизложенного, логично предположить, что улучшение липидной структуры клеточной мембраны может способствовать нормализации липидного обмена, в частности, снижению уровня ХС

Таблица

Изменение исследуемых показателей под влиянием мембраностабилизирующей терапии

Показатель	Лазеротерапия		р	Лечение мембранопротекторами		р	Имитация лазеротерапии		р
	ХС< 5,2 Моль/л	ХС> 5,22 ммоль/л		ХС <5,2ммоль/л	ХС >5,22ммоль/л		ХС< 5,2 ммоль/л	ХС> 5,22 ммоль/л	
ДК	24,5±2,5	37,1±3,9	<0.001	25,8±4,9	40,5±7,1	<0.001	31,2±6,1	33,6±7,8	нд
	18,7±1,1	18,6±1,3***	нд	29,5±7,3	20,8±1,6***	нд	31,9±9,4	35,8±14,8	нд
ХС/ФЛ	2,66±0,2	3,75±0,3	<0.001	2,46±0,3	3,44±0,3	<0.001	2,5±0,5	2,3±0,6	нд
	2,40±0,2	2,46±0,2***	нд	2,57±0,4	2,43±0,2**	нд	2,33±0,5	2,0±0,6	нд
ХС крови	4,57±0,1	6,24±0,2	<0.001	4,42±0,2	6,52±0,2	<0.001	4,57±0,1	6,34±0,2	<0.001
	5,02±0,1	4,99±0,2***	нд	4,05±0,3	5,1±0,2***	<0.001	4,83±0,3	5,98±0,3	<0.001
ХСЛПНП	2,65±0,1	4,84±0,1	<0.001	3,11±0,2	4,74±0,1	<0.001	2,70±0,1	4,66±0,2	<0.001
	3,14±0,3	3,60±0,1***	нд	2,78±0,2	3,67±0,2***	<0.001	2,94±0,1	4,33±0,3	<0.001
ИА	3,15±0,3	7,21±0,4	<0.001	5,06±0,4	7,66±0,9	<0.001	3,48±0,3	8,94±1,1	<0.001
	4,71±0,8	4,80±0,4***	нд	5,33±0,6	5,39±0,7*	нд	5,1±0,7	7,75±0,8	<0.001
Толерантность к физической нагрузке	65,0±5,1	56,0±4,5	нд	66,6±9,6	70,0±9,2	нд	85,1±11	60,0±12	нд
	81,7±6,3*	69,0±5,1*	нд	75,0±10	87,5±9,8	нд	80,2±13	62,5±18	нд

Примечание: ДК-диеновые конъюгаты, ИА – индекс атерогенности.

крови в результате повышения активности ферментативных систем, обеспечивающих окисление данного стероида в желчные кислоты, и росту чувствительности рецепторов к апо-белкам и «захвату» гепатоцитами липопротеидов низкой плотности из крови.

С целью оценки значения структурной стабилизации клеточной мембраны в нормализации уровня холестерина крови нами были использованы антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства лазерного облучения [44, 45, 46, 47] и комбинации медикаментозных мембранопротекторов, продемонстрированные в ранее проведенных исследованиях [48, 49]. Комбинация медикаментозных мембранопротекторов (ММП) включала лекарственные препараты, действие которых направлено на основные факторы, повреждающие мембрану: антиоксиданты (витамин Е, эмоксипин), ингибитор фосфолипаз (делагил), ингибитор липаз (никотиновая кислота), донатор полиеновых фосфолипаз (эссенциале). Исследовали больных ИБС с нормальным (<5,2 ммоль/л) и повышенным (>5,2 ммоль/л) содержанием ХС в крови.

Лазерное облучение и прием медикаментозных мембранопротекторов сопровождалось падением активности ПОЛ, более выраженным в группе больных с исходно повышенным уровнем ХС. В этой же группе пациентов наблюдалось улучшение физико-химических свойств мембраны эритроцитов, о чем свидетельствует достоверное снижение отношения свободного ХС мембраны к сумме фосфолипидов. В группе больных, где произошли позитивные структурные изменения в строении мембраны наблюдалось достоверное и довольно выраженное снижение уровня общего ХС крови, ХС ЛПНП, индекса атерогенности (табл.). На наш взгляд, весьма наглядно демонстрирует связь содержания ХС в крови с модификацией

клеточной мембраны рис. 2, где показана динамика уровня ХС крови и отношения ФЭА/СФМ в эритроцитарной мембране под влиянием лазерного облучения. Обращает внимание почти зеркальное отражение представленных кривых – изменения носят разнонаправленный характер. Связь между рассматриваемыми параметрами подтверждается наличием тесных корреляционных взаимоотношений. Так, коэффициент корреляции между уровнем ХС в крови и отношением ФЭА/СФМ в эритроцитарной мембране после лазеротерапии составил 0,83.

