



**Всероссийское  
Научное  
Общество  
Кардиологов**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор **Люсов В.А.**  
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**  
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**  
Отв. секретарь **Гордеев И.Г.**

**Белусов Ю.Б.**

**Бритов А.Н.**

**Гуревич М.А.**

**Джанашия П.Х.**

**Задюченко В.С.**

**Колпаков Е.В.**

**Оганов Р.Г.**

**Орлов В.А.**

**Шевченко Н.М.**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

# Научно-практический медицинский журнал

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Russian Journal of Cardiology**

**№ 2 (52)**

**2005**

**Главный редактор — Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.**

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

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

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

**Объединенный каталог “Пресса России” — 42432, 42433.**

**Зарубежная подписка:** To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica» directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 681-91-37; 681-97-63; fax. +7 (095) 681-37-98, e-mail: info@periodicals.ru, <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5** Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундритцов, В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю.  
Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации  
(Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме)

- 5** Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V., Virin M.M., Undritsov V.M., Smirnova N.L., Onishchenko P.I., Potievsky B.G., Mikhailova R. Yu  
Cardiovascular disease mortality in Russia and developed countries: need for strengthening cardiology service and modernizing medical statistics in the Russian Federation  
(Analytical review of official data from the State Statistical Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, World Health Organization, and expert analyses)

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ORIGINAL STUDIES

- 18** Молчанов С.Н., Люсов В.А., Говорин А.В., Неверов И.В.  
Сывороточные липиды при различных стадиях и морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда
- 26** Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И.  
Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью
- 32** Заводчикова И. А., Перетолчина Т.Ф., Барац С.С.  
Варианты ремоделирования и особенности диастолического наполнения в зависимости от тяжести ХСН по диастолическому типу
- 38** Столяров В. А., Максимов И.В., Марков В. А.  
Болюсное введение стрептокиназы при остром инфаркте миокарда: особенности гипотензивной реакции
- 43** Налобина А.Н., Кондратьев А.И., Ткаченко Т.В.  
Особенности вегетативной регуляции в процессе ранней реабилитации больных инфарктом миокарда

- 18** Molchanov S.N., Lusov V.A., Govorin A.V., Neverov I.V.  
Serum lipids at various stages and morpho-functional types of heart failure in patients with myocardial infarction
- 26** Rebrov A.P., Sazhina E. Yu., Toma M.I.  
Endothelial dysfunction and dynamics of cytokine and C-reactive protein levels in chronic heart failure patients
- 32** Zavodchikova I.A., Peretolchina T.F., Baratz S.S.  
Remodeling variants and diastolic filling at various stages of diastolic chronic heart failure
- 38** Stolyarov V.A., Maksimov I.V., Markov V.A.  
Bolus streptokinase administration in acute myocardial infarction: features of hypotensive reaction
- 43** Nalobina A.N., Kondratiev A.I., Tkachenko T.V.  
Autonomous regulation in early rehabilitation of myocardial infarction patients

**ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ****JUVENILE CARDIOLOGY**

- |   |   |
|---|---|
| <b>47</b> <i>Иванов С.Н.</i><br>Нарушения вегетативного гомеостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа | <b>47</b> <i>Ivanov S.N.</i><br>Autonomous homeostatis disturbances and peripheral circulation in adolescents with hypertensive neurocirculatory dystonia |
| <b>51</b> <i>Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г.</i><br>О механизмах долговременной адаптации кардиореспираторной системы у подростков при сколиотической болезни       | <b>51</b> <i>Enaldieva R.V., Avtandilov A.G.</i><br>Long-term adaptation mechanisms of cardiorespiratory system in adolescents with scoliotic disease     |

**КЛИНИКА  
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ****CLINIC AND  
PHARMACOTHERAPY**

- |  |   |
|--|---|
| <b>55</b> <i>Вёрткин А.Л., Барабашкина А.В., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Кунцевич Г.И., Лазарев А.В.</i><br>Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при сохраняющейся после родов артериальной гипертензии | <b>55</b> <i>Vertkin A.L., Barabashkina A.V., Tkacheva O.N., Vasilyeva A.V., Kuntsevich G.I., Lazarev A.V.</i><br>Nebivolol influence on cardiovascular system and kidneys in post-partum arterial hypertension |
| <b>60</b> <i>Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Николаев К.Ю.</i><br>Взаимосвязь характера нарушений периферической сосудистой реактивности к вазоактивным веществам с эффективностью гипотензивной терапии                                    | <b>60</b> <i>Livshitz G.I., Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Yu.</i><br>Disturbances of peripheral vascular reaction to vasoactive substances and hypotensive therapy efficacy  |
| <b>65</b> <i>Иванникова О.А., Зяблов Ю.И.</i><br>Антиангинальная и антигипертензивная эффективность антагониста кальция кардилопина у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией                 | <b>65</b> <i>Ivannikova O.A., Zyablov Yu.I.</i><br>Antianginal and antihypertensive efficacy of calcium antagonist cardilopin in patients with coronary heart disease and arterial hypertension                 |

**МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ****DIAGNOSTIC METHODS**

- |  |   |
|--|---|
| <b>70</b> <i>Рыбак О.К., Фурман Н.В., Мухортов В.В., Бурлака А.П., Шматова С.С., Лазарева Е.В., Иванникова Н.П.</i><br>Автоматическая диагностика экстрасистолических сокращений при предварительной обработке (фильтрации) кардиоинтервалограмм в системах анализа variability ритма сердца | <b>70</b> <i>Rybak O.K., Furman N.V., Mukhortov V.V., Burlaka A.P., Shamtova S.S., Lazareva E.V., Ivannikova N.P.</i><br>Automatic diagnostics of extrasystoles during cardiointervalogram preliminary assessment (filtration) in systems for heart rate variability analysis |
|--|---|

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ****FOR CLINICAL PRACTITIONERS**

- |   |  |
|---|--|
| <b>76</b> <i>Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П.</i><br>Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика | <b>76</b> <i>Martsevich S.Yu., Sukhanov Ya.V., Belolipetskaya V.G., Kutishenko N.P.</i><br>Bioequivalency study as a method for confirming identity in original medications and generics |
|---|--|



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### BRIEF REPORTS

- 79 *Палфёрова Е. А.*  
Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе

- 79 *Palferova E. A.*  
The death rate of patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance from cardiovascular disease

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### LITERATURE REVIEWS

- 83 *Егоренкова Л.В., Баранов А.П., Бузин А.Г., Корсунская И.М.*  
Оценка цитокинового ответа у пациентов с ИБС, псориазом и их сочетанием

- 83 *Egorenkova L.V., Baranov A.P., Buzin A.G., Korsunskaya I.M.*  
Cytokine response in patients with coronary heart disease and / or psoriasis

- 88 *Некоркина О.А.*  
Магнитолазерная терапия в реабилитации больных ишемической болезнью сердца

- 88 *Nekorkina O.A.*  
Magnetic-laser therapy in rehabilitation of coronary heart disease patients

### ИНФОРМАЦИЯ

### INFORMATION

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

**СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РОССИИ И В ЭКОНОМИЧЕСКИ РАЗВИТЫХ СТРАНАХ.  
НЕОБХОДИМОСТЬ УСИЛЕНИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И МОДЕРНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме)**

*Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов, В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю.*

В последние годы постоянно пишут о значительном превышении смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в России над показателями экономически развитых стран (ЭРС, «страны западной цивилизации») и о росте российских показателей смертности от БСК по сравнению с таковыми в ЭРС. В данной работе мы высказываем предположение, что в определенной степени это превышение смертности в России носит «искусственный характер» и связано с особенностями и различиями диагностических критериев постановки прижизненных и посмертных диагнозов и учета смертности от БСК в Рос-

сии и в ЭРС. Это, в первую очередь, можно отнести к уровням смертности от БСК, связанных с атеросклерозом: ИБС и ЦВБ.

При сравнении уровней смертности от БСК в России, по официальным данным Госкомстата и МЗ и СР России, с уровнями смертности от БСК в ЭРС при разных методиках подсчета и в разных возрастных группах населения страны смертность от БСК в России может в 2-3 и более раз превышать уровни смертности от БСК в ЭРС [1].

Рассмотрим некоторые особенности статистических различий в величинах и структуре смертности от

Таблица 1

**Стандартизованные показатели смертности населения от болезней системы кровообращения в разных странах (число умерших на 10000 населения)**

Страна	Год	БСК	В том числе:		Страна	Год	БСК	В том числе:	
			ИБС	ЦВБ				ИБС	ЦВБ
Россия	2000	800,9	376,2	299,7	Азия				
Европа					Азербайджан	1995	646,4	435,9	137,0
Белоруссия	1993	607,9	378,1	168,7	Армения	1997	376,7	253,4	98,7
Болгария	1994	706,4	231,4	230,3	Грузия	1990	626,4	378,6	227,4
Великобритания	1995	317,2	181,0	74,4	Израиль	1995	311,9	155,2	63,9
Венгрия	1995	603,8	253,5	161,7	Казахстан	1995	797,9	419,2	239,9
Германия	1995	343,8	151,2	78,3	Киргизия	1995	673,3	328,3	276,8
Испания	1994	245,9	70,3	75,4	Китай	1994	а)312,4	а)42,6	з)180,3
Италия	1993	284,8	90,0	85,5			б)366,5	б)97,1	б)205,8
Латвия	1995	749,9	405,9	247,1	Респ. Корея	1995	252,9	22,4	146,6
Литва	1995	597,5	397,1	127,1	Таджикистан	1992	540,1	254,3	161,9
Молдавия	1994	675,0	418,2	201,9	Таиланд	1994	154,8	4,1	19,0
Норвегия	1994	293,8	150,8	72,4	Туркмения	1994	1020,4	583,7	210,9
Польша	1995	532,2	107,1	78,8	Узбекистан	1993	745,1	465,0	190,3
Словакия	1995	577,7	289,9	105,8	Япония	1994	187,4	36,4	75,8
Украина	1992	825,6	347,1	401,8	Америка				
Финляндия	1995	353,9	207,4	90,9	Канада	1995	238,7	134,9	45,6
Франция	1994	182,8	54,3	46,0	США	1994	307,2	157,6	48,0
Чехия	1995	559,6	258,9	151,8	Австралия и Океания				
Швейцария	1994	250,5	100,4	48,8	Океания				
Швеция	1995	295,9	158,1	61,0	Австралия	1995	197,4	110,9	45,6
Эстония	1995	673,6	408,7	201,7	Н. Зеландия	1993	338,0	195,1	76,1

Примечания: по Австралии, Армении и Аргентине использован мировой стандарт; по остальным странам - европейский стандарт; по всем странам, кроме России, оценки ВОЗ.

Таблица 2

**Смертность от БСК в европейских странах в 1990-1992 гг. с учетом пола и возраста  
(средние цифры по данным рабочей группы Европейского общества кардиологов)**

Мужчины на 100000 населения					Женщины на 100000 населения				
Страна	Возраст				Страна	Возраст			
	45-54	55-64	65-74	45-74		45-54	55-64	65-74	45-74
Франция	102	304	827	330	Франция	30	94	348	122
Испания	126	357	1011	399	Швейцария	34	112	496	162
Швейцария	108	381	1229	447	Испания	39	126	545	180
Италия <sup>1</sup>	127	413	1166	453	Италия <sup>1</sup>	43	148	595	200
Исландия	133	443	1376	511	Исландия	39	136	621	200
Греция	170	476	1340	531	Нидерланды	45	165	634	215
Бельгия <sup>2</sup>	152	481	1415	542	Швеция	39	163	673	220
Нидерланды	137	481	1447	542	Норвегия	36	178	731	237
Швеция	122	513	1583	576	Бельгия <sup>2</sup>	54	179	739	247
Португалия	161	512	1586	593	Австрия	56	206	794	269
Австрия	171	581	1598	624	Дания	52	224	799	275
Дания	145	579	1705	636	Германия	54	210	824	276
Германия	176	591	1645	640	Греция	48	184	891	279
Норвегия	152	590	1704	642	Финляндия	52	201	938	297
Словения	210	659	1705	692	Португалия	68	224	908	305
Великобритания (Англия и Уэльс)	187	649	1826	704	Словения	70	235	920	313
Ирландия	196	724	2092	792	Великобритания (Англия и Уэльс)	56	252	938	316
Великобритания (Северная Ирландия)	225	766	2161	834	Ирландия	56	266	1008	337
Финляндия	244	809	2067	837	Великобритания (Северная Ирландия)	76	324	1117	389
Великобритания (Шотландия)	256	826	2242	886	(Шотландия)	91	380	1239	441
Все перечисленные ЭРС* в среднем	165	557	1586	611	Все перечисленные ЭРС* в среднем	52	200	788	269
Румыния	400	1021	2579	1090	Литва	122	402	1379	494
Литва	466	1070	2491	1117	Чехия и Словакия	96	411	1505	512
Болгария	412	1096	2757	1160	Польша	130	430	1432	518
Чехия и Словакия	346	1132	2849	1163	Венгрия	163	507	1561	587
Польша	458	1162	2663	1182	Эстония	136	485	1701	598
Венгрия	495	1261	2709	1242	Латвия	171	519	1675	620
Латвия	602	1384	3043	1405	Румыния	171	530	1868	666
Украина	561	1448	3415	1490	Украина	203	717	2261	830
Все перечисленные БСС* в среднем	475	1215	2856	1250	Все перечисленные БСС* в среднем	185	503	1685	606
Россия	549	1311	2982	1343	Россия	166	568	1780	657
Россия /ЭРС	3,3	2,4	1,9	2,2	Россия /ЭРС	3,2	2,8	2,3	2,5
Россия /БСС	1,16	1,08	1,04	1,07	Россия /БСС	89,6	1,13	1,06	1,08

**Примечания:** 1-1989-1991 годы; 2 -1987-1989 годы; \* ЭРС - экономически развитые страны;\*\* БСС - бывшие социалистические страны.

БСК в России и в ЭРС. В таблице 1 приведены стандартизованные коэффициенты смертности населения от БСК в разных странах мира [1].

**Все БСК.** Наибольшие коэффициенты смертности от БСК среди стран постсоветского пространства: Туркмения 1024,4; Украина 825,6; Россия 800,9; Казахстан 797,9.

Самые низкие показатели смертности от БСК в ЭРС: Франция 182,8; Австралия 197,4; Канада 238,7, а также Таиланд 154,8.

**ИБС.** Наибольшие коэффициенты смертности от ИБС среди стран постсоветского пространства: Туркмения 583,7; Узбекистан 465,0; Азербайджан 435,9; Казахстан 419,2; Эстония 408,7.

Самые низкие показатели смертности от ИБС в ЭРС: Япония 36,4; Испания 70,3; Италия 90,3; Швейцария 100,4; Австралия 110,9; а также Таиланд 4,1; и Китай: 42,6 в сельской местности и 97,1 в городах.

**ЦВБ.** Наибольшие коэффициенты смертности от

ЦВБ также среди стран постсоветского пространства: Украина 408,1; Россия 299,7; Киргизия 276,8; Латвия 247,1; Казахстан 239,9; Эстония 201,7.

Самые низкие показатели смертности от ЦВБ в ЭРС: Канада 45,6; Франция 46,0; Австралия 45,6, США 48,8; Швейцария 48,8; Швеция 61,0; Япония 56,7, Таиланд 19,0.

Обращает внимание довольно высокий уровень смертности от ЦВБ в Республике Корея 146,6. Дело в том, что процесс интенсивной индустриализации и экономического роста в этой стране сопровождается очень высоким ростом потребления крепкого алкоголя (в основном, водки), душевное потребление которого в 1997 году достигло, по некоторым данным, 18 литров чистого алкоголя в год (табл.1) [2].

Н.В. Перова и Р.Г. Оганов пишут: “В отличие от других индустриально развитых стран, Россия печально отличается динамикой сердечно-сосудистой смертности в течение последних 30-40 лет. Если в странах Западной Европы, Северной Америки, в Австралии смертность от ССЗ снизилась на 50%, то в России она прогрессивно нарастала, и это привело к тому, что уже в 1990-1992 гг. в России смертность от ССЗ как у мужчин, так и у женщин оказалась в 2-3 раза выше, чем, например, в Скандинавских странах” [3].

#### Возрастная структура смертности от БСК в России и в ЭРС

Как видно из табл. 2, смертность от БСК в России у мужчин в возрасте 45-54 лет в 3,3 раза выше, чем в ЭРС, в возрасте 55-64 года – в 2,4 раза выше. В возрасте 65-74 года различие сокращается и составляет 1,9 раза, в среднем, в возрасте 45-74 лет у мужчин различие составляет 2,2 раза (табл. 2).

Смертность от БСК в России у женщин в возрасте 45-54 года в 3,2 раза выше, чем в ЭРС, в возрасте 55-64 года – в 2,8 раза выше. В возрасте 65-74 года различие сокращается и составляет, в среднем, 2,3 раза в возрасте 45-74 года. У мужчин различие составляет 2,5 раза (табл. 2).

По сравнению с БСС, смертность от БСК в России в разных возрастных группах на 4-16 % выше, за исключением женщин в возрасте 45-54 года (табл. 2).

Средний возраст смерти от всех основных причин среди населения России значительно ниже и у мужчин, и у женщин, чем в странах сравнения (модель «Запад», табл.3). В качестве базы сравнения использована «западная модель» смертности, сконструированная путем объединения и усреднения показателей смертности для четырех крупных промышленно развитых стран с низким ее уровнем: США, Великобритании, Франции и Японии (разумеется, географически Япония – не Запад, поэтому название модели ус-

Таблица 3

#### Средний возраст смерти от БСК в России по модели «Запад» (в скобках дано различие Запад - Россия, лет) [4]

Год	Болезни системы кровообращения	
	Мужчины	Женщины
1965	74,3	80,1
1970	72,5	79,3
1975	71,8	79,0
1980	70,7	78,7
1985	71,1	78,6
1990	71,5(-5,8)	79,4(-4,5)
1995	67,5(-9,8)	77,6(-6,3)
Модель «Запад»	77,3	83,9

Таблица 4

#### Соотношение табличных чисел смертей по возрасту от БСК между Россией и Западом (Россия / Запад, 1992 г. [4])

Возраст	Мужчины	Женщины
10-19	1,59	1,39
20-29	2,98	1,89
30-39	3,98	2,43
40-49	3,47	2,88
50-59	2,47	2,93
60-69	1,79	2,70
70-79	1,23	2,22
80+	0,70	1,10
Всего	1,20	1,47

ловное). Эти показатели относятся к периоду около 1990г. (1989-1992 гг.) [4].