Таким образом, по предложенной концепции гипохолестеринемический эффект в значительной мере обусловлен структурной стабилизацией биомембран

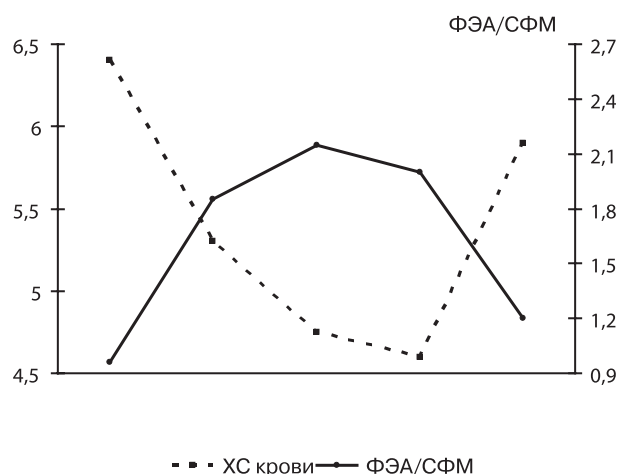


Рис. 2. Динамика уровня ХС крови и величины показателя ФЭА/СФМ эритроцитарной мембраны под влиянием лазерного облучения.

Примечание. И – исходно; К – после окончания 10-дневного курса лазеротерапии. Звездочками обозначены показатели, достоверно отличающиеся от исходных.

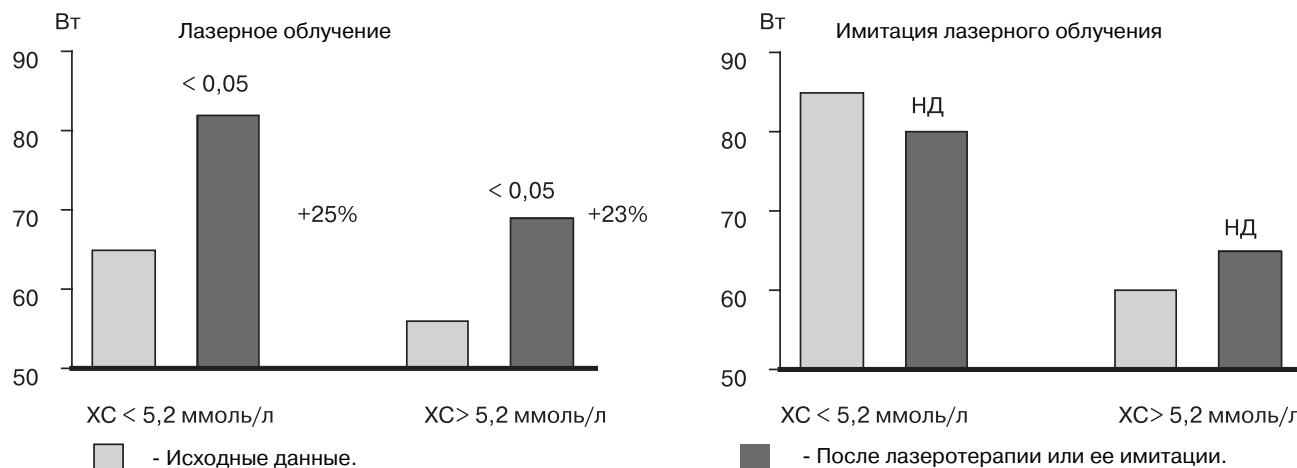


Рис.3. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных ИБС с различным уровнем ХС крови под влиянием лазеротерапии.

и нормализацией холестерина гомеостаза за счет активизации его утилизации — окисления в желчные кислоты.

Хотелось бы обратить внимание еще на один факт. На рис. 3 видно, что мембраностабилизирующая терапия с использованием лазерного облучения сопровождается увеличением толерантности к физической нагрузке как у больных с исходно высоким уровнем ХС в крови и хорошим гиполипидемическим эффектом, так и в группе пациентов с нормальным содержанием ХС в крови и отсутствием его изменений в процессе лечения. Подобные результаты, как известно, получены и при изучении статинов, показавших хороший клинико-прогностический эффект при их применении у больных ИБС с исходно нор-

мальным уровнем ХС в крови [50]. Заслуживает внимание также то обстоятельство, что эффективная гиполипидемическая терапия с применением клофибрата и ниацина не уменьшала общую смертность у больных с коронарной недостаточностью [51, 52]. Эти факты наводят на мысль о том, что механизм реализации клинического и, вероятно, прогностического эффекта лежит вне холестеринснижающего действия и обусловлен иными причинами, тесно связанными с позитивными сдвигами в структурно-функциональной организации биологических мембран. Другими словами, гиполипидемический и клинико-прогностический эффекты в данном случае идут параллельно, опосредованные единым биологическим процессом.

Литература

- Аничков Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в органах двоякопреломляющихся жиров / Труды обш. русских врачей в С-Петербурге, 1912-1913.
- Превентивная кардиология. Под ред. Г.И. Косицкого — М., 1987.
- Климов А.Н., Никуличев Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб, 1995.
- Tomkins G.M., Sheppard H., Chaikoff J.L. Cholesterol synthesis by liver. III. Its regulation by ingested cholesterol // J. Biol. Chem. — 1953. — vol. 201. — P. 137-141.
- Patsch JR, Karlin JB, Skolt LW, et al. Inverse relationship between levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipidemia // Proc Nat Acad Sci USA. — 1983. — Vol. 80. — P. 1449-53.
- Перова Н.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и др. Влияние ловастатина на концентрацию липидов и аполипидопротеинов сыворотки крови после алиментарной жировой нагрузки у больных ИБС // Кардиология. — 1993. — №4. — С. 8-10.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Олферьев А.М. и др. Правастатин в коррекции атерогенной экзогенно — индуцированной постпрандиальной гиперлипидемии // Кардиология. — 2002. — №1. — С. 27-32.
- Оганов Р.Г., Бубнова М.Г. Роль постпрандиальной гиперлипидемии в атерогенезе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — №2. — С. 4-10.
- Сим Э. Биохимия мембран. — М., 1985.
- Кагава Я. Биомембраны. — М., 1985.
- Болдырев А.А. Биохимия мембран. — М., 1986. — 111 С.
- Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. и др. Холестериноз. — М., 1983.
- Zilversmit D.B. Atherogenesis: a postprandial phenomenon // Circulation — 1979. — Vol. 60. — P. 473-484.
- Slyper A.H. A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis // Lancet 1992; — Vol. 340. — P. 289-91.
- Fielding BA, Callow J, Owen RM, et al. Postprandial lipemia: The origin oia: The origin ostudied by specific dietary fatty intake during sequential meals // Am. J. Clin. Nutr., — 1996. — Vol. 63. — P. 36-41.
- Carlson L., Bottiger L., Ahfeldt P. Risk factors for myocardial infarction in Stockholm prospective study // Acta med. Scand. — 1997. — vol. 206. — P. 351-360.
- Mamo JCL. Atherosclerosis as a postprandial disease // Endocr. Metab. — 1995. — P. 229-244.
- Shepherd J., Cobbe S.M., Ford J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hipercholesterolemia // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1301-1307.
- Гиляревский С.Р. Парадоксы диетических подходов к профилактике ишемической болезни сердца // Сердце. — 2002. — №3. — С. 128-134.
- Ramsay L.E. Br. Med. J. — 1991. — Vol. 303. — P. 953-957.
- Кухарчук В.В., Тарарек Э.М., Брюхановский В.И. Основные результаты научно-исследовательских работ по направлению «атеросклероз» // Вест. РАМН — 1998. — №2. — С. 19-23.
- Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клини-