Как видно из табл. 3, средний возраст смерти и у мужчин, и у женщин в России в 1990 году был ниже, чем в среднем по группе стран по модели «Запад».

От БСК в России умирает на 20% больше мужчин и почти в полтора раза больше женщин, чем в западных странах. В России эти причины смерти особенно опасны в относительно молодых возрастах: для мужчин в возрасте от 20 до 50 лет смертность выше «западной» в 3–4 раза, для женщин от 30 до 70 лет превышение в 2,5–3 раза (табл.4) [4].

Из Государственного доклада « О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году»: “ Анализ динамики возрастных показателей смертности населения от болезней системы кровообращения свидетельствует о значительном омоложении смертности от этой патологии. При этом за период 1990–2000гг. смертность возросла в группах 20–24 лет в 2,3 раза, 25–29 лет – в 2,2 раза, 30–34 лет – на 85%, 35–39 лет – на 63,1%, 40–44 лет – на 55%. Особенно резко данный процесс выражен среди мужского населения” [5].

Рассмотрим теперь отличия в структуре смертности от разных форм БСК в России, на постсоветском пространстве и в ЭРС.

Таблица 5

**Стандартизованные показатели смертности населения по причинам смерти  
(число умерших на 100 000 населения)[1]**

Страны	Год	Инфекционные и паразитарные болезни (Класс I)	Злокачественные новообразования (Класс II)	Болезни системы кровообращения (Класс IX)	Болезни органов дыхания (Класс X)	Болезни органов пищеварения (Класс XI)	Несчастные случаи, убийства, самоубийства и др. внешн. воздействия (Класс XIX)
Россия	2000	25,2	194,0	800,9	68,3	43,1	212,7
ЭРС - страны «Западной цивилизации»: 25 стран Европы, Азии, Австралия и Новая Зеландия (показатель в среднем по группе)	1994-1997	6,9	189,3	440,4	56,3	29,7	48,2
Превышение показателей смертности в России над показателями смертности в ЭРС:							
На 100000 населения		+18,3	+4,7	+360,5	+12,0	+13,4	+164,5
В %		+72,6	+2,4	+45,3	+17,5	+31,0	+77,3

**Примечания:** по Австралии, Армении и Аргентине использован мировой возрастной стандарт населения, по остальным странам - европейский стандарт ; по всем странам, кроме России, оценки ВОЗ[1].

Как видно из табл. 5, смертность от БСК в России на 45,3% выше, чем в ЭРС, а смертность от инфекционных и паразитарных заболеваний и внешних причин смерти – на 72,6% и на 77,3% выше, соответственно.

**Особенности показателей смертности от БСК на постсоветском пространстве и в ЭРС**

С целью изучения особенностей смертности от БСК на постсоветском пространстве, по сравнению с ЭРС, мы сгруппировали и проанализировали данные табл.1 и табл.5 и представили результаты в табл.6.

Как следует из табл.7,

– в России ИБС+ ЦВБ составляют 50,2% от всех смертей, а в ЭРС – 26,6%;

– в России ИБС+ ЦВБ составляют 84,3% от всех БСК, а в ЭРС – 46,6%;

– в России другие БСК составляют 9,3% от всех смертей, в ЭРС – 30,47%;

– в России другие БСК составляют 15,5% от других БСК, в ЭРС – 53,3%.

Бывшие советские европейские республики и республики Средней Азии и Закавказья полностью “копировали” структуру смертности от БСК в России.

Структура смертности от БСК в бывших более богатых соцстранах, граничащих с ЭРС, приближалась к структуре смертности от БСК в ЭРС.

Как видно из табл. 5-7, показатели смертности от БСК в России в 2000 году на 45% выше, чем в ЭРС, от ИБС на -65,8% выше, от ЦВБ– на 74,3% выше, и от внешних причин смерти– на 77,3% выше. В структуре смертности от БСК ИБС+заболевания сосудов головного мозга в России составляют 84,4%, тогда как в ЭРС– 46,7%, хотя установление и прижизненного, и посмертного диагнозов во всех странах производится по МКБ-Х. Такая же закономер-

ность отмечается при сравнении смертности от БСК и от внешних причин в ЭРС и в постсоветских государствах (в среднем по группе). Такое различие связано, вероятно, с тем, что на всем советском, а затем и постсоветском пространстве существует упрощенный подход к постановке диагнозов ИБС и ЦВБ, в отличие от ЭРС. Это связано, в большой степени, со слабым техническим оснащением врачей соответствующей диагностической аппаратурой, сравнительно небольшим числом кардиологов в стране и полным их отсутствием в некоторых малых городах и в сельской местности. Кроме того, вскрытие производится не более, чем 60% умерших. Вероятно, имелись и имеются определенные «установки» МЗ по данному поводу, сформировавшие на постсоветском пространстве определенную «школу» патологоанатомов, кардиологическую и неврологическую «школы» в постановке этих диагнозов. В конечном итоге, смертность от БСК явилась огромным «коллектором», в который можно поместить любого умершего больного пожилого возраста, особенно если вскрытие не производилось.

При постановке диагноза злокачественного новообразования такой подход сложнее использовать, так как необходимо указывать локализацию опухоли и может возникнуть вопрос, проводилось ли при жизни умершего специальное лечение?

Непосредственная причина смерти для посмертной диагностики ИБС, устанавливаемая по критериям ВОЗ, ПРЕДУСМАТРИВАЕТ ВСЕ СЛУЧАИ [6].

I. Для случаев смерти, подвергшихся вскрытию, диагноз смерти от ИБС устанавливался при наличии любых перечисленных ниже условий:

а) свежие очаги некроза в миокарде или скрытая окклюзия коронарной артерии (свежий тромбоз, кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку;

Таблица 6

**Стандартизованные показатели смертности населения по причинам смерти  
(число умерших на 100 000 населения)[1 ]**

Страны	Год	Болезни системы кровообращения (Класс IX)	В том числе: Ишемическая болезнь сердца	Заболевания сосудов головного мозга
Россия	2000	800,9	376,2	299,7
Европейские постсоветские республики (Украина, Эстония, Латвия, Литва, Белоруссия)		691,0	387,3	229,1
Различие показателей России: На 100 000 населения		+109,9	-11,1	+70,6
В%		+13,7	-2,9	+23,5
"Бедные" бывш социалистич. страны Вост. Европы (Болгария)		706,4	231,4	230,3
Различие показателей России: На 100000 населения		+94,5	+145,2	+69,4
В %		+11,7	+38,5	+23,1
Более "богатые" бывш.соц. страны : Европы (Венгрия, Польша, Словакия, Чехия)		568,3	227,6	124,5
Различие показателей России: На 100000 населения		+232,6	+148,6	+175,2
В %		+29,0	+39,5	+58,4
Бывш.советские респ. Закавказья, Средней Азии (Армения, Грузия, Азербайджан, Узбекистан, Таджикистан, Киргизия, Казахстан, Туркмения).		678,3	389,8	192,9
Различие показателей России: На 100000 населения:		+122,6	-13,6	+106,8
В %		+15,3	-3,6	+35,6
Страны "Западной цивилизации" (ЭРС): 25 стран Европы, Азии, Австралия и Новая Зеландия (показатель в среднем по группе)		440,4	128,6	76,9
Отличие показателей России: На 100000 населения		+360,5	+247,6	+222,8
В %		+45,0	+65,8	+74,3
Все 20 перечисленных в таблице постсоветских стран (в среднем по группе)		631,4	347,6	190,5
Отличие показателей группы постсоветских государств от показателей группы стран "западной цивилизации"(ЭРС) на 100000 населения		+191,0	+219,0	+113,6
В %		+30,2	+63,0	+59,6

**Примечание:** по Аргентине, Армении, Австралии использован мировой возрастной стандарт населения, по остальным странам - европейский стандарт; по всем странам, кроме России, данные за 1994-1996гг. и оценки ВОЗ.

Таблица 7

**Структура смертности населения от основных БСК в странах с разным уровнем экономического развития [1]**

Страны, группы стран	В % от всех смертей (100%)					В % от БСК (100%)			
	БСК	ИБС	ЦВБ	ИБС+ЦВБ	Другие БСК	ИБС	ЦВБ	ИБС+ЦВБ	Другие БСК
Россия	59,58	28,0	22,30	50,28	9,30	46,97	28,60	84,39	15,51
Экономически развитые страны (ЭРС)	57,13	16,68	9,97	26,66	30,47	29,2	17,46	46,66	53,34
Россия/ЭРС (%)	+4,2%	+68,7	+123,7	+88,7	30,5	+60,6	+64,4	+80,9	29,1
Европейские постсоветские республики	59,60	32,63	19,76	52,39	7,21	56,04	33,15	89,20	10,80
Постсоветские республики Закавказья и Средней Азии	64,51	37,07	18,34	55,41	9,1	57,46	28,40	85,91	14,10
Бывшие бедные европейск. соцстраны (Болгария)	67,91	22,24	22,14	44,38	23,53	32,75	32,60	65,35	34,65
Бывш.социал. страны Европы – богатые	56,48	22,62	12,37	34,99	21,49	40,0	21,90	61,96	38,04

Таблица 8

**Сравнение обычных и стандартизованных показателей смертности от БСК в России и в некоторых странах в конце 80-х - начале 90-х гг. (в разгах, по МКБ -IX) [7]**

Страны	Пол	Болезни системы кровообращения		В том числе:			
				Ишемическая болезнь сердца		Цереброваскулярные болезни-	
		Обычные	Стандартиз.	Обычные	Стандартиз.	Обычные	Стандартиз..
Российская Федерация, 1990 г.	Мужской	509,6	863,4	279,3	457,9	160,7	287,3
	Женский	715,2	560,9	320,9	250,5	287,7	224,4
Российская Ф., 1990 г. / Канада, 1987 г.	Мужской	1,57	2,11	1,32	1,74	3,41	8,1
	Женский	2,52	2,36	2,33	1,94	4,71	7,8
Российская Ф., 1990 г. / Финляндия, 1989 г.	Мужской	1,07	1,54	0,89	1,26	1,84	2,75
	Женский	1,42	1,76	1,25	1,56	1,96	2,42
Российская Ф., 1990 г. / Япония, 1990 г.	Мужской	2,09	3,11	6,1	9,05	1,68	2,66
	Женский	2,84	2,87	9,8	8,78	2,79	2,91
Российская Ф., 1990 г. / Польша, 1990 г.	Мужской	0,94	1,79	1,86	2,36	2,56	3,36
	Женский	1,35	2,05	4,62	3,88	4,02	3,53
Российская Ф., 1990 г. / Румыния, 1988 г.	Мужской	0,83	1,06	1,51	1,92	1,01	1,37
	Женский	1,06	0,80	1,91	1,46	1,51	1,15
Российская Ф., 1990 г. / Венгрия, 1990 г.	Мужской	0,70	1,07	0,91	3,7	0,83	1,36
	Женский	0,96	1,07	1,34	1,46	1,32	1,47
Российская Ф., 1990 г. / Югославия, 1989 г.	Мужской	1,12	1,37	1,99	3,60	1,39	1,80
	Женский	1,46	1,14	5,54	4,30	2,12	1,68

**Примечания:** цифры в таблице (кроме первой строки) указывают, во сколько раз смертность в России превышает таковую в сравниваемой стране; при расчете стандартизованных показателей использовался Европейский стандарт населения, согласно Ежегоднику мировой санитарной статистики.

б) стеноз 50% хотя бы одной из коронарных артерий или постинфарктные рубцы не менее 0,5 см в диаметре при отсутствии других причин смерти;

в) смерть, произошедшая после приступа стенокардии или без него, при отсутствии морфологических изменений в миокарде и отсутствии других причин смерти.

Если случаи смерти укладывались в одну из перечисленных выше категорий, однако на вскрытии выявлено наличие 3,6%о алкоголя в крови, то причиной смерти в данном случае считалось алкогольное отравление.

2. Для случаев смерти, не подвергшихся вскрытию, диагноз смерти от ИБС устанавливался при наличии любых перечисленных ниже условий:

а) смерть, произошедшая в больнице, от определенного или возможного инфаркта миокарда (ИМ); при наличии возможного ИМ исключались другие причины смерти;

б) смерть, произошедшая в больнице, после приступа стенокардии или без него, при условии наличия в прошлом стенокардии, возможного или определенного ИМ и других форм ИБС и отсутствии других заболеваний, которые могли привести к смерти;

в) смерть, произошедшая в больнице или вне больницы, в течение 6 часов после приступа стенокардии или без него, при отсутствии стенокардии, ИМ, а также других заболеваний и травм, которые могли бы привести к смерти.

**Уровни смертности от некоторых основных БСК в России и в ЭРС**

В таблице 8 бросается в глаза очень высокое опережение смертности от ИБС в России, по сравнению с Японией (в 9,05 раз у мужчин и в 8,78 – у женщин!), и от ЦВБ, по сравнению с Канадой (в 8,1 раза у мужчин и в 7,8 – у женщин!). И, как это ни грустно, но Россия занимает “лидирующее” положение в мире по смертности от инсультов.

Анализируя статистику смертности по отдельным классам причин, следует учитывать, что ее региональные особенности определяются не только спецификой состояния здоровья населения и организации оказания медицинской помощи, но и методическими подходами к выделению основной причины смерти. Это особенно наглядно проявляется на примере психических расстройств. В европейских странах, в отличие от России, патология этого класса практически не фигурирует в качестве причины смерти у детей [8].

У трудоспособного населения коэффициенты смертности от психических заболеваний несколько выше в основном, по-видимому, за счет распространенности хронического алкоголизма. Но у лиц старше трудоспособного возраста в нашей стране вероятность умереть от нарушений психики в 1,5-2 раза ниже, чем у 40-50-летних, в то время как в Германии – в 2 раза выше, а во Франции и Финляндии выше на порядок [8].

Уровни смертности от психических расстройств у лиц 75 лет и старше в России составляют всего 14,2

Таблица 9

Сравнение уровней смертности в России и в некоторых странах в середине и конце 90-х гг.  
(в разгах, по МКБ-IX) [7]

Причины смерти Страны	Болезни системы кровообращения		В том числе ишемическая болезнь сердца		В том числе цереброваскулярные болезни	
	Обычные	Стандартизов.	Обычные	Стандартизов.	Обычные	Стандартизов.
Мужчины						
Россия, 1997 г, Германия, 1995 г.	1,5	2,1	1,6	2,2	2,4	3,6
Россия, 1997 г, Канада, 1995 г.	2,5	3,1	2,1	2,6	4,9	6,4
Россия, 1997 г, США, 1994 г.	1,9	2,2	1,8	2,3	4,6	6,3
Женщины						
Россия, 1997 г, Германия, 1995 г.	1,4	2,1	1,5	2,4	2,2	3,5
Россия, 1997 г, Канада, 1995 г.	3,1	3,1	3,1	2,7	5,8	6,0
Россия, 1997 г, США, 1994 г.	2,2	2,4	2,0	2,2	5,0	5,6

**Примечания:** цифры в таблице указывают, во сколько раз уровни смертности в России превышают таковые в сравниваемых странах; при расчете стандартизованных показателей использовался Европейский стандарт населения.

случая на 100 000 населения (1995 г.), тогда как в США эти показатели почти в 13 раз выше (182,0), во Франции — в 17,6 раза (249,9), в Англии — в 15 раз (211,0), в Нидерландах — в 29 раз (412,9). Можно предполагать, что в данном возрасте основной причиной смерти класса “Психические расстройства” являются органические расстройства — это сосудистая деменция и, в меньшей степени, другие расстройства, обусловленные поражением и дисфункцией головного мозга — шизофрения и прочие состояния [8].

Если рассматривать класс “Болезни нервной системы и органов чувств”, то наблюдаются практически те же особенности. Так, уровень смертности у лиц 75 лет и старше от дегенеративных болезней центральной нервной системы, среди которых ведущее место занимает болезнь Альцгеймера, составляет в России лишь 35,4 случая на 100 000 населения. В других развитых странах мира эти показатели выше в 3 раза и более. В то же время, в России регистрируются очень высокие показатели смертности у лиц 75 лет и старше от цереброваскулярных болезней, как и в любой другой возрастной группе. Они достигают 3727,6 случаев на 100 000 населения, т. е. почти 25% лиц этого возраста погибают от данной патологии. В других странах уровни смертности от цереброваскулярных болезней в 3-5 раз ниже, чем в нашей стране. Такие различия в показателях в основном связаны с уровнем диагностики, особенностями постановки диагноза, его шифровкой. Поскольку болезнь “сосудистая деменция” входит в класс психических расстройств, этот диагноз в нашей стране преимущественно ставит психиатр, наблюдавший данного больного, что происходит крайне редко, и врачи, как правило, выносят в качестве основной причины смерти более привычный диагноз — цереброваскулярная болезнь [8].

В МКБ-Х даны разъяснения относительно сосудистой деменции. Это состояние является результатом инфаркта головного мозга вследствие заболева-

ния церебральных сосудов и обычно проявляется в позднем возрасте. При наличии в свидетельстве о смерти двух диагнозов: цереброваскулярная болезнь и сосудистая деменция — предпочтение отдается последней. Такой диагноз как болезнь Альцгеймера, при которой также развивается деменция и которая характеризуется нейропатологическими и нейрохимическими проявлениями, является основной причиной смерти при наличии и сосудистой деменции, и цереброваскулярного заболевания. Для постановки данного диагноза требуется проведение ряда диагностических исследований, которые в нашей стране лицам преклонного возраста проводятся крайне редко. Результат — единичные случаи смерти от болезни Альцгеймера [8].

Эти примеры показывают, что уровень диагностики, наличие соответствующей материально-технической базы, квалификация врачей, особенности постановки диагноза влияют на выбор и шифровку основной причины смерти. Результатом этого являются такие высокие показатели смертности от цереброваскулярных болезней в России (287,1 случаев на 100 000 населения) по сравнению с мировыми данными (58-124) при одинаковых уровнях заболеваемости: согласно специальным исследованиям НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А. Семашко РАМН в России — 8,5%, мировые данные — 5-9% [8].