- ческими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза // Кардиология. - 1995. - №1. - С.39-43.
23. Плавинская С.И., Шестов Д.Б., Плавинский С.Л. и др. Роль общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов высокой плотности в прогнозе ишемической болезни сердца. Анализ результатов проспективного популяционного исследования с использованием компьютерного моделирования // Кардиология. - 1997. - №2. - С.55-59.
 24. Качалова Д.В., Грацианский Н.А., Деев А.Д., Нечаев А.С. Впервые возникшая стенокардия, роль липидов липо- и аполипротеинов А1 и В для прогноза ишемической болезни сердца // Кардиология. - 1990. - №9. - С.44-48.
 25. Cott J.A., Oliver M.F. The low fat/low cholesterol diet is ineffective // Eur. Heart J. - 1997. - vol 18. - P.18-22.
 26. Явелов И. Диета в лечении больных ишемической болезнью сердца: что предпочесть? // Русский мед. жур. - 2000. - №16. - С.1059-1060.
 27. Оганов Р.Г., Киселева Н.Г., Поздняков Ю.М. Десять шагов к здоровью питания: методическое пособие для врачей семейной и общей практики // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2002. - №1. - С.30-36.
 28. Takeuchi N., Yamamura Y., Katsyana Y. et al. Impairment of feed back control and induction of cholesterol synthesis in rats by ageing - Exp. Gerontol. - 1976. - Vol.11. - P.121-126.
 29. Reihner E., Rudling M., Stahlberg D. et al. Influence of pravastatin, a specific inhibitor of cholesterol // N. Engl J. Med. - 1990. - vol.26. - P.224-228.
 30. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца. - М., 1984.
 31. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. - Л., 1981.
 32. Козлов А.А. Эффективность ловастатина и симвастатина в коррекции атерогенных дислипидов, нарушений структурно-метаболических свойств тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 1998.
 33. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов // Русский мед. журнал 2001. - №13-14. - С.578-582.
 34. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства // Кардиология. - 2001. - №12. - С.14-26.
 35. Добрдзгинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // Русский мед. журнал. - 2001. - №18. - С.758-763.
 36. Затеишиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровне холестерина? // Фарматека. - 2003. - №6. - С.39-44.
 37. Рыженков В.Е., Полякова Э.Д., Петрова Л.А. и др. Гиполипидемическая активность и токсичность натриевой соли 2-фенил-3-метил-3-оксипентановой кислоты в условиях хронического эксперимента // Пат. Физиол. - 1978. - №4. - С.50-53.
 38. Чепеленко Г.В. Этиология и патогенез атеросклероза: гипотеза образования атероматозной бляшки без общей гиперлипидемии // Международный . мед. ж. - 2001. - №1. - С.18-21.
 39. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Пат. физиол. - 1989.
 40. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. - М., 1994.
 41. Jackson R.L., Gotto A.M. Hypothesis concerning membrane structure cholesterol and atherosclerosis // Atherosclerosis Rev. - 1976. - Vol.1. - P.1-12.
 42. Singers S., Nicolson G. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // Science. - 1972. - Vol.175. - P.720-731.
 43. Weintraub M.S., Eisenberg S., Breslow J.L. Lovastatin reduces postprandial lipoprotein levels in hypercholesterolaemic patients with mild hypertriglyceridemia // Eur. J. Clin. - 1989. - Vol.19. - P.480-485.
 44. Зубкова С.М., Сорокина Е.И., Кеневич Н.А. и др. Состояние антиоксидантной системы крови больных ишемической болезнью сердца при лазеротерапии // Вопр. курортол. - 1993. - №6. - С.4-7.
 45. Брискин Б.С., Полонский А.К., Алиев И.М., Носов А.А. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на метаболические и репаративные процессы в организме // Клин. мед. - 1996. - №1. - С.54-55.
 46. Васильев А.П. Клиническая эффективность и профилактические аспекты применения низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения у больных стенокардией при одно- и многократных курсах и его использование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Тюмень. - 1998.
 47. Вологовская А.В., Улащик В.С., Фалинович В.Н. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных ишемической болезнью сердца // Вопр. курортол. - 2003. - №3. - С.22-25.
 48. Сенаторов Ю.Н. Клинико-функциональная эффективность медикаментозной и магнитолазерной мембранопротекторной терапии у больных стенокардией напряжения. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тюмень. - 2002.
 49. Васильев А.П., Сенаторов Ю.Н., Стрельцова Н.Н. и др. Клинико-функциональная эффективность медикаментозной и квантовой стабилизации клеточной мембраны у больных стенокардией // Клин. мед. - №1. - С.24-27.
 50. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. - 1994. - Vol.344. - P.1383-1389.
 51. Clofibrate and niacin in coronary heart disease // JAMA. - 1985. - Vol.251. - P.360-381.
 52. Gordon D.J. Cholesterol lowering and total mortality // In: Rifkind B.M. ed. Contemporary Issues in cholesterol lowering: Clinical and Population Aspects. - New York, Marsel, Dekker, 1994.
 53. Звенигородская Л.А. Лекарственные гепатиты больных ИБС // Российский гастроэнтер. журнал. - 1999. - №1. - С.58-68.

Abstract

In this article, possible ways of hypercholesterolemia development are analyzed. The authors discuss the role of cell membrane function in cholesterol homeostasis. Taking into account structural and functional stabilization of biomembranes, lipid-lowering and pleiotropic effects of statins are analyzed. Association between blood cholesterol level and coronary heart disease (CHD) prognosis, possibly of indirect nature, is discussed.

Keywords: Coronary heart disease, hypercholesterolemia, atherosclerosis.

Поступила 17/02-2004

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2004 ГОДУ В “РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ”

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Кузнецовский Ф.В.

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения аневризм
и расслоений восходящего отдела и дуги аорты№5 (5-16)

Гуревич М.А.

Бета-адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности№2 (5-10)

Кузнецовский Ф.В., Осипов. А.Х., Евсиков Е.М., Абрамов И.С., Отарова С.М.

Распространенность и природа аневризм и расслоений аорты по данным анализа
последовательных патологоанатомических вскрытий в течение десяти лет
в ГКБ №15 им. О.М. Филатова№6 (5-13)

Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А, Шатунова И.М., Стеценко Т.М., Скавронская Т.В.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной
антигипертензивной терапии.....№4 (5-13)

Хрипун А.В., Дюжиков А.А., Шлык С.В.

Особенности течения послеоперационного периода у больных ишемической болезнью сердца,
перенесших различные операции по восстановлению коронарного кровотока.....№1 (5-7)

Шевченко И.И.

Анализ выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда,
осложненным кардиогенным шоком№3 (5-9)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андриадзе Н.А., Кобалава М.А.

Повышение риска стимуляции тромбоцитозависимого тромбоза низким уровнем магния
в плазме крови при остром инфаркте миокарда№6 (14-17)

Аникин В.В., Калинин М.Н., Вороня Ю.Л.

Особенности неспецифической резистентности организма у больных
ишемической болезнью сердца с экстрасистолой.....№1 (19-23)

Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В., Манцеров О.А., Чубарова О.Г., Кривокубов Е.Ф.

Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью.....№2 (11-15)

Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Ивченко Н.В., Магазинюк Т.П.

Использование показателей вариабельности сердечного ритма при количественной оценке
структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы№4 (23-26)

Барт Б.Я., Вартамян Е.А., Дергунова Е.Н., Скакова Т.И.

Структурно-функциональные изменения левого предсердия при артериальной гипертензии
и их динамика в процессе медикаментозной терапии№2 (20-25)

Бурлова Е.С., Провоторов В.М.

Специфика лечения больных ишемической болезнью сердца и алекситимией
в пожилом возрасте.....№2 (30-33)

Вардугина Н.Г., Волкова Э.Г.

Вклад различных факторов риска в развитие ишемической болезни сердца у женщин
в возрасте до 55 лет (клинико-ангиографическое и популяционное исследование)№2 (34-37)

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

Сравнительная эффективность действия различных ингибиторов ангиотензинпревращающего
фермента на активность эндотелиального фактора роста и содержание эндотелина-1
при хронической сердечной недостаточности№5 (27-29)

Гапон Л.И., Жевагина И.А., Петелина Т.И., Калинина В.А.

Клинико-гемодинамическая характеристика артериальной гипертензии у больных
с метаболическим синдромом№2 (26-29)

Говорин А.В., Горбунов В.В., Зайцев Д.Н., Алексеев С.А.

Прогнозирование аритмий методом временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у
больных с тяжелым отравлением алкоголем№4 (14-17)

<i>Громнацкий Н.И., Медведев И.Н., Голиков Б.М.</i> Повышение внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция симвастатином	№6 (33-36)
<i>Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.</i> Анализ степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при тиреотоксикозе и гипотиреозе	№4 (27-33)
<i>Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.</i> Динамика состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и липидного спектра крови у больных гипотиреозом и артериальной гипертензией в процессе компенсации тиреоидной функции	№6 (37-41)
<i>Ибатов А.Д.</i> Вариабельность ритма сердца при ортопробе и показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией	№1 (13-18)
<i>Ибатов А.Д., Полтавская М.Г., Сыркин А.Л.</i> Вариабельность ритма сердца и показатели центральной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью	№3 (26-30)
<i>Иванов С.Ю., Бурова Н.Н., Бондаренко Б.Б.</i> Особенности механизмов пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с синдромом слабости синусового узла	№4 (34-38)
<i>Искендеров Б.Г., Люсов В.А., Вакина Т.Н.</i> Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с искусственным водителем ритма и выбор оптимального режима электрокардиостимуляции	№1 (8-12)
<i>Кательницкая Л. И., Джагессар Р. К., Коган Т. Т., Новикова Г. В., Сагакова Г. А.</i> Особенности дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме у лиц молодого возраста	№5 (22-26)
<i>Киселев А.Р., Гриднев В.И., Колижирина О.М., Киричук В.Ф.</i> Использование показателей чувствительности и устойчивости низкочастотной компоненты спектра вариабельности сердечного ритма в клинической практике	№4 (18-22)
<i>Козлова Т.А., Шутков Е.В., Сафонов В.В. Ермоленко В.М., Кухтевич А.В.</i> Влияние монотерапии и сочетанного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на регрессию гипертрофии левого желудочка у больных на программном гемодиализе	№5 (30-33)
<i>Корнев Ю. А.</i> Клинико-функциональная характеристика больных инфарктом миокарда на амбулаторном этапе реабилитации в условиях Заполярья.....	№6 (18-21)
<i>Кузин А.И., Камерер О.В., Габбасова Л.А., Дружков М.А.</i> Варианты перфузии миокарда в покое и их клиническая оценка у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца	№2 (16-19)
<i>Лазебник Л.Б., Шутемова Е.А., Комиссаренко И.А., Кадникова Ю.В., Масленникова О.А., Петрунина Е.А., Назарова О.А.</i> Особенности суточного профиля артериального давления у пожилых больных с пограничной артериальной гипертензией	№3 (10-13)
<i>Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Лямина С.В., Машина С.Ю., Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б.</i> Метаболизм оксида азота и интенсивность свободно-радикального окисления у лиц молодого возраста с нормальным, оптимальным нормальным и высоким нормальным артериальным давлением	№6 (22-27)
<i>Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А., Березикова Е. Н., Лукиа Е. Б., Волкова И. И.</i> Маркеры дисфункции эндотелия сосудов у лиц молодого возраста с латентной артериальной гипертензией	№6 (28-32)
<i>Новикова И.А., Соловьев А.Г., Сидоров П.И.</i> Психологические особенности больных с сердечно-сосудистой патологией	№1 (28-32)
<i>Селиванова Г.Б., Джанашия П.Х.</i> Артериальная гипертензия при гипотиреозе: характер степени тяжести и состояния ренин-альдостероновой системы	№3 (14-20)