Кроме того, на частоту отдельных видов патологии как основной причины смерти непосредственное влияние оказывают и соответствующие решения и постановления. Так, старость как основная причина смерти до 1989 г. фигурировала лишь в 300 случаях. Этот диагноз можно было ставить только лицам после 80 лет. В 1990 г. это состояние, как основная причина смерти, регистрировалось уже в 30 000 случаев, в 1992 г. — в 45 000, в 1999 г. — в 62 500. И диагноз «старость» в настоящее время встречается уже в отноше-

**Таблица 10**  
**Возрастные показатели смертности от психических расстройств в 1995 г. в 4-х странах (на 100 000 населения) [8]**

Страна	Возрастн. группы годы			
	1-14	15-44	45-64	65 и старше
Россия	0,8	7,9	22,5	12,3
Германия	0,1	7,4	17,8	40,5
Франция	0,0	4,2	13,4	116,4
Финляндия	—	2,1	6,1	255,0

нии лиц 60 лет, а иногда и моложе. При этом число смертей в старших возрастных группах от болезней системы кровообращения уменьшилось. Так, уровень смертности от других форм хронической ишемической болезни сердца у лиц 75 лет и старше в 1987 г. был равен 4250,9 случая на 100 000 населения, а в 1992 г. — уже 3396,8 [8].

Все эти показатели не отражают истинной картины — они связаны с тем, что в 1989 г. по решению коллегии МЗ СССР были внесены изменения в практику диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старше 80 лет и острых сердечных приступов в более молодом возрасте в качестве причин смерти, запрещающие регистрировать сердечно-сосудистую патологию без патолого-анатомического исследования внезапно умерших лиц. Это и привело к изменениям в показателях смертности от отдельных состояний [8].

В целом следует признать, что в России более привычно в качестве основной причины смерти указывать болезни системы кровообращения. Если уровни смертности детей от патологии этого класса сопоставимы со среднеевропейскими, то у лиц 15—64 лет российские показатели в 3—10 раз выше, чем западноевропейские. В возрасте 65—74 лет это превышение сокращается до 2—5 раз, но и у лиц старше 75 лет смерть от нарушений сердечно-сосудистой системы

регистрируется в России в 1,5—2 раза чаще, чем во Франции, Финляндии или Германии (табл.10) [8].

*Роль БСК в сокращении продолжительности жизни и увеличении вероятности смерти в России по сравнению со странами ЕС.*

Продолжительность жизни в России в 1998 году у мужчин была на 13,6, а у женщин — на 7,98 лет короче, чем в странах ЕС. Фактически смертность от всех причин смерти, будучи более высокой в России, чем в ЕС, участвует в формировании российской сверхсмертности, по сравнению с уровнями смертности в ЕС и других ЭРС (табл.11) [9]. Однако, наибольший “вклад” в сокращение продолжительности жизни в России вносит смертность от БСК, сокращая продолжительность жизни мужчин на 5,61 года (из них ИБС — на 3,09 года, сосудистые поражения мозга — на 2,01 года) и женщин — на 5,45 лет (из них ИБС — на 2,5 года и сосудистые поражения мозга — на 2,75 года), по сравнению с ЕС. Смертность от несчастных случаев, отравлений и самоубийств (НСОТ) занимает второе место, сокращая продолжительность жизни мужчин на 4,96 года и женщин — на 1,43 года по сравнению с аналогичными показателями ЕС (табл.11) [9].

Однако в возрасте 15-64 года у мужчин смертность от НСОТ сокращает продолжительность жизни на 4,46 года, тогда как от БСК — на 3,02 года; в возрасте старше 65 лет у мужчин смертность от БСК сокращает продолжительность жизни на 2,59 года, тогда как от НСОТ — лишь на 0,16 года, по сравнению с ЕС (табл.11) [9].

У женщин в возрасте 15-64 года смертность от БСК ведет к сокращению продолжительности жизни на 1,47 года, а смертность от НСОТ — на 1,14 года. В возрасте старше 65 лет смертность от БСК у женщин сокращает продолжительность жизни на 3,99 года, тогда как смертность от НСОТ лишь на 0,06 лет, по сравнению с ЭС (табл.11) [9].

**Таблица 11**

**“Вклад” отдельных причин смерти в различие продолжительности жизни в странах ЕС и России в 1998 г. [9]**

Причины смерти	Мужчины				Женщины			
	Всего	В возрасте (лет)			Всего	В возрасте (лет)		
		0-14	15-64	65+		0-14	15-64	65+
Все причины	13,56	1,36	9,54	2,66	7,98	1,08	3,35	3,55
Инфекционные и паразитарные болезни	0,54	0,09	0,45	0,00	0,12	0,08	0,08	-0,03
Новообразования	0,67	0,03	0,67	-0,03	0,11	0,03	0,29	-0,21
Болезни системы кровообращения	5,61	0,00	0,23	0,03	-0,10	0,00	1,47	3,99
в том числе: ИБС	249	175	68,4	75,8	279	156	77,4	81,6
сосудистые поражения мозга	163	94	72,0	79,1	286	134	77,6	82,4
Болезни органов дыхания	0,61	0,19	0,43	-0,01	0,03	0,18	0,07	-0,22
Болезни органов пищеварения	0,26	0,01	0,25	-0,01	0,07	0,01	0,12	-0,05
Несчастные случаи(отравления, убийства, самоубийства и др. )	4,96	0,34	4,46	0,16	1,43	0,23	1,14	0,06
Другие болезни	-0,09	0,05	0,05	-0,19	-0,19	0,05	0,15	-0,39
Другие симптомы и не точно обозначенные состояния	0,38	0,01	0,21	0,15	0,45	0,01	0,04	0,40

Таблица 12

## Структура смертности по причинам смерти в России и странах ЕС в 1998г. [9]

Причины смерти	Мужчины				Женщины			
	Вероятность умереть (на 1000)		Средний возраст смерти		Вероятность умереть (на 1000)		Средний возраст смерти	
	Россия	ЕС	Россия	ЕС	Россия	ЕС	Россия	ЕС
Инфекционные и паразитарные болезни	20	9	44,8	70,9	5	9	40,8	76,4
Новообразования	156	274	64,4	72,6	127	206	66,3	74,0
Болезни системы кровообращения	480	399	69,2	77,4	657	468	77,3	82,3
В том числе: ИБС	249	175	68,4	75,8	279	156	77,4	81,6
сосудистые поражения мозга	163	94	72,0	79,1	286	134	77,6	82,4
Болезни органов дыхания	57	103	62,5	79,3	28	88	66,3	82,1
Болезни органов пищеварения	30	43	59,0	71,3	23	42	66,6	78,1
Несчастные случаи(отравления, убийства, самоубийства и др.	184	52	42,9	56,2	58	33	49,4	70,2
Другие болезни	25	85	55,8	74,7	27	110	60,7	80,1
Другие симптомы и не точно обозначенные состояния	54	21	41,6	65,8	18	21	48,4	79,0

Таким образом, у мужчин и женщин старше 65 лет основной “вклад” в сверхсмертность населения вносят БСК. В возрасте 15-64 года у мужчин первое место принадлежит смертности от ИБС, а у женщин — от БСК.

Из табл. 12 видно, что вероятность умереть от БСК в России у мужчин в 1,2 раза выше(от ИБС — в 1,4 раза и от сосудистых поражений мозга — в 1,73 раза), а у женщин — в 1,4 раза выше (от БСК — в 1,79 раза, а от сосудистых поражений мозга — в 2,13 раза), чем в ЕС. Средний возраст смерти от всех БСК составляет у мужчин 69,2 года и у женщин — 77,3 года, тогда как в ЕС — 77,4 года и 82,3 года, соответственно; от ИБС в России — 68,4 года у мужчин и 77,4 года у женщин, тогда как в ЕС — 75,8 года и 81,6 лет, соответственно. От сосудистых поражений мозга в России 72,0 года — у мужчин и 77,6 лет — у женщин, а в ЕС — 79,1лет и 82,4 года, соответственно.

Слабость российской кардиологической службы — одна из основных причин упрощенного подхода к диагностике и высокой смертности населения от БСК.

Диагностика и лечение БСК, на первый взгляд, являются предметом повышенного внимания, однако на самом деле это далеко не так. По данным МЗ и СР РФ, с 1985 по 1990 год число кардиологических диспансеров увеличилось вдвое, затем их число фактически не увеличивалось. В 2001-2002 году число кардиодиспансеров составило 29, затем вновь снизилось до 26.

В 2002 году кардиологическая служба в Российской Федерации была представлена Российским кардиологическим научно-производственным комплексом и тремя профильными НИИ: МЗ и СР России в Санкт-Петербурге и Саратове и СО РАМН — в Томске; а также 26-ю специализированными диспансерами и 2826-ю кабинетами (табл. 13).

Для оказания скорой медицинской помощи боль-

ным сердечно-сосудистыми заболеваниями созданы 1162 специализированные кардиологические бригады. В лечебно-профилактических учреждениях имеется 53656 коек, работает 9997 врачей-кардиологов. С 1990 года по 2002 год число кардиологических кабинетов выросло на 56,3% и составило 2826, число кардиологических коек в ЛПУ (всего) снизилось на 6,4% и составило 53656, число кардиохирургических коек в ЛПУ возросло на 22% и составило 3929, число занятых должностей врачей-кардиологов в ЛПУ возросло в целом по учреждению (занятых) на 65,9% и составило 10147 человек, в поликлиниках, диспансерах (занятых) возросло на 85,3% и составило 4120 человек, число врачей-кардиологов (физических лиц) возросло на 57,0% и составило 9997 человек [5, 11, 10].

3929 кардиохирургических коек — много это или мало? Однозначно на этот вопрос ответить трудно, однако следует учесть, что в США только операций аортокоронарного шунтирования производится 375 тыс. в год, а в России всех операций на сердце — примерно в 25—30 раз меньше, причем большая их часть приходится на операции по поводу пороков.

Если подсчитать количество мужчин в возрасте 35 лет и старше и женщин в возрасте 40 лет и старше, т. е. лиц, у которых развитие атеросклероза наиболее вероятно, то оно в России составит 83 млн. человек (группа повышенного риска).

Кардиологическая служба в РФ в 1995 г. была представлена 8043 врачами-кардиологами (физические лица), или 1 кардиологом на 10 319 человек группы повышенного риска [10]. Число должностей врачей-кардиологов в лечебно-профилактических учреждениях РФ (занятых) составляло 8567, или 1 кардиолог на 9688,3 человека группы повышенного риска. В поликлиниках, диспансерах имелось 3320 кардиологов, или 1 врач на 25 000 лиц группы повышенного риска. При этом следует учитывать, что в России

Таблица 13

**Кардиологическая служба Российской Федерации [10,11]**

Структура кардиологической службы и наличие врачей-кардиологов	1985 г.	1990г.	Динамика (1990/1985),%	1995 г.	2000г.	2001г	2002	Динамика (2002/1990), %	Динамика (2002/1995), %
Число кардиологических диспансеров	13	26	+100%	26	29	29	26	0	0
Число кардиологических кабинетов	1 750	1 808	+3,3	2488	2747	2804	2826	+56,3	+13,6
Число кардиологических коек в ЛПУ (всего)	45549	56908	+24,9	57301	55112	54291	53656	-5,8	-6,4
Число кардиохирургических коек в ЛПУ	2510	3219	+28,2	3395	3935	4039	3929	+22,0	+15,7
Число занятых должностей врачей-кардиологов в ЛПУ:									
— в целом по учреждениям (занятых)	4616	6 116	+32,5	8567	9552	9836	10147	+65,9	+18,4
— в поликлинике, диспансере (занятых)	1 771	2224	+25,6	3 320	3847	3965	4120	+85,3	+24,1
Число врачей-кардиологов (физические лица)	4861	6366	31,0	8043	9481	9704	9997	+57,0	+24,3

1 кардиологическая койка приходится на 1453,9 человека из группы повышенного риска. Нет сомнения, что кардиологическое звено очень слабо в количественном отношении. Наличие 1 кардиолога на почти 30 тыс. человек группы повышенного риска абсолютно недостаточно для проведения активных мероприятий по диспансеризации населения, выявлению атеросклероза на ранних стадиях заболевания, для эффективного лечения атеросклероза различной локализации и как системного заболевания.

Таким образом, кардиологическая служба в России недостаточна мощна в количественном отношении. Несмотря на то, что за период с 1985 по 1995 г. число кардиологических диспансеров возросло с 13 до 26, для гигантской страны, включающей в свой состав 89 субъектов, этого явно мало [10]. В стране также недостаточно кардиологических научных центров: в России их 15, а в США — в десятки раз больше!

Необходимо учитывать огромные пространства России, административно-территориальную разобщенность, дороговизну транспортных услуг, нежелательность и опасность дальних поездок для кардиологических больных, чтобы понять еще раз, что этого количества диспансеров недостаточно. Таким образом, складывается обоснованное мнение, что мощности кардиологической службы едва хватает для лечения поздних проявлений заболевания — например, атеросклероза коронарных артерий: стенокардии, инфаркта миокарда, аритмий, сердечной недостаточности и т. д. И даже в этом случае удовлетворяется только определенная часть потребности в диагностике и лечении указанных заболеваний.

Кардиологическая служба в целом по России недостаточно качественно оснащена. За последние 2—3 десятилетия закуплено и передано в практическую кардиологию много отечественной и зарубежной диагностической и лечебной аппаратуры, однако известно, что в большинстве поликлиник низшего звена единственным прибором для диагностики атеросклероза является электрокардиограф, а единственным биохимическим подтверждением диагноза атероск-

лероза — определение общего уровня холестерина в плазме крови.

В большинстве случаев в России впервые устанавливает диагноз ИБС и затем лечит ее терапевт, не владеющий принципами ранней диагностики заболевания. Кроме того, он не владеет современными методиками и у него нет доступа к соответствующей аппаратуре, а в большинстве малых больниц и поликлиник ее нет вообще. Кроме того, терапевт крайне перегружен другой работой. Это положение ведет к диагностике заболевания на поздних стадиях — как правило тогда, когда есть болевой синдром, т. е. клинически значимый стеноз — как минимум, более 50—70% просвета сосудов.

Несомненно, что при столь скудном в количественном и качественном отношении оснащении низовых звеньев кардиологической службы нет реальной возможности проводить первичную и вторичную профилактику не только атеросклероза как системного заболевания, но и его проявлений на ранних стадиях заболевания. Особенно слабым является низшее поликлиническое звено, где при явном недостатке кадров крайне не хватает самой необходимой аппаратуры (нередко в дефиците бумага для кардиографа!).

Из Государственного доклада «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году»: «Ослаблена материально-техническая база кардиологических учреждений, учреждения испытывают острый недостаток в медицинском оборудовании и аппаратуре, лекарственных средствах. Кардиологическая служба как основное звено в системе здравоохранения по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями нуждается в восстановлении. Утеряна ответственность в оказании кардиологической помощи. Ослаблено внимание к профилактической деятельности. Не развивается сеть кардиологических диспансеров, практически полностью разрушена система реабилитации для сердечно-сосудистых больных» [5].

Малое число кардиологов, неравномерное их распределение по территории России и полное от-

Таблица 14

## Динамика среднего возраста умерших мужчин и женщин России от основных БСК в 1989-1998 гг. [14]

Причины смерти	Мужчины			Женщины		
	1989	1999	1989-1999	1989	1999	1989-1999
Болезни системы кровообращения:	71,7	68,3	-3,4	78,7	76,9	-1,8
- цереброваскулярные болезни	73,6	71,5	-2,1	78,5	77,5	-1,0
- атеросклероз	75,0	72,4	-2,6	80,7	79,4	-1,3
- инфаркт миокарда	65,0	64,2	-0,8	72,5	72,8	0,3

сутствие в сельской местности и в некоторых малых городах, слабое оснащение кардиологической службы, особенно низшего звена, ведут к упрощенной системе постановки диагнозов ИБС и ЦВБ. Эти диагнозы фактически являются огромным и удобным «диагностическим коллектором», куда помещаются диагнозы пожилых людей и неясные диагнозы у людей среднего возраста и даже у молодых. Особенно часто эти диагнозы используются как «диагнозы-маски» для лиц, умерших от острой или хронической алкогольной интоксикации, от передозировки наркотиков. Возможности «такой диагностики» весьма велики, учитывая, что в стране вскрывается не более 60% трупов умерших людей (из них около половины — в системе судебно-медицинской службы).

Изменить ситуацию с постановкой диагнозов БСК крайне трудно и, в первую очередь, потому, что такой подход устраивает всех: родственников умершего, врачей, оформляющих документы о смерти, руководителей здравоохранения разных уровней —

вплоть до МЗ и СР России. Во-вторых, в стране нет достаточного интеллектуального потенциала и материальной базы «на местах», особенно в «глубинке», чтобы изменить ситуацию для постановки диагнозов БСК в России по критериям ЭРС.

Исходя из изложенного материала, мы полагаем, что данные о 2-3 — кратном превышении смертности от БСК в России, по сравнению с ЭРС, следует подвергнуть сомнению и не принимать их за истинные. Очевидно, что в нашей стране имеет место искусственное, за счет упрощенных подходов к диагностике и некорректных статистических подходов, завышение смертности от ЦВБ и от ИБС. При постановке посмертных диагнозов ЦВБ и ИБС, согласно критериям ВОЗ и принятым в ЭРС диагностическим подходам, показатели смертности от этих заболеваний были бы значительно ниже тех, которые традиционно констатируют в России.

Существуют объективные основания для усиления кардиологической службы в России в количественном и качественном отношении:

Таблица 15

## Внутрибольничная летальность от болезней системы кровообращения в России (в процентах к числу выбывших), 1985-2000 гг. [10]

Наименование болезней	Умерло в стационаре взрослых и подростков (в % к числу выбывших)							
	1985	1990	1995	1995/ 1990(%)	1998	1998/ 1995 (%)	2000 /1995 (%)	2000
Болезни системы кровообращения			4,8		4,3	-10,4	4,4	-8,3
Из них:								
активный ревматизм (вкл. хорю)	3,0	3,2	2,7	-15,6	2,6	+3,8	2,2	-18,5
хронические ревматические болезни сердца	3,2	3,5	3,4	-2,9	2,8	-17,6	2,9	-14,7
гипертоническая болезнь (без упоминания об ИБС и сосудистых поражениях мозга)			0,4		0,26	-35,0	0,26	-35,0
острый инфаркт миокарда	18,7	17,4	16,5	-5,2	15,6	-5,5	15,5	-7,1
другие острые и подострые формы ИБС			6,0		4,7	-21,7	10,4	+73,3
стенокардия			0,3		0,2	-33,3	0,2	-33,2
другие форм хронической ИБС			5,3		5,0	-5,7	5,5	+3,8
Цереброваскулярные болезни	9,2	8,8	9,0	+2,3	8,0	-11,2	8,5	-5,6
Из них:								
субарахноидальное кровоизлияние			23,8		20,9	-12,2	24,6	+3,4
внутричерепные и другие внутричерепные кровоизлияния			41,4		41,4	0	45,2	+9,2
закупорка мозговых артерий (инфаркт мозга)			16,3		14,9	-8,6	-	
транзиторная ишемия мозга			2,3		1,4	-39,1	-	
острые, но не точно обозначенные цереброваскулярные болезни			12,1		11,3	-6,4	-	
церебральный атеросклероз			2,4		1,7	-29,2	1,9	-20,8

1. БСК занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения России – 55% от общего числа умерших [7,12,13].

2. С 1990 года произошел значительный рост смертности от БСК [7,12,13].

3. С 1998 г по 1999 г снизился средний возраст смерти больных от различных форм БСК (табл.14), что убедительно доказывает необходимость усиления кардиологической службы страны [13].

4. Низкий удельный вес врачей-кардиологов в России среди врачей других специальностей [13].

В 2002 году в России было 682,4 тыс. врачей. Из них (в тысячах): терапевтов – 158,8; хирургов – 63,5; акушеров-гинекологов – 42,2; педиатров – 69,6; офтальмологов – 15,8; отоларингологов – 12,5; неврологов – 23,9; психиатров и наркологов – 24,1; фтизиатров – 9,7; дермато-венерологов – 11,7; рентгенологов и радиологов – 18,2; врачей по лечебной физкультуре и спорту – 4,5; врачей санитарно-эпидемиологической группы – 27,0; стоматологов – 57,6, а врачей-кардиологов – всего 10 тысяч (1,46% от общего числа врачей!) [13].

5. Необходимость посещения тяжелых больных кардиологом на дому.

Из таблицы 15 видно, что с 1995 года снижается внутрибольничная летальность от БСК.

В 2000 году, по сравнению с 1995 годом, снижение составило: от всех БСК – 8,3%, от активного ревматизма – 18,5%, от хронических ревматических болезней сердца – 14,7%, от гипертонической болезни – 35,0%, от острого инфаркта миокарда – 7,1% (по сравнению с 1985 годом – 17,1%, по сравнению с 1990 годом – 11,0%), от стенокардии – 33,3%.

С 1995 по 2000 год возросла внутрибольничная летальность от других (кроме инфаркта миокарда) острых и подострых форм ИБС – на 73,3%, от других форм хронической ИБС – на 3,8%. В 2000 году, по сравнению с 1995 годом, на 9,2% возросла внутрибольничная летальность от внутримозговых и других внутричерепных кровоизлияний (табл.15)[13]. Учитывая, что смертность от БСК с 1990г. по 2002 год возросла, в среднем, на 48% (табл. 15), а внутрибольничная летальность от большинства форм (болезней) БСК снизилась, можно предположить, что основной прирост смертей от БСК за этот период времени произошел и продолжает происходить вне стационаров: дома, на работе, на улице и т.п. Это предположение позволяет обосновать необходимость укрепления звена скорой помощи кардиологической службы, а также поликлинического звена.

Не подлежит сомнению, что для повышения качества диагностики и лечения больных с БСК число врачей-кардиологов в России должно быть увеличено в несколько раз, как и число медицинских учреждений и подразделений кардиологического профиля. В

интересах больных целесообразно, чтобы кардиологи в поликлиниках были не «важными и редкими» специалистами, зачастую – проходящими консультантами, а врачами, которые при необходимости посещают кардиологических больных на дому и которые оснащены миниатюрными портативными кардиографами, которые давно выпускаются за рубежом. Опытные образцы такой отечественной аппаратуры уже несколько лет назад были представлены на международных выставках медицинской аппаратуры, в том числе и в Москве.

Посещение кардиологических больных (которым по состоянию здоровья трудно или невозможно ходить в поликлинику), врачом-кардиологом на дому способствовало бы также сокращению числа вызовов скорой помощи на дом и сокращению числа госпитализаций таких больных в кардиологические или терапевтические отделения стационаров. В настоящее время обслуживание таких больных на дому производит врач-терапевт, который не всегда достаточно хорошо разбирается в вопросах кардиологии. Кроме того, если рассматривать эту проблему в юридическом – правовом аспекте, то врач-терапевт не имеет сертификата врача-кардиолога.

В настоящее время, чтобы организовать вызов врача-кардиолога на дом, родственникам больного предстоит решить задачу – где найти такого кардиолога и сколько будет стоить такая консультация. Было бы оптимальным, если бы в поликлинике было два врача-кардиолога, один из которых вел бы прием в поликлинике, а другой посещал бы больных на дому, а на следующий день – наоборот. Такой подход позволил бы увеличить оплату труда врачей-кардиологов, заработная плата которых ниже таковой у терапевтов, так как терапевтам платят «за участковость».

Необходимость подобной реорганизации можно также обосновать тем, что в стране происходит процесс старения населения, а это означает, что растет заболеваемость и смертность от болезней, связанных с возрастом. К таким болезням, в первую очередь, относятся БСК, связанные с атеросклерозом: ИБС, ЦВБ.

Целесообразно также узаконить посещение тяжелых больных, перенесших инсульт, невропатологом на дому. Эту работу в настоящее время также выполняет терапевт.

Необходимо также коренное улучшение медицинской статистики в России вообще и при учете БСК в частности. Целесообразно приведение медицинской статистики в стране в соответствие с таковой в ЭРС, тем более, что и в России, и в ЭРС в настоящее время кодирование причин смерти производится по МКБ-Х.

Примером медицинской статистики очень высокого уровня может служить деятельность National

Center for Health Statistics USA (NCHS) [15], которую следует использовать в качестве прототипа для мо-

дернизации медицинской статистики в Российской Федерации.

### Литература

1. Социальное положение и уровень жизни населения России. Госкомстат России. Официальное издание. Статистический сборник. М., 2002-453с. А также за 1998-2001гг.
2. Global Status Report on Alcohol/ World Health Organization/ Geneva, 1999
3. Перова Н.В. Оганов Р.Г. Пути модификации пищевых жиров в антиатерогенной диете //Тер. Архив, 2004 №8, с.75-78.
4. Вишневский А.Г., Школьников В.М. Смертность в России: главные группы риска и приоритеты действия. -М., 1997.-84с. (научные доклады/ Московский. Центр Карнеги; вып. 19).
5. Государственный доклад « О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году». МЗ России, РАМН. М., 2002.
6. Константинов В.В., Деев А.Д., Александри А.Л. и др. Алкоголь и смертность от основных неинфекционных заболеваний среди мужского населения / Алкоголь и здоровье населения России 1900-2000/ Под ред. А. К. Демина. Российская ассоциация общественного здоровья. М. : 1998, с. 367-374.
7. Смертность населения Российской Федерации — 2002 г. (Статистические материалы Минздрава России) М., 2003 (и за 1991-2000гг.).
8. Какорина Е.П. Роговина А.Г. Особенности возрастной структуры смертности населения России //Пробл. Соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед. - 2001, №4, - с.18-24.
9. Андреев Е.М., Кваша Е.А., Харькова Т.Л. Ожидать быстрого снижения смертности в России не приходится// В опросы статистики, 2003/11, с.13-27.
10. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. а также в . 1991, 1992, 1995, 1997, 1998, 1999 гг. (статистические материалы). — М. — Минздрав РФ.
11. Деятельность и ресурсы учреждений здравоохранения в 2002 году - МЗ России. М., 2003, 56.
12. Демографический ежегодник России 2000: статистический сборник. Официальное издание— М.: Госкомстат России — 2002 (и за 1993-1999 гг.).
13. Российский статистический ежегодник. Статистический сборник. Официальное издание. -М. Госкомстат России 2002(и за 1994- 2001 гг.).
14. Стабилизация численности населения России (возможности и направления демографической политики). Коллектив авторов / Под общей редакцией Г.Н. Кареловой и Л.Л. Рыбаковского. — М. — 2001. — 262 с.
15. Yoon Y-H, Stinson., F.S., Yi H., Dufour M.C. /Accidental Alcohol Poisoning Mortality in the United States, 1996- 1998// Alcohol Research & Health - 2003, 27, 1, P. 110-118.

Поступила 21/09-2004

## СЫВОРОТОЧНЫЕ ЛИПИДЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТИПАХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Молчанов С.Н.<sup>1</sup>, Люсов В.А.<sup>1</sup>, Говорин А.В.<sup>2</sup>, Неверов И.В.<sup>2</sup>

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1<sup>1</sup>; Читинская медицинская академия, кафедра факультетской терапии<sup>2</sup>.

### Резюме

*С целью изучения содержания жирных кислот и АТФ венозной крови, а также продуктов перекисного окисления липидов обследованы больные с сердечной недостаточностью, перенесшие инфаркт миокарда. Жирные кислоты и АТФ исследовали при различных стадиях сердечной недостаточности, а также наряду с продуктами перекисного окисления липидов при различных морфофункциональных типах. Показано, что с нарастанием тяжести сердечной недостаточности усугубляется нарушение утилизации жирных кислот, темпы которого можно охарактеризовать по коэффициенту ЖК/глицерин. Величина данного коэффициента зависит от тяжести миокардиальной недостаточности и преобладает у пациентов с дилатационным типом поражения миокарда. С нарастанием тяжести сердечной недостаточности снижается синтез АТФ, что находит свое отражение в уменьшении его уровня в периферической крови. По соотношению ЖК/АТФ можно судить о степени тяжести миокардиальной недостаточности; ее наибольшие значения выявлялись у пациентов с дилатационным типом поражения миокарда. Гипертрофический морфофункциональный тип сердечной недостаточности характеризовался меньшим нарушением утилизации жирных кислот и более выраженной активацией перекисного окисления липидов. Выявлены корреляционные связи между рядом биохимических показателей крови, имеющих отношение к энергетическому обмену, и кардиогемодинамическими параметрами.*

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, систолическая и диастолическая дисфункция, морфофункциональный тип, гемодинамика, жирные кислоты.

В исследованиях последних лет показана существенная роль нарушения расслабления и диастолических свойств в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности [3]. В большинстве случаев имеет место сочетание нарушений систолической функции миокарда и диастолы левого желудочка (ЛЖ) [14]. Действительно, трудно себе представить изолированное существование систолических или диастолических расстройств, однако преобладание того или иного компонента на различных этапах развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН), вполне возможно. Если гемодинамические параметры изучены достаточно подробно, то метаболические изменения, которые неизменно должны сопровождать систолическую или диастолическую дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), практически не исследовались. В то же время, внедрение в клиническую практику широкого спектра цитопротективных метаболических препаратов требует дифференцированного подхода к их назначению, что является одним из условий профилактики и лечения СН.

В связи этим, становится важным изучение биохимических изменений, которые можно было бы использовать в качестве метаболических критериев не только степени тяжести СН, но и ключевых показателей систолических или диастолических нарушений у больных, перенесших ИМ.

Цель исследования — изучение содержания жирных кислот и АТФ венозной крови и продуктов перекисного окисления липидов у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

Задачи исследования:

- изучить взаимосвязь сывороточных липидов и АТФ венозной крови при различных стадиях постинфарктной сердечной недостаточности.
- исследовать морфофункциональные типы СН у больных с постинфарктным кардиосклерозом, основываясь на гемодинамических параметрах, полученных при эхокардиографии.
- сопоставить комплекс лабораторных показателей с кардиогемодинамическими параметрами.

### Материалы и методы

В работе представлены результаты обследования 185 человек. Основную группу составили 123 больных мужского пола с СН I–III стадий по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко; средний возраст —  $49,7 \pm 3,6$  года. Включен в группу с постинфарктным кардиосклерозом без клинических признаков СН 41 больной, в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст —  $45,7 \pm 2,8$  года). Стандартизация показателей проводилась на группе из 21 практически здорового человека в возрасте от 30 до 48 лет (средний возраст —  $42,3 \pm 2,7$  года). В исследование не включались больные сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями, тя-

желой артериальной гипертензией (АГ), а также пациенты с клинической картиной нестабильной стенокардии. Исследование проводилось через 6 мес. и более после перенесенного ИМ.

У 123 пациентов основной группы вследствие ИМ развилась СН: I стадия – у 33 человек (26, 82%), IIА стадия – у 27 человека (21, 95%), IIБ – у 42 пациентов (34, 14%) и III стадия – у 21 человека (17, 07%). В прошлом все пациенты перенесли крупноочаговый ИМ: передней локализации – 81 человек (65,8%), нижней локализации – 42 (34,1%). Вследствие трансмурального ИМ у 34 больных сформировалась хроническая аневризма (у 30 – при переднем ИМ, у 4 – при нижнем перенесенном ИМ). Диагноз ИБС ставился на основании достоверных данных о перенесенном ИМ: при клиническом обследовании, по результатам ЭКГ – исследования (критерии Миннесотского кода) и с помощью ЭхоКГ (наличие зон гипо-, акинезий и дискинезий в случае формирования аневризмы). Данные клинических лабораторных методов исследования (общий анализ крови, мочи, АСТ, АЛТ, КФК, МВ КФК, ЛДГ), проведенных у больных, были без отклонений. Морфометрические и кардиогемодинамические параметры определяли с помощью ЭхоКГ на аппарате Sim – 5000 фирмы OTE BIOMED-ISA. Исследования проводили по стандартной методике, в положении лежа на левом боку. По ЭхоКГ ЛЖ определяли конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР); конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) соответственно, на основании которых рассчитывали ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). В конце диастолы ЛЖ определяли толщину миокарда задней стенки (ЗС). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Трой (1970) в модификации Ю.Н. Беленкова (1975), затем проводился расчет индекса объем/масса (ИОМ), предложенный А.В.Сумароковым и соавт. [12] (отношение КДО/ММЛЖ). Диастолическую функцию оценивали по трансмитральному потоку и предсердно-желудочковому отношению (отношение размера левого предсердия к конечно-диастолическому размеру (РЛП/КДР). В зависимости от величины индекса объем/масса, больные с постинфарктной СН были разделены на три основные группы: 1 группа – с гипертрофическим морфофункциональным типом СН (ГМТ СН) (19,15%), ИОМ менее 0,67 мл/гр.; 2 группа – с дилатационным типом (ДМФТ СН) (31,96%), ИОМ более 0,85 мл/гр.; 3 группа – со смешанным морфофункциональным типом СН (СМТ СН), (48,93%) при среднем значении этого показателя.

Содержание общего холестерина (ОХС) определяли методом Илька, триглицериды (ТГ) – с помощью наборов Биала-тест («Лахема»), холестерин липопротеидов

высокой плотности (ХС ЛПВП) – после осаждения холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) гепарином в присутствии ионов марганца. Показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС ЛПОНП получали расчетным методом по А.И.Климову (1977):  $ХС\ ЛПОНП = ТГ/5$ .  $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ХС\ ЛПОНП)$ . После этого рассчитывали коэффициент атерогенности (КА):  $ОХС - ХС\ ЛПВП / ХС\ ЛПВП$ . Жирные кислоты (ЖК) определяли по Konitzer (1964), содержание глицерина в сыворотке крови – микрометодом в модификации И.В.Неверова (1973). Малоновый диальдегид (МДА) исследовали по Ritabch, активность глутатионпероксидазы (ГТП) в эритроцитах по методу Paglia и Valentine в модификации В.З.Ланкина (1976) в сопряженной глутатионредуктазной системе. Определение аденозинтрифосфата (АТФ) в цельной венозной крови проводили ферментным методом по Lamricht и Stein (1965). Для оценки тяжести СН рассчитывались коэффициенты: ЖК/глицерин [9], ЖК/АТФ [10], МДА/ГТП [4]. Статистический анализ полученных результатов проводили методом вариационной статистики по Стьюденту, ранговой корреляции по Спирмену, достоверность различий для разных групп больных оценивали по критерию Х по Пирсону.

#### Результаты и обсуждение

Патогенез застойной сердечной недостаточности продолжает привлекать внимание исследователей, так как наряду с классической, систолической, дисфункцией миокарда назрела необходимость изучения роли нарушений заполнения ЛЖ. В ряде случаев возможно наличие у больного преобладающей диастолической дисфункции ЛЖ, клинические проявления которой подобны таковым при классическом течении СН. Выявление у больных диастолической или систолической дисфункции имеет практическое значение, так как терапевтические подходы к ведению этих групп больных различны. Помимо этого, изучение в данном направлении позволит создать теоретические предпосылки для обоснования дифференцированной цитопротективной терапии у больных постинфарктной СН.

Показатели сывороточных липидов исследованы при различных стадиях постинфарктной сердечной недостаточности (СН) (табл. 1).

Уровень ЖК у больных с постинфарктным кардиосклерозом без клинических признаков СН имел тенденцию к повышению и составил  $552,1 \pm 18,3$  мэкв/л, недостоверно отличаясь от показателей здоровых лиц (табл. 1). При I стадии постинфарктной СН содержание ЖК существенно увеличивалось, достоверно отличаясь от аналогичного показателя у больных с постинфарктным кардиосклерозом без клини-

Таблица 1

**Содержание глицерина и жирных кислот в сыворотке крови больных с постинфарктной сердечной недостаточностью**

Группы обследуемых	Жирные кислоты мэкв/л	Глицерин мг%	Жирные кислоты/глицерин, усл.ед.
1. Здоровые (n =21)	512,0±17,4	4,43±0,13	115,5±5,9
2. Без СН, (n = 40)	552,1±18,3	4,66±0,11	118,4±1,5
3. Стадия I, (n =35)	640,0±20,2	4,52±0,10	141,6±1,3
4. Стадия IIА, (n =27)	808,1±18,1	3,98±0,14	203,2±2,6
5. Стадия IIБ, (n =42)	920,8±17,5	3,45±0,16	267,2±7,3
6. Стадия III, (n =21)	882,7±18,5	3,06±0,07	288,4±5,5
p1-2	>0,2	>0,2	>0,5
p2-3	<0,01	>0,5	<0,001
p3-4	<0,001	<0,02	<0,001
p4-5	<0,001	<0,02	<0,001
p5-6	>0,2	<0,05	<0,05

**Примечание:** у группы 2 клинические признаки СН на момент обследования отсутствовали.

ческих признаков СН ( $p < 0,01$ ). В то же время, в группе пациентов со IIА ст. уровень ЖК составил  $808,1 \pm 18,1$  мэкв/л и достоверно отличался ( $p < 0,001$ ) не только от такового у больных постинфарктным кардиосклерозом без клинических признаков СН, но и с I ст. СН ( $p < 0,001$ ). Как видно из данных, представленных в табл. 1, содержание ЖК значительно увеличивалось у больных IIБ ст. постинфарктной СН по сравнению со всеми группами пациентов. Следует отметить, что уровень ЖК при IIА и IIБ ст. также достоверно различался. У больных с терминальной стадией СН содержание ЖК имело тенденцию к уменьшению и составило  $882,7 \pm 18,5$  мэкв/л, достоверно отличаясь от их уровня у пациентов с IIБ стадией СН.