- 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№5 (34-38)
- Суворов С. С., Евсиков Е. М., Баукина И. А.*
Эластические свойства миокарда и крупных артерий при формировании
истинной постинфарктной аневризмы левого желудочка№3 (31-34)
- Тувев А.В., Желобов В.Г.*
Некоторые показатели атерогенеза у больных с гемобластозами№4 (39-44)
- Уметов М.А., Инарокова А. М., Хадзегова С.А., Вок Э.К., Кодзоев З.М.*
Метаболические и иммунные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
у водителей автотранспорта№1 (24-27)
- Шевченко И.И.*
Уровень преднагрузки и варианты гемодинамики у пациентов с острым инфарктом
миокарда, осложненным кардиогенным шоком.....№5 (17-21)
- Яновская Г.Р., Белов В.В., Болотов А.А.*
Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертонией№3 (21-25)

КАРДИОХИРУРГИЯ

- Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Гучуа Э.И., Владыцкая О.В., Тедеев А.И., Сукоян Г.В.*
Динамика изменения активности системы антиоксидантной защиты крови
у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка до и после операции АКШ№6 (42-46)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

- Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., Кадинская М.И., Вавилова Т.В., Пчелина С.Н., Шварц Е.И.*
Аллельные варианты СYP2C9*2 и СYP2C9*3 гена цитохрома СYP2C9 в популяции
Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином№6 (47-50)

ПЕДИАТРИЯ

- Малявская С.И., Торопыгина Т.А., Триль В.Е., Терновская В.А.*
Особенности спектра липопротеидов у девочек с бессимптомной гиперурикемией№1 (33-37)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Алимова Е.В., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М., Деев А.Д., Хирманов В.Н., Соколова Л.А.,
Подзолков В.И., Карпов Ю.А.*
Изучение эффективности и безопасности новой лекарственной формы нифедипина
пролонгированного действия у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией.....№4 (49-52)
- 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№5 (39-46)
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.*
Новые возможности нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа
и артериальной гипертензией№6 (61-67)
- Бояринов Г.А., Военнов О.В., Баранов Е.А., Шевцова Н.Ю. Шамелашвили И.Н.*
Влияние инфузий хлорида калия с актовегином на кардиогемодинамику и энзимемию
в остром периоде инфаркта миокарда у больных с систолической
дисфункцией левого желудочка№1 (60-63)
- Васляева С.Н., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.*
Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности цитопротектора,
нитратов и бета-блокаторов при монотерапии и при комбинированном приеме
у больных стенокардией напряжения с эпизодами безболевого ишемии миокарда№3 (50-54)
- Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Пичугина Т.А.*
Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС
с хронической сердечной недостаточностью№4 (45-48)

- Куимов А.Д., Беляева О.Н., Волкова И. И., Новикова О.Н., Мусина Г.Р., Кукушкина О.Г.*
Влияние ИАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции левого желудочка и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без нее№3 (58-63)
- Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шальнова С.А., Вихирева. О.В.*
Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении бета-адреноблокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения№2 (41-44)
- Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э.*
Мозговой кровоток и реология крови у больных артериальной гипертензией на фоне лечения рилменидином№3 (47-49)
- Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э., Евдокимова А.Г.*
Суточный профиль артериального давления и мозговой кровоток у больных артериальной гипертензией на фоне длительной терапии рилменидином.....№5 (47-50)
- Марцевич С. Ю.*
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл: особенности применения в кардиологии с учетом данных доказательных исследований№3 (55-57)
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Алимова Е.В., Семенова Ю.Э.*
Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования№4 (53-57)
- Намсараев Ж.Н., Тхостова Э.Б., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Абильдинова А.Ж., Глезер М.Г.*
Клиническая эффективность и вазопротективное действие препаратов из группы ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией.....№1 (38-44)
- Подзолков В.И., Бартиева Д.М., Маколкин В.И.*
Клиническая эффективность, центральные и периферические гемодинамические эффекты дилтиазема при гипертонической болезни№2 (49-53)
- Радзевич А.Э., Инчина В.И., Столярова В.В., Коняхин А.Ю.*
Коррекция электрической нестабильности миокарда препаратами с антиоксидантной активностью№1 (54-59)
- Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спирупулос Н.А., Крамская А.М., Сокаева З.Т.*
Изучение эффективности пропafenона (Пропанорма) при пароксизмальной фибрилляции предсердий№6 (68-70)
- Суворова С. С., Евсиков Е. М., Бороненков Г. М., Баукина И. А.*
Оценка фармакологического эффекта моэксиприла с применением емкостно-резистивной модели кровообращения№2 (45-49)
- Татарский Б.А.*
Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципроктных а триовентрикулярных тахикардиях№1 (45-53)
- Якушин С. С., Иванкова Н. И., Сазонова Н. С., Вилесова Н. В., Иванова Г.О.*
Рилменидин: опыт применения у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом№6 (57-60)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

- 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.....№5 (51-57)
- Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Гальперин Е.В.*
Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации№3 (42-46)
- Кореннова О.Ю., Нечаева Г.И., Нацаренус Т.А., Колина И.Г., Фирстов В.А.*
Оценка клинико-экономической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии№5 (58-61)
- Турсалиева Д.К., Романова Т.А., Джумагулова А.С.*
Эффективность применения дифференцированных обучающих программ для вторичной профилактики эссенциальной гипертензии№4 (58-61)

Шиман И.Г., Мазаев В.П., Попов Ю.М., Рязанова С.В., Кузнецова Г.В.