То есть, уровень ЖК в крови больных постинфарктной СН существенно повышался и зависел от тяжести миокардиальной недостаточности. Известно, что потребление мобилизованных ЖК миокардом в условиях ограниченного коронарного кровотока затруднено, поскольку их утилизация осуществляется только аэробным путем [15]. В этой связи чрезвычайно важно сопоставить увеличение содержания ЖК с уровнем глицерина [8]. Показатели глицерина в крови у больных с СН существенно уменьшались. Его уровень при IIБ и III стадиях был существенно ниже, чем у пациентов с I и IIА стадиями СН (табл. 1). Ранее доказано, что после отщепления ЖК глицерин используется для ресинтеза триглицеридов в печени, ферментативно активируясь в альфа-глицерофосфат [15]. Уровень свободного глицерина в крови служит показателем активности липолиза триглицеридов, а по соотношению ЖК/глицерин можно судить о темпах утилизации ЖК [7]. Как видно из данных, представленных в табл. 1, коэффициент ЖК/глицерин значительно увеличивается в зависимости от тяжести постинфарктной СН. Наличие четкой закономерности возрастания уровня ЖК, наряду со снижением со-

держания глицерина в крови и, соответственно, повышением коэффициента ЖК/глицерин, по мере усугубления миокардиальной недостаточности, указывает на нарушение утилизации ЖК миокардом у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью, особенно с ее терминальной стадией.

Как было показано, у больных с постинфарктной СН в результате недостатка кислорода и, соответственно, нарушения процессов окислительного фосфорилирования, значительно повышается уровень ЖК в сыворотке крови. Избыточное количество не утилизируемых ЖК еще в большей степени повышает потребность миокарда в кислороде и оказывает повреждающее действие на мембраны и ферменты кардиомиоцитов, что способствует существенному снижению образования макроэргов. Уровень АТФ в венозной крови больных с постинфарктной СН изучен в 1-2 день поступления в стационар. В группе здоровых лиц содержание АТФ составило  $1069,8 \pm 92,8$  мкмоль/л (табл. 2). У больных с постинфарктным кардиосклерозом без клинических признаков СН имелась тенденция к снижению содержания АТФ венозной крови по сравнению со здоровыми лицами. В группе пациентов с I стадией СН уровень АТФ существенно снижался в отличие от больных с доклинической стадией СН (табл. 2). Как видно из данных, представленных в табл. 2, при IIА-III стадиях СН имелась тенденция к снижению этого показателя в венозной крови, однако достоверности между сравниваемыми группами не отмечено. Наименьший уровень АТФ был выявлен при III стадии СН и составил  $798,7 \pm 62,3$  мкмоль/л.

Учитывая, что нарушение утилизации ЖК нарастает по мере утяжеления миокардиальной недостаточности и находится в обратной зависимости от показателей АТФ в сыворотке крови, для оценки выраженности сердечной недостаточности рассчитывался коэффициент ЖК/АТФ. У здоровых лиц он

Таблица 2

Содержание жирных кислот и АТФ в венозной крови у больных с постинфарктной СН

Группы обследуемых	ЖК мэкв/л	АТФ мкмоль/л	ЖК/АТФ усл.ед.
1.Здоровые (n=21)	512,0±17,4	1069,8±92,8	0,48±0,03
2. Без СН (n = 41)	552,1±18,3	985,7±69,2	0,56±0,02
3. I ст. СН (n = 35)	640,2±20,2	910,8±50,3	0,70±0,02
4.IIA ст. СН (n = 27)	808,1±18,1	885,6±48,4	0,91±0,03
5.IIB ст. СН (n = 42)	920,8±17,5	820,8±36,6	1,12±0,03
6.III ст. СН (n = 21)	882,7±18,5	798,7±62,3	1,11±0,06
p1-2	>0,1	>0,5	<0,05
p2-3	<0,01	<0,05	<0,001
p3-4	<0,001	>0,5	<0,001
p4-5	<0,001	>0,3	<0,001
p5-6	>0,2	>0,5	>0,5
p2-4	<0,01	<0,01	<0,001

составил 0,48±0,03 усл.ед. Как видно из данных, представленных в таблице 2, коэффициент ЖК/АТФ значительно возрастал по мере усугубления миокардиальной недостаточности и достоверно различался среди больных с различными стадиями постинфарктной СН (за исключением IIB – III стадий). Таким образом, по мере нарастания постинфарктной СН, увеличивается содержание ЖК в сыровотке крови, что связано с нарушением их и, соответственно, уменьшением образования макроэргов. Поэтому коэффициент ЖК/АТФ может быть использован как информативный дополнительный тест в оценке тяжести постинфарктной сердечной недостаточности.

У больных постинфарктной СН полученные результаты исследования позволили выделить три типа эхокардиографических изменений в сердце [12] – с преобладанием гипертрофии (ГМФТ СН) (19,15%), с преобладанием дилатации (ДМФТ СН) (31,96%) и смешанный (СМФТ СН) (48,93%). При ГМФТ увеличение массы миокарда ЛЖ, ДМФТ СН – увеличение конечного систолического и диастолического объемов, нарушение сократительной функции миокарда, СМФТ СН – гипертрофически-дилатационные признаки (табл. 3).

Первую группу (преимущественно диастолическая дисфункция) составили 9 мужчин с постинфарктным передним крупноочаговым кардиосклерозом в возрасте от 34 до 54 лет. Ранее диагноз ИМ устанавливался по клинической картине, показателям реэриционно-некротического синдрома и электрокардиографическим изменениям. Следует отметить, что у 88,8% больных с постинфарктной СН инфаркту миокарда предшествовала артериальная гипертензия. У 7 человек после перенесенного ИМ регистрировались приступы стенокардии 3 функционального класса. Типичный ангинозный приступ удалось ретроспективно установить у всех пациентов. В острый период ИМ у части больных (2 человека) имела место острая левожелудочковая недостаточность (отек легких). В период обследования у всех пациентов сохранялся синусовый ритм. Анализ истории заболевания у больных 1 группы выявил некоторые особенности в клинической картине: чаще встречалась стенокардия напряжения, относительно высокая толерантность к физической нагрузке днем, наличие эквивалентов и приступов сердечной астмы в ночные часы, частое присутствие пресистолического галопа, тяжесть симптомов СН на момент обследования соответствовала III ФК по NYHA (или IIA ст).

Таблица 3

Основные кардиогемодинамические параметры у больных с различными морфофункциональными типами постинфарктной сердечной недостаточности

Тип СН	ТМд	КСР см	КДР см	РЛП см	КСО мл	КДО мл	УО мл	ФВ %	ПЖО	ММЛЖ г	ИОМ мл/г
1. ГМФТ	1,3±0,08	4,21±0,14	5,50±0,17	3,90±0,1	78,7±6,20	147,6±10,5	68,9±4,3	46,2±0,4	0,70±0,05	217,7±22,8	0,62±0,02
2. ДМФТ	0,9±0,04	5,6±0,12	6,4±0,12	3,85±0,12	153,7±7,50	208,6±8,9	54,8±1,3	26,2±0,5	0,59±0,07	163,5±11,4	1,27±0,03
3. СМФТ	1,1±0,06	4,5±0,11	5,7±0,15	3,81±0,15	92,5±5,3	160,1±9,6	67,6±4,3	42,2±0,17	0,66±0,01	184,1±16,7	0,86±0,03
p1-2	<0,01	<0,01	<0,01	>0,5	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	>0,2	<0,05	<0,001
p2-3	<0,01	<0,01	<0,01	>0,5	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	>0,5	>0,2	<0,001
p1-3	>0,05	>0,1	>0,05	>0,5	>0,1	>0,05	>0,05	<0,01	>0,5	>0,3	<0,001

**Примечания:** ТМд – толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; РЛП – размер левого предсердия; КСО – конечный диастолический объем; КДО – конечный диастолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ПЖО – предсердно-желудочковое отношение; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИОМ – индекс объем/масса; ГМФТ – гипертрофический морфофункциональный тип; ДМФТ – дилатационный морфофункциональный тип; СМФТ – смешанный морфофункциональный тип.

Вторую группу (систолическая дисфункция) с преимущественной дилатацией (ДМФТ СН) составили 15 больных в возрасте от 47 до 74 лет с крупноочаговым постинфарктным передним кардиосклерозом. У этой части пациентов отмечалось редкое предшествование инфаркту миокарда синдрома АГ (2 человека). До развития ИМ у большей части пациентов отмечались приступы стенокардии (12 человек) стабильного течения, однако в послеинфарктном периоде они выявлялись у значительно меньшего количества больных (3 человека). Помимо этого, отмечалось относительно частое наличие в анамнезе астматического варианта ИМ, особенно у лиц с повторным ИМ (9 человек). В 53,3% случаев вследствие трансмурального ИМ развилась хроническая аневризма передней стенки ЛЖ, которая не регистрировалась у других групп пациентов. Как и у предыдущей группы больных, в клинической картине СН имелся ряд особенностей: с раннего периода отмечалось наличие астматического синдрома, сердечная недостаточность соответствовала более тяжелому течению – III-IV функциональному классу (или ПА ст), имело место частое наличие протодиастолического галопа.

Третья группа больных (23 человека) с гипертрофически-дилатационными признаками (систолю-диастолические нарушения) ранее также переносила крупноочаговый передний ИМ. У большей части пациентов (86,5%) заболеванию предшествовала артериальная гипертензия. Приступы стенокардии имели место у 19 человек. Повторный ИМ был у 7 пациентов. На момент обследования у всей группы больных диагностировался II-III ФК сердечной недостаточности (или ПА ст.).

Таким образом, морфофункциональные типы СН у больных, перенесших ИМ, накладывают отпечаток на клинические особенности течения недостаточности кровообращения. Это говорит о целесообразности

дифференцированного подхода к изучению патогенеза формирования прогрессирующей недостаточности кровообращения и метаболических изменений при различных эхокардиографических типах поражения миокарда.

Наиболее важная роль в регуляции сократительно-расслабительной функции миокарда принадлежит энергетическому обмену. Нарушение энергетического обмена является именно тем начальным и универсальным механизмом развития и прогрессирования СН любой этиологии [5]. В связи с этим, мы изучили показатели жирных кислот и глицерина, а также АТФ венозной крови у больных с различными морфофункциональными типами постинфарктной сердечной недостаточности.

У пациентов с различными морфо-функциональными типами СН отмечалось достоверное увеличение ЖК и уменьшение глицерина в сыворотке крови по сравнению с донорами ( $p < 0,001$ ) (табл. 4). Уровень ЖК при ДМФТ существенно возрастал и достигал своего максимального значения, высокодостоверно отличаясь от такового у больных с преимущественной гипертрофией (ГМФТ тип). У больных с СМФТ СН типом поражения миокарда содержание ЖК в сыворотке крови занимало промежуточное положение.

Содержание глицерина в сыворотке крови у лиц с ДМФТ СН существенно уменьшалось и достигало наименьших значений, достоверно отличаясь от аналогичного показателя у пациентов с гипертрофическим типом ( $p < 0,02$ ). У больных со смешанным поражением миокарда содержание глицерина соответствовало промежуточному положению (табл. 4). Как уже было отмечено, по соотношению ЖК/глицерин можно судить о темпах утилизации ЖК [9]. Коэффициент значительно увеличивался у всех пациентов, достигая наибольших значений при преи-

Таблица 4

**Показатели сывороточных липидов и АТФ в венозной крови при различных морфофункциональных типах постинфарктной СН**

Группы обследуемых	ЖК мэкв/л	Глицерин мг%	ЖК/глицерин усл. ед.	АТФ мкмоль/л	ЖК/АТФ усл. ед.
Здоровые (n = 21)	512±17,4	4,43±0,13	115,5±5,9	1069,8±92,8	0,48±0,03
ГМФТ СН (n = № 9)	650,2±18,1	3,96±0,11	164,1±0,14	908,6±50,2	0,71±0,02
ДМФТ СН (n = № 15)	810,0±17,2	3,30±0,10	249,9±2,18	830,0±35,6	0,97±0,02
СМФТ СН (n = № 23)	730,2±18,2	3,67±0,11	198,9±1,0	860,0±39,8	0,84±0,02
p1-2	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	<0,001
p2-3	<0,001	<0,02	<0,001	>0,3	<0,001
p3-4	<0,001	<0,05	<0,001	>0,5	<0,001
p2-4	<0,01	>0,05	<0,001	>0,5	<0,001
p1-4	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05	<0,001
p1-3	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05	<0,001

**Примечание:** ГМФТ – гипертрофический морфофункциональный тип; ДМФТ – дилатационный морфофункциональный тип; СМФТ – смешанный морфофункциональный тип.

мущественной дилатации ЛЖ, и достоверно различался среди всех групп больных. Наличие четкой закономерности возрастания ЖК, наряду со снижением глицерина в крови и, соответственно, повышением коэффициента ЖК/глицерин, по мере увеличения дилатации ЛЖ и систолической дисфункции, свидетельствует о более выраженном нарушении утилизации ЖК у пациентов с дилатационным типом постинфарктной СН.

Высокий уровень ЖК у больных с постинфарктной СН в условиях ограниченного коронарного кровотока приводит к нарушению их утилизации, что разобщает окислительное фосфорилирование и снижает образование макроэргов [15]. Преобладание синдрома нарушения утилизации ЖК у пациентов с преимущественной дилатацией, вероятно, способствует меньшему синтезу АТФ, а также увеличению атерогенных фракций липопротеинов.

Содержание АТФ венозной крови у всех больных снижалось по сравнению с контрольной группой (табл.4), причем наиболее низкие его показатели выявлены у пациентов с ДМФТ СН. Уровни АТФ у больных с ГМФТ и СМФТ СН были несколько больше и недостоверно отличались друг от друга.

Соотношение ЖК/АТФ, характеризующее степень миокардиальной недостаточности значительно увеличивалось при всех типах СН [10]. Максимальные показатели данного коэффициента выявлены у пациентов с ДМФТ. Ранее установлено, что с нарушением процессов энергообразования и накопления в миокарде предшественников синтеза АТФ его систолическая функция страдает в большей степени; в свою очередь, диастолической дисфункции миокарда предшествует нарушение утилизации синтезированного АТФ [13]. Наиболее выраженное нарушение утилизации ЖК миокардом отмечено у больных с ДМФТ СН, где страдает, в основном, систолическая функция. Это приводит к наибольшей депрессии синтеза АТФ у пациентов с данным типом поражения миокарда, а коэффициент ЖК/АТФ, характеризующий степень миокардиальной недостаточности, вероятно, можно обозначить как показатель «неиспользованных» ЖК в процессе синтеза АТФ. Значительно преобладая у больных с дилатационным типом, коэффициент ЖК/АТФ указывает на более неблагоприятное течение и прогноз этой категории больных.

Итак, у больных с постинфарктной СН в сыворотке крови существенно повышается степень выраженности синдрома нарушения содержания ЖК, утилизация которых значительно преобладает у пациентов с выраженной дилатацией и систолической дисфункцией. Высокий уровень ЖК в условиях коронарной недостаточности приводит к нарушению их использования что, в конечном итоге, снижает образование

макроэргов. При преобладании гипертрофии миокарда и диастолических нарушений процессы превращения ЖК посредством В-окисления и цикла Кребса нарушаются в меньшей степени, в отличие от пациентов с выраженной дилатацией ЛЖ и систолической дисфункцией.

Основные свойства сердечной мышцы в значительной мере зависят от состояния мембран и активности ферментов клеток миокарда. Одним из альтергирующих механизмов биомембран и ферментов является интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Чрезмерная активация ПОЛ обуславливает повреждение белковых и липидных компонентов мембран, а также мембрансвязанных ферментов клеток. Учитывая это, изучалось содержание малонового диальдегида (МДА) и глутатионпероксидазы (ГТП) в крови у больных с различными морфофункциональными типами поражения миокарда. Как видно из табл. 5, уровень МДА венозной крови увеличивался у всех больных, по сравнению с контрольной группой, достигая наибольших величин у пациентов с ГМФТ поражения миокарда. При ДМФТ и смешанном поражении миокарда показатели МДА имели меньшее значение ( $p < 0,001$ ). Активность ГТП эритроцитов у всех категорий больных оказалась снижена по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ), причем наиболее выраженное ее уменьшение отмечалось у пациентов с ГМФТ СН и диастолическими нарушениями. Наибольшие различия между сравниваемыми группами отмечены по коэффициенту МДА/ГТП, являющимся интегральным показателем процессов ПОЛ при ИБС [4]. Максимальное его значение выявлялось при гипертрофическом типе поражения миокарда (табл. 5), достоверно отличаясь от такового у других групп больных.

Таким образом, морфо-функциональные типы постинфарктной СН характеризуются неодинаковой степенью активации процессов ПОЛ. Преобладание гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункции сопровождается наиболее выраженной их интенсификацией; напротив, при дилатации активация ПОЛ не столь значительна, несмотря на высокое содержание ЖК. Как известно, усиление процессов ПОЛ способствует повышению поступления Са внутрь клетки, что может способствовать развитию гипертрофии миокарда [1]. Помимо этого, выраженность депрессии антиоксидантной системы является фактором, способствующим гипертрофии ЛЖ [2].

Нами проведен анализ взаимосвязи изменений в содержании сывороточных липидов и продуктов ПОЛ с некоторыми параметрами гемодинамики. (табл. 6).

Как видно из данных, представленных в таблице, между конечным диастолическим объемом и уровнем

Таблица 5

**Малоновый диальдегид и глутатионпероксидаза при различных типах постинфарктной СН поражения миокарда**

Группы обследуемых	МДА ммоль/л	ГТП ед/л	МДА/ГТП усл. ед.
Здоровые (n= 21)	3,5 ±0,13	0,98±0,04	3,57±0,02
ГМФТ СН (n= 9)	5,0±0,14	0,68±0,03	7,25±0,11
ДМФТ СН (n= 15)	4,4±0,12	0,75±0,02	5,86±0,01
СМФТ СН (n= 23)	4,8±0,11	0,70±0,05	6,88±0,35
p1-2	<0,001	<0,001	
p2-3	<0,001	>0,1	<0,001
p3-4	<0,02	>0,4	<0,01
p2-4	>0,3	>0,5	>0,5
p1-4	<0,001	<0,001	<0,001

**Обозначения:** МДА – малоновый диальдегид; ГТП глутатионпероксидаза; ГМФТ СН – гипертрофический тип; ДМФТ СН – дилатационный тип; СМФТ СН – смешанный морфофункциональный тип.