Зависимость отдаленного прогноза течения ИБС от содержания в жировой ткани больных с острым инфарктом миокарда липофильных антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот №4 (62-68)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Автандилов А. Г., Асатурян А. Г.

Прогностическая ценность велоэргометрической пробы в динамике артериальной гипертензии у подростков №3 (68-70)

Белокопытова Н.В., Мордовин В.Ф., Рипп Т.М.

Исследование гипотензивной эффективности индапа и его влияния на структурно-функциональные изменения сердца и ауторегуляцию тонуса периферических артерий №2 (60-63)

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

Суточный профиль артериального давления у больных хроническим простатитом с сексуальной дисфункцией №5 (69-73)

Гордеев И.Г., Ильина Е.Е., Люсов В.А., Волов Н.А., Бекчиу Е.А.

Влияние кардиопротекторов милдроната и триметазидина на активность МВ-креатинфосфокиназы у пациентов со стабильной стенокардией после проведения коронарного шунтирования №6 (78-79)

Коричкина Л.Н., Соловьева А.В., Рогова З.Ш., Лавриненко Л.В.

Особенности розеткообразования в периферической крови у больных острым инфарктом миокарда №6 (71-73)

Провоторов В.М., Шатилова З.С., Глуховский М.Л.

Синдром слабости синусового узла: профилактика декомпенсации №6 (77-72)

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Кошелев Ю.Н., Усков В.М., Радужкевич В.Л., Данков И.В.

Компрессионно-декомпрессионная реанимация новым устройством в кардиологии №2 (38-40)

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

Амиянц В.Ю., Уткин В.А.

О возможности превентивной диагностики ишемической дисфункции левого желудочка по данным динамики ЭКГ №5 (62-68)

СОВРЕМЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Ардашев А.В., Желяков Е.Г.

Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти. (Опыт главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко) №3 (35-41)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

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

Оценка клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла (Даприл) у больных с артериальной гипертензией №5 (78-80)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артёмьева О.В., Зорькина А.В.

Изменение действия некоторых аритмогенных факторов в условиях моделирования метаболического дисгемеостаза №5 (74-77)

Циркин В.И., Трухин А.Н., Сизова Е.Н., Дворянский С.А.

Изменение М-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыворотки пуповинной крови человека №2 (64-69)

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

- Козинский Н.А., Люсов В.А., Странин В.Г.*
Апекскардиография в диагностике безболевого ишемии миокарда№4 (69-73)
Гуревич М. А., Гордиенко Б.В.
Опыт применения нагрузочной добутаминовой пробы для дифференциальной
диагностики дилатационной ишемической кардиомиопатии№6 (51-56)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Козинский Н.А., Люсов В.А., Странин В.Г., Андреев Э.Ф., Пестерева Л.Ф.*
Неинвазивное определение окклюзии коронарных артерий у больных стабильной стенокардией методом
апекскардиографии№2 (54-59)
Котельникова Е.В., Гринев В.И., Довгалецкий П.Я., Беспятов А.Б.
Взаимосвязь персонального риска и коронарного атеросклероза при
прогнозировании ишемической болезни сердца№1 (64-69)
Шугушев Х.Х., Хадзугов А.Б., Энеева Л.С.
Показатели спектрально-временных карт желудочкового комплекса под влиянием
антиангинальной терапии№1 (70-72)

ОРГАНИЗАЦИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- Округин С.А., Зяблов Ю.И., Орлова С.Д.*
Продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда в Томске.
(Пятнадцатилетнее наблюдение)№3 (64-67)

ЛЕКЦИИ

- Никифоров Ю.В., Спирочкин Д.Ю.*
Обезболивание при остром коронарном синдроме№2 (80-86)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 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№5 (81-87)
Аракелянц А.А., Горохова С.Г.
Поражение сердца при сахарном диабете№1 (80-86)
Бахтияров Р.З.
Современные методы исследования функции эндотелия№2 (76-79)
Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Сенаторов Ю.Н., Мальцева И.А.
О вероятном механизме гиперхолестеринемии и клинко-прогностическом эффекте
гиполипидемической терапии у больных ИБС (обзор литературы с привлечением
собственных данных)№6 (85-91)
Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.
Безболевого ишемия миокарда: патогенетические и патофизиологические
механизмы. Традиционные и метаболические аспекты терапии№4 (74-83)
Воронин И. М.
Сердечно-сосудистая система во время сна№3 (84-88)
Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.
Артериальная гипертензия при тиреотоксикозе: вопросы нейрогуморальной активации,
гемодинамических и метаболических изменений№1 (73-79)
Клеменов А.В.
Внекардиальные проявления дисплазии соединительной
ткани при пролапсе митрального клапана№1 (87-89)
Кошелева Н. А., Ребров А.П.
Особенности функциональной активности тромбоцитов и нейтрофилов у
больных острым коронарным синдромом№6 (80-84)

Кремнева Л. В., Шалаев С. В.