Таблица 6

**Корреляционные взаимосвязи между некоторыми кардиогемодинамическими параметрами и сывороточными липидами**

	КДО	УО	ФВ	ММЛЖ
ЖК	0,72	—	- 0,66	—
АТФ	- 0,66	0,58	0,52	—
МДА	—	—	—	—
ГТП	—	—	—	- 0,36

ЖК в крови выявлена прямая тесная корреляционная связь ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,01$ ), что указывает на существенную взаимозависимость нарушения утилизации ЖК и систолической дисфункции. Кроме этого, КДО отрицательно коррелировал с содержанием АТФ ( $r = - 0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Это позволяет предположить, что у больных с дилатацией ЛЖ нарушение утилизации ЖК приводит к значительному снижению синтеза АТФ. Между активностью ГТП и гемодинамическими параметрами корреляционной связи выявить не удалось.

Между УО, ФВ и содержанием АТФ в венозной крови отмечалась положительная ( $r = 0,58$  УО и  $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная ( $r = - 0,66$ ;  $p < 0,05$ ) корреляционная связь между УО и ЖК.

Итак, выявленные корреляции между ЖК, АТФ, МДА, активностью ГТП и гемодинамическими параметрами указывают на тесную взаимозависимость биохимических показателей крови и систоло-диастолической функцией миокарда. Как известно, ЖК являются основным энергетическим субстратом сердечной мышцы [15]. В результате терминального окисления синтезируется необходимое для клеток количество АТФ. Наличие корреляционных взаимоотношений позволяет предположить, что преобладание дилатации и систолической дисфункции миокарда сопровождается недостаточным использованием ЖК как энергетического субстрата, в результате чего в сердечной мышце снижается количество синтезированного АТФ. Напротив, при преобладающей гипертрофии и диастолической дисфункции продукция

АТФ достаточна, но, вероятно, аденозинтрифосфат недостаточно используется в активном расслаблении миокарда.

В литературе, как указывалось, имеются сообщения о существенном влиянии активации процессов ПОЛ на развитие гипертрофии ЛЖ [3]. Интенсификация ПОЛ способствует повышению проницаемости мембран кардиоцитов, в результате чего увеличивается поступление ионов Са внутрь клетки, что рассматривается в качестве одного из причинных факторов формирования гипертрофии ЛЖ [5]. Помимо этого, депрессия антиоксидантной системы сама по себе ведет к увеличению массы миокарда ЛЖ. Имеющиеся корреляционные связи между ММЛЖ и ГТП позволяют предполагать значительное влияние процессов ПОЛ на степень гипертрофии ЛЖ и способность диастолическим нарушениям. Также не исключено, что активация ПОЛ и депрессия антиоксидантной системы ведет к инактивации АДФ-АТФ-транслоказы и миозин-АТФ-азы и, соответственно, к нарушению утилизации АТФ, синтезированного в достаточном количестве. Эти процессы могут лежать в основе одного из механизмов диастолической дисфункции ЛЖ при постинфарктной СН.

Выявленные взаимосвязи между рядом биохимических показателей и кардиогемодинамическими параметрами позволяют предполагать возможность корректирующей терапии, направленной на те метаболические изменения, которые возникают при различных типах постинфарктной СН.

**Выводы**

1. У больных с постинфарктной сердечной недостаточностью установлены закономерные изменения сывороточных липидов, процессов перекисного окисления липидов и содержания АТФ венозной крови, характеризующие патогенетические механизмы миокардиальной недостаточности.

2. Общий характер изменений сывороточных липидов обусловлен увеличением содержания ЖК с на-

рушением их утилизации, снижением содержания в венозной крови АТФ. Степень изменений сывороточных липидов, уровня АТФ венозной крови зависит от тяжести постинфарктной сердечной недостаточности.

3. У пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью выявлены различные морфофункциональные типы поражения сердца: у 19,15% – гипертрофический, у 31,96% – дилатационный и у 48,93% – смешанный. При гипертрофическом типе нарушения кардиогемодинамики связаны с диастолической дисфункцией, при дилатационном – с нарушением систолической функции миокарда; смешанный тип поражения сердечной мышцы характеризовался нару-

шением как систолической, так и диастолической функций миокарда.

4. Характер изменений сывороточных липидов и процессов ПОЛ зависит от морфофункционального типа поражения миокарда; при гипертрофическом морфофункциональном типе выявлена преимущественная активация процессов перекисного окисления липидов; дилатационный морфофункциональный тип постинфарктной сердечной недостаточности характеризуется выраженным нарушением утилизации ЖК, низкими цифрами АТФ и более низкими показателями перекисного окисления липидов крови; при смешанном морфофункциональном типе отмечено как нарушение утилизации ЖК, так и активация процессов ПОЛ.

### Литература

1. Атаханов Ш.Э., Reswick L.M., Devereux R.B. и др. Кальциевый метаболизм и функциональная активность тромбоцитов у больных с гипертоническим сердцем // Кардиология. – 1992. - № 1. – С. 66-67.
2. Бобров В.А., Поливода С.Н. Состояние перекисного окисления мембран и антиоксидантной обеспеченности на различных стадиях формирования «гипертонического сердца» // Кардиология. – 1992. - №3. - С.42-44.
3. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. – 2000 - № 1. – С.40-44.
4. Говорин А.В. Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений / Дис. докт. Мед. Наук. – М., 1992. – 293 с.
5. Меерсон Ф.З. Компенсаторная гипертрофия, гиперфункция и недостаточность сердца. – В кн.: Руководство по кардиологии. – М.: Медицина, 1982. – Т.1. – с.306-330.
6. Моисеев В.С., Шатковский Н.П., Чельцов В.В. Дифференцированное применение вазодилаторов при сердечной недостаточности различного характера // Клиническая медицина. – 1993. - №4. – с. 21-25.
7. Неверов И.В., Беляк Л.А., Глашкова Р.П. Жирные кислоты и липиды сывотки крови в остром периоде инфаркта миокарда // Тер. архив. – 1978. - №9. - с. 125-128.
8. Неверов И.В., Новиков В.Т., Сайдулаева М.Р. Изменения содержания АТФ, АДФ и липидов при различных клинических вариантах ИБС // – Сов. мед. – 1980. - №10. - с. 9-12.
9. Неверов И.В., Новиков В.Т., Спинова Р.П. и др. Содержание жирных кислот и адениннуклеотидов в крови при сердечной недостаточности у больных ИБС // Клини. Мед. - 1985. - №12. - с.86-89.
10. Неверов И.В., Спинова Р.П., Алиев А.В. Способ определения тяжести стенокардии у больных ИБС // Авт. Свид. №1515110. – 1988, СССР.
11. Спинова Р.П. Клиническое значение изменений содержания адениннуклеотидов и жирных кислот в крови у больных сердечной недостаточностью / Автореф. кан. мед. наук. М., 1986. 23с.
12. Сумароков А.В., Стяжкин В.Ю., Нелумба Ж. и др. Некоторые закономерности в развитии хронической сердечной недостаточности при различных морфофункциональных типах поражения миокарда // Тер. Архив. - 1987. - №5. - с.37-41.
13. Шердукалова Л.Ф., Аганжапова И.П., Минасян А.Г. О взаимосвязи энергетической и сократительной функции миокарда // Кардиология. – 1991. - №1. - с.62-64.
14. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса // Кардиология. – 2004. - №2. - с.82-86.
15. Opie L.H. Myocardial ischemia – metabolism and its modification // S. Art. med. J. - 1987. - Vol. 72. - №11. - p.740-747.

### Abstract

*Venous blood levels of fatty acids (FA), ATP, and lipid peroxidation products, were examined in heart failure (HF) patients after myocardial infarction. These levels were measured at various stages and in various morpho-functional types of HF. In more severe HF, FA metabolism was more disturbed, that could be assessed by FA/glycerin coefficient, marker of myocardial insufficiency. In severe HF, ATP synthesis declined, and its level in peripheral blood reduced. By FA/ATP ratio, severity of myocardial insufficiency could be assessed; its greater figures were observed in dilated cardiomyopathy. Hypertrophic morpho-functional HF type was characterized by less disturbed FA utilization and more pronounced activation of lipid peroxidation. Concentrations of blood biochemical markers, reflecting energy metabolism, correlated with cardiac hemodynamics parameters.*

**Keywords:** Heart failure, systolic and diastolic dysfunction, morpho-functional type, hemodynamics, fatty acids.

Поступила 17/12-2004

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И.

Саратовский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета

### Резюме

*Изучена вазорегулирующая функция эндотелия и изменения уровня маркеров хронического воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне стандартной терапии, включающей иАПФ, и стандартной терапии, включающей иАПФ в сочетании с аспирином. Обследовано 120 больных с симптомами ХСН: при поступлении в стационар (1-е сутки), а также на 20-е и 90-е сутки амбулаторного наблюдения. Все больные были разделены на две группы, соответствующие II и III ФК ХСН (по NYHA). В каждой группе выделялись больные, получавшие и не получавшие аспирин. У пациентов изучали вазорегулирующую функцию эндотелия и изменение уровня маркеров хронического воспаления. Обнаружено достоверное снижение концентраций маркеров воспаления к 90-му дню наблюдения на фоне лечения иАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных. В группе пациентов, получающих стандартную терапию, включающую иАПФ и аспирин, достоверного снижения концентраций изучаемых показателей не наблюдалось. Выявлено отсутствие достоверных изменений показателей вазорегулирующей функции эндотелия сосудов у всех обследуемых пациентов. На фоне терапии иАПФ у обследуемых больных при улучшении клинического состояния выявлено снижение уровня маркеров воспаления, чего не отмечалось при сочетанном применении иАПФ и аспирина.*

**Ключевые слова:** маркеры воспаления, дисфункция эндотелия, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, аспирин.

Несмотря на определенные достижения в области изучения патогенеза, клиники и лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается самым распространенным, тяжелым, с прогностически неблагоприятным исходом, заболеванием сердечно-сосудистой системы. В последние годы, в дополнение к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической и нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН, получили развитие теории эндотелиальной дисфункции и иммунной активации [6]. В настоящее время иммунная теория патогенеза ХСН привлекает все большее число сторонников [2]. Хорошо известно, что иммунная система организма отвечает не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие, в том числе — на ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию, то есть на те воздействия, которые способствуют возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [1]. Причины развития эндотелиальной дисфункции при ХСН многообразны. Одна из них связана со снижением синтеза оксида азота (NO), обусловленным увеличением уровня провоспалительных цитокинов, подавляющих его синтез, и рядом других причин [1].

В настоящее время в патогенезе ХСН достаточно подробно изучена роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 и С-реактивного белка (СРБ) [4, 12]. Участие в развитии и прогрессирова-

нии ХСН интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) до конца не определено. В литературе не представлены данные о совместном изучении эндотелиальной дисфункции и изменении уровня таких провоспалительных цитокинов как ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и СРБ у больных ХСН.

В последние 10 лет активно обсуждается вопрос о том, что высокая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных ХСН может быть обусловлена как модулирующим нейрогуморальным, так и частично противовоспалительным влиянием [2, 4, 8, 9, 10, 11]. Однако накопленных данных еще недостаточно для окончательных выводов, что и определяет необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема комбинированного применения иАПФ и аспирина [3]. Анализ литературы свидетельствует об отсутствии четкой доказательной базы наличия негативного или позитивного взаимодействия аспирина и иАПФ, отсутствуют и данные литературы о влиянии аспирина на противовоспалительные эффекты иАПФ у больных с ХСН.

Целью данного исследования явилось изучение вазорегулирующей функции эндотелия и изменения уровня маркеров хронического воспаления (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и СРБ) у больных ХСН на фо-

не стандартной терапии, включающей иАПФ, и стандартной терапии в сочетании с иАПФ и аспирином.

#### Материал и методы

Обследовано 120 человек обоих полов в возрасте от 45 до 74 лет. Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов изучены развитие заболевания, особенности течения болезни. Больным проводилось общеклиническое обследование и стандартная эхокардиография (ЭХОКГ).

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов признаков ХСН (использовались большие и малые Фремингемские критерии ХСН). Для верификации диагноза ХСН было необходимо наличие либо 2 больших критериев, либо 1 большого и 2 малых критериев. Для оценки функционального класса сердечной недостаточности проводили пробу с 6-минутной ходьбой в размеченном через каждые 2 м прямом коридоре длиной 20 м.

Причиной развития ХСН у всех пациентов явилась ИБС (перенесенный инфаркт миокарда). Диагноз “перенесенный инфаркт миокарда” подтверждался анамнестически, ЭХОКГ и электрокардиографически (ЭКГ) данными. Критериями исключения пациентов из исследования являлись свежие очаговые изменения по данным ЭКГ, перенесенный менее чем за 6 месяцев до обследования инфаркт миокарда, воспалительные заболевания сердца и других органов (в стадии обострения), тяжелая артериальная гипертензия (АД диастолическое более 105 мм рт.ст.), пороки сердца, алкогольное поражение сердца, гипертиреоз и гипотиреоз, заболевания соединительной ткани (склеродермия, СКВ, ревматоидный артрит и др.), ревматическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая почечная и печеночная недостаточность, заболевания крови, онкологические заболевания.

Обследование больных проводили при поступлении в стационар (1-е сутки), а также на 20-е и 90-е сутки амбулаторного наблюдения. Все больные были разделены на две группы, соответствующие II и III (по классификации NYHA) функциональным классам ХСН. В каждой группе выделялись больные, получавшие терапию иАПФ (Эналаприл, НЕМО-FARM, Югославия) в дозе 10-20 мг/сут и аспирином (Тромбо АСС, LANNACHER, Австрия) в дозе 100мг/сут, и больные, получавшие иАПФ (Эналаприл, НЕМО-FARM, Югославия) также в дозе 10-20мг/сут без аспирина в связи с наличием у них противопоказаний к назначению аспирина. Стандартная терапия включала диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, а также назначаемые по показаниям сердечные гликозиды (СГ) и нитраты.

Исследование вазорегулирующей функции эндотелия проводилось с использованием проб с реак-

тивной гиперемией (РГ) (эндотелий-зависимая дилатация) и нитроглицерином (НТГ) 400 мкг в виде дозированного аэрозоля для сублингвального применения «Нитроминт» («EGIS», Венгерская республика) (эндотелий-независимая дилатация). Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). В исходном состоянии измеряли диаметр ПА и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем, для получения увеличенного кровотока, вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше изображения ПА) и накачивали ее до полного прекращения кровотока в ПА на 5 минут. Отсутствие кровотока в ПА контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Сразу после спуска манжеты, на 30-й и 60-й секунде, измеряли диаметр ПА и скорость кровотока в ней. Через 10-15 минут отдыха, после восстановления диаметра ПА, пациент получал сублингвально 400 мкг НТГ. В дальнейшем измерения диаметра ПА проводили каждую минуту в течение 5 минут. Диаметр измерялся на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Изменения диаметра ПА при РГ и после приема НТГ оценивали в процентном отношении к исходной величине, равно как и изменения скорости кровотока при РГ.

Уровни цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА), используя тест-системы и реагенты ТОО “Цитокин” (С-Петербург). В сыворотке крови больных определяли уровни ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО $\alpha$ . Результаты реакции учитывали при длине волны, указанной в тест-наборе на ридере типа “Multiskan plus” непосредственно в стрипах. Концентрацию конкретного цитокина в образце определяли по калибровочной кривой соотношения оптической плотности раствора в лунке и известной концентрации данного цитокина, умножая на соответствующее разведение образца.

Уровень СРБ плазмы крови определяли фотометрическим турбидиметрическим методом, используя наборы жидких реагентов фирмы “DiaSys” (Германия). Результаты реакции учитывали при длине волны 340 нм на спектрофотометре типа “Multiskan plus” непосредственно в стрипах. Концентрация СРБ в образце находилась по калибровочной кривой при 3-то-

чечной калибровке, с использованием набора жидких стабильных калибраторов “С-реактивный белок” различных уровней, изготовленных на основе человеческой сыворотки.

Для статистического анализа данных применялась программа Microsoft Excel XP и язык Visual Basic for Application (VBA). По каждой группе указывались объемы, средние арифметические значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), уровень значимости, проводился корреляционный анализ. Для сравнения средних величин двух групп применялся расчет t-критерия Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Сравнительная характеристика изменения уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных со II функциональным классом ХСН на фоне терапии иАПФ и аспирином и при отсутствии аспирина представлена в табл. 1.

Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов в первый день обследования у больных со II функциональным классом ХСН, получавших терапию иАПФ и аспирином, и больных со II функциональным классом ХСН, не получавших аспирин, достоверно не отличалось.

Нами обнаружено достоверное снижение концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и СРБ к 90-му дню обследования на фоне лечения иАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных данной группы (уменьшилась выраженность одышки, утомляемости, отеков) и повышением толерантности к физической нагрузке. При проведении повторно на 90-й день обследования пробы с 6-ти минутной ходьбой у 20 пациентов пройденная дистанция соответствовала I функциональному классу ХСН (426-500 м) и составляла, в среднем, 460 м. Различие между расстоянием, которое больные преодолели при первой и второй пробах было высокодостоверным ( $p < 0,001$ ). У остальных 5 пациентов проходимое расстояние также увеличи-

лось, в среднем, с 320 м до 400 м ( $p < 0,05$ ), но не достигло величины, соответствующей I функциональному классу ХСН.

В группе больных, получающих терапию иАПФ и аспирином, достоверного снижения концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и СРБ не наблюдалось, а нередко отмечалось увеличение уровня данных цитокинов. Улучшение клинического статуса у этой группы пациентов имело менее выраженный характер, толерантность к физической нагрузке повысилась незначительно. При повторном проведении на 90-й день обследования пробы с 6-ти минутной ходьбой пройденная дистанция увеличилась, в среднем, с 310 м до 350 м, но различие было недостоверным.

Сравнительная характеристика изменения уровня провоспалительных цитокинов и СРБ у больных с III функциональным классом ХСН на фоне терапии иАПФ и аспирином и при отсутствии аспирина представлена в табл. 2.

Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов в первый день обследования у больных с III функциональным классом ХСН, получавших терапию иАПФ и аспирином, и больных с III функциональным классом ХСН, не получавших аспирин, достоверно не отличалось.