Модифицированные липопротеины низкой плотности: атерогенная
и провоспалительная активность, роль в патогенезе острых коронарных синдромов№2 (70-75)

Кузнецевский Ф. В.

История хирургического лечения аневризм восходящего отдела и дуги аорты№5 (88-95)

Мартынов А. И., Гороховская Г. Н., Аветян Н. Г., Акатова Е. В., Кондрахин А. П., Романовская Г. А.

Современный взгляд на позицию ацетилсалициловой кислоты
в профилактике тромбозов и эмболий№3 (89-95)

Рагино Ю. И.

Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез№4 (84-90)

Смирнов В. М.

Механизм симпатического торможения деятельности сердца.....№3 (71-83)

ЮБИЛЕИ

Анатолий Николаевич Бритов№1 (90)

К 75-летию Евгения Ивановича Чазова№3 (96)

Колпаков Евгений Васильевич№4 (91)

ИНФОРМАЦИЯ

Кардиология-2004, пресс-релиз№1 (91)

О Российском национальном конгрессе кардиологов, 12-14 октября 2004 г., Томск№1 (92-93)

О Третьем съезде кардиологов Южного федерального округа, 26-27 апреля 2004 г.,
Ростов-на-Дону.....№1 (94-95)

К сведению авторов№1 (96)

Пропанорм№2 (87); №4 (92)

Даприл№2 (88); №5 (96)



Всероссийское научное общество кардиологов
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-13 октября 2005 г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 1

Уважаемый (ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится **11-13 октября 2005 года в г. Москве**

Тематика конгресса

- ✓ Фундаментальные исследования в кардиологии
- ✓ Новые медицинские технологии в кардиологии
- ✓ Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Интервенционная кардиология
- ✓ Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Проблемы реабилитации кардиологических больных
- ✓ Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- ✓ Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать на адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос — 800 руб., из них 200 руб. — за публикацию тезисов, должен быть перечислен на счет ВНОК. После 1 сентября 2005 г. размер взноса возрастает до 1000 руб.

От уплаты организационного взноса освобождаются члены Правления ВНОК, председатели научных заседаний, приглашенные докладчики, участники конкурса молодых ученых.

Регистрацию также можно осуществить через Интернет, на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru и ogonov@online.ru

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК "Промторгбанк" ЗАО г. Москва

БИК 044583139

к/с 301018108000000000139

Город Москва

Идентификационный номер поставщика (ИНН) 7720029912; КПП 772001001

Правила оформления тезисов

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом не позднее 15 апреля 2005 г. **Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**
2. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 pts, через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город.
4. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.
5. Тезисы принимаются в двух экземплярах (на обороте 2-го экз. укажите Ваш тел, факс, e-mail) и на дискете 3,5" формата Word.
6. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами почтовую открытку, в которой укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов.
7. Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР России, ответственному секретарю Конгресса Молостову О.К. Тезисы можно представить в электронном виде через сайт ВНОК: www.cardiosite.ru или вложенным файлом по эл. почте: info@cardiosite.ru, ogonov@online.ru

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

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

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России. Москва

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых

- ✓ К участию в конкурсе молодого кардиолога допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- ✓ Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу. Для проведения предварительной экспертизы *конкурсная работа* (статья объемом до 6 страниц), *тезисы, сведения об авторе* (Ф.И.О., место работы, область научных интересов), *направление от учреждения, рекомендация научного руководителя* направляются в 2-х экземплярах в Оргкомитет до 15 апреля 2005 г., с пометкой "На конкурс".
- ✓ По результатам независимой экспертизы будут отобраны работы для устного (стендового) доклада. Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- ✓ Сателлитные симпозиумы
- ✓ Доклады в рамках научной программы
- ✓ Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов

Москва, 11-13 октября 2005 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____

служебный с кодом города

домашний с кодом города

Факс с кодом города _____

E-mail _____

Просьба поставить ✓ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в 2-местном (3-местном) номере

Стоимость: ☐ до 500 руб./сут. ☐ до 900 руб./сут. ☐ свыше 900 руб./сут.

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет не позднее 1 июля 2005 г. почтой, по факсу: (095) 928 50 63, или по e-mail: oganov@online.ru

Адрес Оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Ответственный секретарь: Молостов О.К.

Контактные телефоны: (095) 924 45 93, 925 45 44, факс: (095) 928-50-63

E-mail: oganov@online.ru, сайт ВНОК: www.cardiosite.ru