Динамика исследуемых показателей в группе больных, получающих иАПФ, носила такой же характер, как и при II функциональном классе ХСН: концентрация СРБ и провоспалительных цитокинов на 90-й день обследования были достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем. У больных отмечено некоторое улучшение клинического состояния, однако признаки ХСН соответствовали III функциональному классу по классификации NYHA, а пройденная ими дистанция достоверно увеличилась, в среднем, со 170 м до 280 м ( $p < 0,01$ ).

В группе больных, получающих терапию иАПФ и аспирином, достоверного снижения концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) и СРБ не наблюдалось, а нередко отмечалось уве-

Таблица 1

#### Изменение уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных со II функциональным классом ХСН на фоне различной терапии ( $M \pm m$ )

ХСН II ФК	ИАПФ + Аспирин (n=33)			ИАПФ (n=25)		
	1 день	20 день	90 день	1 день	20 день	90 день
СРБ (мг/л)	0,23 $\pm$ 0,1	0,01 $\pm$ 0,004*	0,18 $\pm$ 0,1 <sup>*</sup>	0,5 $\pm$ 0,13	0*	0,08 $\pm$ 0,02 <sup>^</sup>
ИЛ-1 $\alpha$ (пг/мл)	78,04 $\pm$ 15,6	54,5 $\pm$ 19,1 <sup>**</sup>	9,2 $\pm$ 2,8 <sup>^^</sup>	84,7 $\pm$ 25,4	93,3 $\pm$ 18,7 <sup>*</sup>	50,6 $\pm$ 7,6 <sup>^</sup>
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	6,5 $\pm$ 1,6	14,1 $\pm$ 4,2*	6,9 $\pm$ 1,4 <sup>*</sup>	6,8 $\pm$ 2,04	6,1 $\pm$ 2,1	4,7 $\pm$ 0,7 <sup>^</sup>
ИЛ-8 (пг/мл)	17,9 $\pm$ 4,8	49,1 $\pm$ 17,7*	22,6 $\pm$ 4,1 <sup>*</sup>	4,5 $\pm$ 1,4	6,2 $\pm$ 1,4 <sup>**</sup>	0 <sup>^^</sup>
ФНО $\alpha$ (пг/мл)	0	0	0	0	0	0

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*- $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ); <sup>\*</sup> – уровень значимости различий между 20 и 90 днями обследования (<sup>\*</sup>- $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup>- $p < 0,01$ ); <sup>^</sup> – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (<sup>^</sup>- $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup>-  $p < 0,01$ ).

Таблица 2

## Изменение уровней провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных с III функциональным классом ХСН на фоне различной терапии (M±m)

ХСН III ФК Показатели	ИАПФ + Аспирин (n=35)			ИАПФ (n=27)		
	1 день	20 день	90 день	1 день	20 день	90 день
СРБ (мг/л)	0,1±0,02	0	0	0,5±0,1	0,03±0,01**	0 <sup>••^^</sup>
ИЛ-1α (пг/мл)	56,8±19,3	51,1±17,9	32,6±9,1	93,7±29,1	48,8±9,8*	35,5±5,3 <sup>^^</sup>
ИЛ-1β (пг/мл)	5,1±1,3	5,0±1,5 <sup>••</sup>	33,5±12,1 <sup>••</sup>	7,1±2,7	3,5±1,1**	4,8±1,4 <sup>^</sup>
ИЛ-8 (пг/мл)	3,3±0,6	9,9±3,8*	8,8±2,5 <sup>^</sup>	2,7±0,7	7,2±2,2 <sup>•</sup>	1,1±0,4 <sup>^</sup>
ФНОα (пг/мл)	0,6±0,18	0	0	0,2±0,05	0	0

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*-p<0,05; \*\*-p<0,01); • – уровень значимости различий между 20 и 90 днями обследования (•-p<0,05; ••-p<0,01); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^-p<0,05; ^^– p<0,01).

личение данных показателей, как и при II функциональном классе ХСН. Клиническое улучшение в этой группе пациентов и повышение толерантности к физической нагрузке было выражено незначительно. При повторном проведении на 90-й день обследования пробы с 6-ти минутной ходьбой пройденная дистанция увеличилась, в среднем, со 160 м до 220 м, но различие было недостоверным.

Динамика изменения параметров вазорегулирующей функции эндотелия сосудов у больных со II и III функциональными классами ХСН на фоне различной терапии представлена в таблицах 3, 4. Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии и в ответ на прием НТГ в первый день обследования у больных как со II, так и с III функциональными классами ХСН, получавших терапию иАПФ и аспирином, и у больных как со II, так и с III функци-

ональными классами ХСН, получавших стандартную терапию без аспирина, достоверно не отличался.

Нами обнаружено отсутствие достоверных изменений показателей вазорегулирующей функции эндотелия сосудов как при II, так и при III функциональных классах ХСН на фоне стандартной терапии, включавшей иАПФ (эналаприл) без аспирина, что полностью согласуется с данными открытого рандомизированного многоцентрового перекрестного исследования VANFF [5]. На фоне терапии иАПФ и аспирином у больных как со II, так и с III функциональными классами ХСН, отмечалось достоверное снижение прироста диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии к 90-му дню обследования, а прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием НТГ к 90-му дню достоверно не изменился по сравнению с первым днем обследования.

Таблица 3

## Параметры вазорегулирующей функции эндотелия у больных со II функциональным классом ХСН на фоне различной терапии (M±m)

ХСН II ФК Показатели	ИАПФ + Аспирин (n=33)			ИАПФ (n=25)		
	1 день	20 день	90 день	1 день	20 день	90 день
Прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ, Δ% (N≥ 10%)	10,2±2,8	4,2±1,5**	3,6±0,6^^	11,2±3,9	12,8±1,9	11,8±3,3
Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием НТГ, Δ% (N≥ 17-19%)	19,8±4,95	22,2±7,8*	18,7±6,5 <sup>••</sup>	18,01±4,3	19,6±5,5**	17,4±6,3 <sup>••</sup>

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*-p<0,05; \*\*-p<0,01); • – уровень значимости различий между 20 и 90 днями обследования (•-p<0,05; ••-p<0,01); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^-p<0,05; ^^– p<0,01).

Таблица 4

## Параметры вазорегулирующей функции эндотелия у больных с III функциональным классом ХСН на фоне различной терапии (M±m)

ХСН III ФК Показатели	ИАПФ + Аспирин (n=35)			ИАПФ (n=27)		
	1 день	20 день	90 день	1 день	20 день	90 день
Прирост диаметра плечевой артерии в фазу РГ, Δ% (N≥ 10%)	5,9±2,4	4,1±0,7*	3,2±0,96^^	6,3±1,6	6,8±2,3	6,7±2,6
Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на прием НТГ, Δ% (N≥ 17-19%)	15,6±5,3	17,7±6,4*	16,1±2,7	16,4±4,4	14,1±4,5*	15,1±5,9

**Примечания:** n – количество обследованных больных; p – уровень значимости; \* – уровень значимости различий между 1 и 20 днями обследования (\*-p<0,05; \*\*-p<0,01); ^ – уровень значимости различий между 1 и 90 днями обследования (^-p<0,05; ^^– p<0,01).

Изучены взаимосвязи между исследуемыми показателями вазорегулирующей функции эндотелия и уровнями СРБ, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в первый день обследования. Установлены взаимосвязи сывороточной концентрации СРБ и уровня потокзависимой дилатации как при II ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), так и при III ( $r=-0,58$ ;  $p<0,01$ ) функциональных классах ХСН, а также уровнями НТГ-индуцированной дилатации как при II ( $r=-0,69$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,59$ ;  $p<0,01$ ) функциональных классах ХСН. Имеется взаимосвязь между концентрацией ИЛ-1 $\alpha$  в сыровотке крови больных и уровнем потокзависимой дилатации как при II ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), так и при III ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН, а также уровнем НТГ-индуцированной дилатации как при II ( $r=-0,49$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН. Установлена взаимосвязь между концентрацией ИЛ-8 в сыровотке крови больных и уровнем потокзависимой дилатации как при II ( $r=-0,61$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классах ХСН, а также уровнем НТГ-индуцированной дилатации как при II ( $r=-0,55$ ;  $p<0,01$ ), так и при III ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ) функциональных классов ХСН.

#### Обсуждение

Существует мнение, что иАПФ способны снижать уровень ФНО $\alpha$  не только благодаря гемодинамической разгрузке миокарда и снижению диастолического стресса, но и вследствие подавления препаратом синтеза провоспалительных цитокинов как в кардиомиоцитах, так и в других источниках [11]. Подтверждение этому было получено и в ряде клинических исследований. Так, Liu et al. выявили достоверное снижение уровня ФНО $\alpha$  у больных ХСН на фоне терапии четырьмя различными иАПФ – периндоприлом, беназеприлом, эналаприлом и фозиноприлом [10]. Аналогичные данные были получены при применении и других иАПФ [8], что свидетельствует о классовом характере антицитокинового действия этих препаратов. Антицитокиновый эффект иАПФ, скорее всего, опосредован снижением синтеза ангиотензина II – нейрогормона, стимулирующего выработку ФНО $\alpha$  [9]. Кроме того, имеются данные, показывающие, что содержание СРБ у больных, принимавших эналаприл, снижалось отчетливо, тогда как у пациентов, принимающих плацебо, подобных изменений не отмечено [2].

В нашей работе у больных со II и III функциональными классами ХСН отмечена выраженная динамика снижения уровней провоспалительных цитокинов на фоне терапии иАПФ, что сопровождалось улучшением клинического состояния больных. В то же время, при терапии иАПФ в сочетании с аспирином не установлено существенного снижения уровня изучаемых

цитокинов как при II, так и при III функциональных классах ХСН.

Вероятнее всего, это связано с наличием метаболических механизмов антагонистических взаимодействий между аспирином и иАПФ [3]. При анализе известных данных о метаболизме аспирина и эналаприла малеата прослеживается ряд общих моментов, связанных с их биотрансформацией в организме. Эналаприла малеат, являясь пролекарственной формой, превращается в активную форму – эналаприлат – под действием эстераз путем гидролиза. Этот процесс происходит преимущественно в печени и в значительно меньшей степени – в крови, почках, головном мозге. Таким образом, гидролитическая активация эналаприла малеата является важнейшим условием терапевтического действия препарата. В свою очередь, при приеме внутрь аспирина происходит гидролиз эфирной группы препарата эстеразами, что приводит к образованию первичного метаболита – салициловой кислоты. Известно, что, в зависимости от формы перорально употребленного препарата, деацетируется до 50-80% аспирина до и во время первичного прохождения через печень. Гидролиз аспирина также осуществляется неспецифическими эстеразами, активность которых не зависит от возраста и пола и не может быть увеличена приемом повторных доз препарата. Предположение о близости процессов метаболической трансформации аспирина и эналаприла малеата подтверждается сведениями о близком по времени достижении максимальной концентрации в крови (3-4 часа) метаболитов этих лекарственных форм (эналаприлата и салицилата).

Таким образом, имеется теоретическое основание предполагать, что пролекарственные формы иАПФ, в частности, эналаприла малеат и аспирин, могут находиться в конкурентных взаимоотношениях в процессе печеночного метаболизма, что, несомненно, ведет к снижению эффективности иАПФ.

Кроме того, блокада фермента циклооксигеназы и нарушение синтеза простаглицина и простаглицлинов E, вызываемая аспирином, может ослаблять эффекты тех групп препаратов, которые в основе своего действия имеют активацию синтеза простаглицлина. Из средств лечения ХСН к ним относятся, в первую очередь, иАПФ, а также диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Это, в свою очередь, ведет к ослаблению эффектов иАПФ.

Для восстановления работоспособности эндотелия необходима нормализация метаболизма брадикинина за счет блокады эндотелиального АПФ и улучшение рабочих характеристик  $\beta_2$ -брадикининовых и мускариновых рецепторов, стимуляция которых приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторо-зависимого увеличения синтеза эндотелиального фактора релаксации – NO. Наи-

большой успех в этом направлении имеют иАПФ, обладающие высокой аффинностью к эндотелиальной ренин-анготензин-альдостероновой системе (РААС) [1]. Используемый в нашей работе эналаприл обладает крайне низкой тканевой аффинностью (в 15 раз уступающей квинаприлу [7]), видимо поэтому он не оказывает существенного влияния на вазорегулирующую функцию эндотелия.

### Выводы

1. На фоне терапии иАПФ (эналаприлом) у больных со II и III функциональными классами ХСН при

улучшении клинического состояния выявлено выраженное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ.

2. На фоне терапии иАПФ и аспирином у больных ХСН отсутствовало достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов и СРБ, а нередко наблюдалось их возрастание как при II, так и при III функциональных классах ХСН.

3. На фоне терапии иАПФ и аспирином у больных ХСН выявлено ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению с больными, не получающими аспирин.

### Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология.-2001.-№5.-С.100-104.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности//Украинск. мед. ж.-1999.-№6(14).-С.51-58.
3. Савенков М.П., Иванов С.Н, Бродская С.А. Антигипертензивный эффект эналаприла и лизиноприла при применении НПВС // Тер. архив.-2001.-№9.-С.27-31.
4. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А., Максимова Т.А. и др. Влияние ингибиторов АПФ на цитокиновую активацию и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Гедеон Рихтер в СНГ.-2001.-№4(8).-С.62-64.
5. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study) // J. Am. Coll. Cardiol.-2000.-V.35.-P.60-66.
6. Bachetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation//Europ Heart J.-1998.-V.19.-P.681-682.
7. Fabris B., Chen B., Pupic V. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue//J. Cardiovasc. Pharmacol.-1990.-V.15.-Suppl 2.-S6-S13.
8. Fukuzawa M., Satoh J., Sagara M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress product of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo // Immunopharmacology.-1997.-V.36(I).-P.49-66.
9. Koller-Strametz J., Pacher R., Fery B. et al. Circulating tumor necrosis factor levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6 and neurohumoral variables // J. Heart. Lung. Transpl.-1998.-V.17.-P.356-362.
10. Liu L, Zhao S-P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy // Intern. J. Cardiol.-1999.-V.69.-P.77-82.
11. Samsonov M., Nasonov E., Werner-Felmayer G. et al. Captopril and the effect of interferon gamma on monocytes // Arch. Intern. Med.-1993.-V.153.-P.1138-1142.
12. Strandberg T.E., Tilvis R.S. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2000.-V.20.-P.1057-1060.

### Abstract

*Vasoregulatory endothelial function and dynamics of chronic inflammatory markers were investigated in patients with chronic heart failure (CHF), receiving standard therapy including ACE inhibitors, or ACE inhibitors plus aspirin. One hundred twenty CHF patients were examined at hospitalization (first 24 hours), and 20 and 90 days later, in out-patient settings. All participants were divided into two groups – with II and III functional classes of HF, by NYHA classification. In both groups, there were patients who received aspirin plus ACE inhibitors, or ACE inhibitors only. Vasoregulatory endothelial function and dynamics of chronic inflammatory marker levels were measured in all patients. Among individuals receiving ACE inhibitors, significant decrease in inflammatory marker concentrations was observed by 90 day of the follow-up, together with clinical status improvement. In ACE inhibitors plus aspirin group, no significant decrease of these parameters was registered. Vasoregulatory endothelial function did not change in both groups. Treatment with ACE inhibitors, but not ACE inhibitors and aspirin, was associated with reduction of inflammatory marker levels and clinical status improvement.*

**Keywords:** Inflammatory markers, endothelial dysfunction, chronic heart failure, ACE inhibitors, aspirin.

Поступила 22/09-2004

## ВАРИАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО НАПОЛНЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХСН ПО ДИАСТОЛИЧЕСКОМУ ТИПУ

Заводчикова И. А., Перетолчина Т.Ф., Барац С.С.  
Городской диагностический центр, Екатеринбург

### Резюме

*Обследовано 207 пациентов с признаками ХСН по диастолическому типу. Определены варианты ремоделирования ЛЖ в целом, при ХСН, и в зависимости от ФК. Проанализированы патофизиологические механизмы диастолической дисфункции. Оценены особенности структурно-геометрической перестройки ЛЖ у пациентов с ХСН в целом и при нарастании тяжести. Проведен анализ типов диастолического наполнения в зависимости от структурно-геометрической перестройки левых камер сердца. Выявлен патогенетический механизм нарушения активной релаксации и возрастания жесткости ЛЖ по мере утяжеления ХСН.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность по диастолическому типу, ремоделирование сердца, активная релаксация, жесткость левого желудочка.

Актуальность изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) по диастолическому типу предопределяется ее высокой медикосоциальной значимостью, так как ежегодная смертность больных с ХСН и сохраненной систолической функцией, по данным разных авторов, колеблется от 1,3% до 17,5%. Кроме того, остаются высокими расходы на лечение во всех странах мира. По данным эхокардиографических и радионуклидных исследований, систолическая функция ЛЖ является нормальной или почти нормальной примерно у одной трети всех больных с ХСН и примерно у половины больных старше 75 лет [4].

В настоящее время стала важной проблема выявления корреляционных связей между тяжестью течения ХСН и степенью выраженности морфо-функциональных изменений миокарда ЛЖ для корректной диагностики и прогнозирования течения заболевания. В работе показана значимость комплексной оценки состояния сердца, основанной не на интерпретации отдельно взятого показателя сердечной недостаточности, а на интегральном подходе, являющимся необходимым для формулировки заключения по течению заболевания у каждого конкретного пациента.

В соответствии с целями исследования, на консультативном кардиологическом приеме была сформирована группа пациентов с клинико-функциональными признаками ХСН по диастолическому типу. Согласно рекомендациям рабочей группы европейского общества кардиологов, для диагностики использовались три ключевых критерия: 1) клинические признаки собственно ХСН и объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов; 2) нормальная сократительная функция миокарда (фракция выброса ЛЖ >45%, индекс конечно-диастолического размера ЛЖ <3,2 см/м<sup>2</sup>); 3) данные о на-

рушенном расслаблении или наполнении ЛЖ, признаках повышенной жесткости камер ЛЖ [9].

В исследование были включены 207 пациентов с диастолической сердечной недостаточностью в возрасте от 45 лет до 71 года (средний возраст – 57,5±8,9 лет). Они были распределены на 3 группы в зависимости от тяжести функционального класса (ФК) ХСН по диастолическому типу: I ФК состоял из 63 человек (средний возраст – 51±8,64 года); II ФК – из 76 чел. (средний возраст – 61,12±8,06 лет); в III ФК вошли 68 человек (средний возраст – 61±9,89 лет). Пациенты с IV ФК ХСН не включались в исследование в связи с присоединением признаков систолической дисфункции. Верификация диагнозов ИБС, артериальной гипертензии (АГ), некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ) осуществлялась по общепринятым диагностическим критериям.

Группу сравнения (Гс) составили пациенты с ИБС в сочетании с АГ без признаков хронической сердечной недостаточности.

Из исследуемой группы на предварительном этапе отбора были исключены пациенты с митральным стенозом, предшествующими хирургическими вмешательствами по поводу ИБС, с объемной перегрузкой ЛЖ сердца, пациенты с митральной регургитацией II степени, аортальной регургитацией II степени, с тахикардией – ЧСС более 100 ударов в минуту.

Программа трансторакального эхокардиографического исследования выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате «Ультрамарк-8» (фирма АТЛ США). Исследование проводилось в четыре этапа. На первом этапе, на основании показателей стандартного протокола, рекомендованного Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE) [7], были рассчитаны варианты ремоделирования в целом в исследуемой группе и внутри групп при различных ФК по общепринятым методикам по Devereux, P. Verdecchia, A. Ganau [6,8,12].

Таблица 1

## Типы ремоделирования в зависимости от ФК ХСН

Геометрическая модель	I ФК (n=63)	II ФК (n=76)	III ФК (n=68)	Всего (n=207)
Нормальная	20 (32%)	21 (28%)	-	41(20%)
ИГМЖП	7 (11%)	3 (4%)	2 (3%)	12 (6%)
ИГЗСЛЖ	1 (2%)	3 (4%)	4 (6%)	8 (4%)
КР	17 (27%)	11 (14%)	14 (20%)	42 (20%)
КТ ГЛЖ	10 (16%)	22 (29%)	12 (18%)	44 (21%)
ЭТ ГЛЖ без дилатации	8 (12%)	15 (20%)	26 (38%)	49 (24%)
ЭТ ГЛЖ с дилатацией	-	1 (1%)	10 (15%)	11 (5%)

На втором этапе исследования оценивались объемно-сферические показатели левых камер сердца (конечно-диастолический объем, индекс сферичности левого предсердия и ЛЖ в диастолу, индекс массы миокарда ЛЖ), которые сопоставлялись с рассчитанными ранее вариантами ремоделирования. Функциональное состояние ЛЖ при разных геометрических его моделях оценивалось по отношению индекса конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ к индексу массы миокарда (ИММ) ЛЖ (индекс КДО/ММЛЖ) [3]. Индекс сферичности ЛЖ (ИС ЛЖ кд) в диастолу определяли как отношение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ к его продольному размеру [1].

Третий этап состоял из анализа типов заполнения ЛЖ с использованием стандартных диастолических показателей, таких как: пиковая скорость раннего наполнения (VE м/с), пиковая скорость предсердного наполнения (VA м/с), интеграл VE и интеграл VA (м), время замедления раннего трансмитрального потока E (DTE мс), время изоволюмического расслабления (ВИР мс), конечно-диастолическое давление (КДД мм рт.ст.).

На четвертом этапе проанализированы группы показателей, характеризующих процессы активного расслабления, а именно: пиковая скорость волны E, интеграл VE, ВИР. В соответствии с концепцией J.Thomas и A.Weuman [11], рассчитывался структурный показатель активной релаксации (ПАР усл.ед.) – отношение времени ускорения раннего наполнения (ATE мс) к продолжительности фазы изоволюмической релаксации. О жесткости ЛЖ судили по величине пиковой скорости волны A, интегралу VA, активному предсердному вкладу (АПВ м), определяемому как отношение интеграла VA к общему интегралу, времени замедления кровотока раннего и позднего диастолического наполнения (DTE и DTA мс), величине КДД в полости ЛЖ, рассчитываемой по уравнению Th. Stock [10], конечному диастолическому напряжению стенки (КДНС  $\cdot 10^2$ , дин/см<sup>2</sup>) ЛЖ, определяемому по уравнению Лапласа [5]. Ригидные свойства миокарда в диастолу определяли как отношение конечно-диастолического объема к КДД ЛЖ [2]. Полученные в процессе исследования результаты были подвергнуты математической обработке на персональном компьютере Pentium III 650 MHz с исполь-

зованием программы Excel 97. Данные представлены как  $M \pm m$ . Для установления достоверности различий использовался критерий Стьюдента при уровне значимости различий ( $p$ )  $< 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Структурный анализ типов ремоделирования, как это показано в табл. 1, в целом у лиц с ХСН выявил, что нормальная геометрия ЛЖ встречается только в каждом пятом случае (20%).

Варианты ремоделирования с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) выявлены у половины больных (50%) с ХСН по диастолическому типу. В каждом третьем случае (30%) определяется ремоделирование без ГЛЖ. Анализируя типы гипертрофии, установили, что концентрическая ГЛЖ определяется в каждом пятом случае (21%), а эксцентрическая – в каждом третьем случае (29%) в целом в исследуемой группе. Эксцентрический тип (ЭТ) ГЛЖ с дилатацией рассчитан у 5%. Среди вариантов без ГЛЖ преобладали пациенты с концентрическим типом ремоделирования (20%), изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки (ИГМЖП) встречалась у 6%, изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ (ИГЗСЛЖ) – у 4% исследуемых.

На следующем этапе данного исследования был проведен анализ вариантов структурно-геометрической перестройки ЛЖ, в зависимости от ФК ХСН по диастолическому типу. Ремоделирование у лиц I ФК ХСН, как следует из табл. 2, начинается с изменения геометрической формы левого предсердия (ЛП) и относительного расширения его полости, что подтверждается тенденцией к увеличению конечно-диастолического индекса сферичности ЛП (ИС ЛП кд).

Полость ЛЖ в диастолу достоверно уменьшается при сопоставлении с Гс, наблюдается тенденция к утолщению МЖПд и ЗСЛЖд в диастолу, соответственно увеличение относительной толщины стенок (ОТС). У пациентов данной исследуемой группы нормальная геометрическая модель рассчитана в 32% случаев, у 68% пациентов выявлены те или иные нарушения структурной геометрии ЛЖ. Ремоделирование с ГЛЖ определялось у 28%. Концентрические варианты ремоделирования выявлены в 43% случаев. Наиболее встречаемым типом структурно-геометри-

Таблица 2

Структурно-геометрические показатели ЛП и ЛЖ

Показатели	I ФК (n=63)	II ФК (n=76)	III ФК (n=68)	Гс ИБС+АГ (n=37)
ЛП см/м (поп)	3,64±0,33	3,83±0,35*	4,07±0,37*	3,48±0,33
ИС ЛП кд	0,72±0,08	0,73±0,04*	0,78±0,11**	0,66±0,02
КДР см/м	4,6±0,37*	4,83±0,41	5,09±0,6*	4,83±0,42
МЖПд см	1,05±0,15	1,06±0,13*	1,12±0,16*	0,99±0,07
ЗСЛЖд см	1,01±0,15	1,04±0,11	1,08±0,14*	1,02±0,12
КДО мл	99,29 ±17,85*	109,53± 20,09	129,17± 32,03*	110,66±18,09
ОТС	0,45±0,07	0,44±0,05	0,43±0,07	0,42±0,05
ИММЛЖ г/м	104,13±27,76	120,85±23,45	139,09±32,25*	116,69±22,38
ИС ЛЖ кд	0,66±0,09*	0,68±0,08*	0,69±0,09*	0,83±0,04
Индекс КДО/ММЛЖ	0,52±0,1	0,51±0,0,08	0,54±0,1	0,52±0,08

Примечание: \* – p < 0,05

ческой перестройки ЛЖ является концентрическое ремоделирование (КР) – 27%, которое носит адаптивный характер, что проявляется уменьшением размеров полости ЛЖ, сохранением гемодинамически более выгодной эллипсоидной формы ЛЖ, при тенденции к изменению формы ЛП в сторону шаровидной. Наиболее прогностически неблагоприятный ЭТ ГЛЖ определяется только у 12% пациентов.

При нарастании тяжести ХСН по диастолическому типу закономерно достоверное увеличение поперечного размера ЛП и ИС ЛПкд при сопоставлении с Гс. В данном случае определяется гипертрофия ЛЖ без дилатации полости, что подтверждается снижением ИС ЛЖ, утолщением стенок ЛЖ, тенденцией к увеличению ИММЛЖ по сравнению с группой ИБС в сочетании с АГ без признаков сердечной недостаточности. Нормальная геометрическая модель ЛЖ рассчитана у 28% пациентов II ФК ХСН, у оставшихся 72% определяется аномальное строение камеры ЛЖ. В каждом втором случае у исследуемой категории выявлено ремоделирование с ГЛЖ. Концентрический вариант структурно-геометрической перестройки рассчитан у 43%. Преобладающий тип ремоделирования – КТ ГЛЖ, который определяется в каждом третьем случае (29%). При утяжелении ФК ХСН увеличилось количество пациентов с эксцентрическим типом ГЛЖ до 21% (из них ЭТ ГЛЖ с дилатацией – 1%).

Для пациентов III ФК ХСН характерна прогрессирующая дилатация левых камер сердца. Анализируя ИС ЛПкд, мы определили его высоко достоверное увеличение при сопоставлении с Гс. Полость ЛЖ переходит к гемодинамически невыгодной, более сферической форме, что подтверждается достоверным увеличением линейных размеров ЛЖ при сравнении с Гс, тенденцией к увеличению ИС в диастолу, соответственно отрицательной динамикой ФК ХСН. Расширение полости ЛЖ сопровождается снижением относительной толщины стенок. При III ФК ХСН по диастолическому типу нормальная геометрическая

модель ЛЖ не определяется. Концентрический вариант ремоделирования рассчитан у 38% пациентов. В 2/3 случаев (71%) выявлено ремоделирование с ГЛЖ. Среди них у каждого второго пациента (53%) определяется ЭТ ГЛЖ, причем в каждом седьмом случае (15%) – ЭТ ГЛЖ с дилатацией.

Таким образом, сравнительное изучение вариантов ремоделирования у лиц с различной степенью тяжести ХСН по диастолическому типу свидетельствует об эволюции структурно-геометрических характеристик в следующем порядке: увеличение индекса сферичности и размеров ЛП при I ФК, наряду с тенденцией к уменьшению размеров полости ЛЖ. При II ФК ХСН отмечается формирование шарообразной формы полости ЛП, появляется тенденция к изменению полости ЛЖ, наблюдается учащение случаев гипертрофии ЛЖ без дилатации. При III ФК ХСН прогрессирует дилатация левых камер сердца, снижается относительная толщина стенок, что отражается на преобладании среди пациентов ремоделирования с ГЛЖ.

В целом, среди пациентов с ХСН по диастолическому типу нормальная геометрическая модель сердца выявлена у 20%, а в половине случаев формируется ремоделирование с ГЛЖ. Анализируя ситуацию по ФК ХСН выявлено, что при I ФК структурно-геометрическая перестройка с гипертрофией ЛЖ определяется у одной трети пациентов (28%), при II ФК – уже у половины исследуемых (50%), а при III ФК ремоделирование с ГЛЖ рассчитано у 2/3 пациентов (71%), причем среди них у 53% – эксцентрический тип ГЛЖ.

На третьем этапе исследования мы проанализировали типы диастолического наполнения (ДН) у 195 человек в зависимости от функционального класса диастолической сердечной недостаточности. В целом, в исследуемой группе пациентов нормальный трансмитральный диастолический поток (ТМДП), как показано в табл. 3, встречался только в 9% случаев.

Таблица 3

Типы трансмитрального диастолического потока в зависимости от ФК ХСН по диастолическому типу

Тип ДН	Возраст	I ФК (n=63)	II ФК (n=70)	III ФК (n=62)	Итого (n=195)
Нормальный	43,61±7,57	16 (25%)	2(3%)	-	18 (9%)
Аномальная релаксация	60,31±8,53	38 (61%)	56(80%)	42 (68%)	136 (70%)
«Псевдонормальный»	52,43±7,59	7 (11%)	9(13%)	10(16%)	26 (13%)
Рестриктивный	52,22±7,53	2 (3%)	3(4%)	10 (16%)	15 (8%)

У подавляющего числа пациентов (70%) выявлен ТМДП по типу аномальной релаксации. «Псевдонормальный» тип ДН определяется у 13%, рестриктивный – у 8% пациентов. Среди пациентов с минимальными признаками ХСН преобладала модель аномальной релаксации (61%), у одной четверти определен нормальный тип ДН, в каждом девятом случае встречался «псевдонормальный» ТМДП. При II ФК ХСН минимальное количество пациентов имело нормальный тип ТМДП (3%), значительно возросло число пациентов с моделью аномальной релаксации (80%), «псевдонормальный» тип ДН составил 13% случаев. Рестриктивный тип ТМДП встречался с такой же частотой, как при I ФК ХСН. Анализ типов ТМДП у пациентов с III ФК ХСН показал отсутствие нормального типа диастолического наполнения, значительное увеличение «псевдонормального» и рестриктивного типов ТМДП, которые распределились поровну (по 16%) в исследуемой группе. Первый тип диастолической дисфункции определялся у 68% пациентов с III ФК.

Таким образом, нормальный тип диастолического наполнения максимально встречается при I ФК ХСН там же, где и нормальная геометрическая модель ЛЖ. У пациентов со II ФК преобладает диастолическая дисфункция по типу аномальной релаксации, что сопровождается подавляющим количеством выявленных пациентов с концентрическим типом ГЛЖ, т.е. маленькой полостью и «толстыми» стенками ЛЖ. При III ФК ХСН определяется наибольший процент пациентов с «псевдонормальным» и рестриктивным типом ДН, что подтверждается наличием эксцентрического типа ГЛЖ у каждого второго обследованного в данной группе.

Представленный анализ типов ДН хотя и демонстрирует определенные тенденции формирования ва-

риантов заполнения ЛЖ в зависимости от ФК, тем не менее, не позволяет выявить преобладание патогенетического фактора, участвующего в формировании конкретного типа диастолической дисфункции. Из целого ряда детерминант заполнения ЛЖ основными являются активное расслабление (АР) и податливость ЛЖ. С целью анализа процессов активного расслабления и формирования жесткости миокарда на четвертом этапе исследования были проанализированы отдельно каждый из вышеназванных показателей. Основные патофизиологические механизмы нарушения диастолической функции (ДФ) ЛЖ одинаковые: замедление расслабления миокарда, увеличение ригидности полости и/или стенки ЛЖ, ослабление эластической отдачи миокарда. Показатели активной релаксации (АР) приведены в табл. 4.

У пациентов с I-III ФК ХСН не выявлено достоверных различий между пиковой скоростью раннего диастолического наполнения и Gs, но наблюдается тенденция к его постепенному увеличению. Интегральный показатель VE, достоверно не отличается при сопоставлении с Gs, но подтверждает тенденции, выявленные при анализе пиковых скоростей раннего диастолического наполнения. Выявлена тенденция к укорочению ВИР у пациентов трех исследуемых групп. При анализе показателей АР, как следует из таблицы, у пациентов с I ФК ХСН по диастолическому типу наблюдается тенденция, характеризующая снижение активного расслабления. При II и III ФК ХСН эта тенденция носит более выраженный характер, но достоверно отличается только показатель активной релаксации. Таким образом, у пациентов с I-III ФК ХСН по диастолическому типу наблюдается ухудшение процессов расслабления ЛЖ по мере утяжеления заболевания.

Пассивные диастолические свойства миокарда начинают определять заполнение ЛЖ уже в период ран-

Таблица 4

Показатели активного расслабления

Показатели АР	I ФК (n=63)	II ФК (n=70)	III ФК (n=62)	Gs ИБС+АГ (n=37)
VE м/сек	0,58±0,13	0,58±0,13	0,60±0,16	0,55±0,13
Интеграл E м.	0,09±0,02	0,10±0,03	0,09±0,03	0,09±0,03
ВИР мс	112,95±24,25	115,20±31,14	115,75±33,52	117,25±20,18
АТЕ мс	97,09±9,98	84,63±15,72	85,31±15,56	91,8±2,01
ПАР усл. ед.	0,86±0,05	0,73±0,21*	0,72±0,57*	1,01±0,07

Примечание: \* – p<0,05.

Таблица 5

Показатели жесткости

Показатели жесткости	I ФК (n=63)	II ФК (n=70)	III ФК (n=62)	Гс ИБС+АГ (n=37)
VA м/сек	0,58±0,11 нд	0,69±0,15*	0,65±0,15*	0,56±0,09
Интеграл А м	0,07±0,02	0,08±0,02	0,08±0,02	0,07±0,01
DT А мс	116,29±38,44*	126,34±40,20*	106,61±38,63**	169,92±76,80
АПВ м	0,42±0,08	0,45±0,09	0,46±0,09	0,45±0,09
DT E мс	155,42±44,96**	158,93±42,59*	169,26±40,73*	230,83±29,68
КДД мм рт.ст.	14,13±4,77	14,64±4,23	14,84±4,9	15,42±6,18
КДНС дин/см <sup>2</sup>	16,13±5,09	17,03±4,58	16,96±5,20	18,21±6,85
КДО/КДД ЛЖ мл/мм	8,53±3,35	8,75±3,38	10,84±5,37*	7,18±2,25

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01.

ней диастолы, но максимально влияют на процесс наполнения в фазу диастазиса и систолы предсердий. При анализе показателей жесткости ЛЖ, представленных в табл. 5, у пациентов с I ФК ХСН по диастолическому типу выявлено недостоверное увеличение VA.

Увеличение ригидности ЛЖ приводит к более быстрому снижению трансмитрального градиента давлений и высоко достоверному уменьшению времени замедления E– волны (p<0,01). Подтверждает факт снижения растяжимости ЛЖ при I ФК ХСН достоверное укорочение DTA (p<0,05).

У пациентов со II ФК ХСН акцент наполнения ЛЖ смещается в сторону систолы предсердий (достоверное увеличение скорости пика А при сравнении с Гс) в связи с уменьшением наполнения ЛЖ в раннюю диастолу. За счет возросшей жесткости ЛЖ наблюдается более крутое повышение давления в его полости, что влечет за собой достоверное укорочение DTE (p<0,05) при сопоставлении с Гс. Увеличение ригидности ЛЖ приводит к достоверному уменьшению DTA (с<0,05). Индекс КДО/КДД ЛЖ у пациентов I-II ФК ХСН имеет тенденцию к увеличению при сопоставлении с Гс.

В процессе анализа показателей жесткости у пациентов с III ФК ХСН по диастолическому типу наблюдается нарастание отклонений исследуемых показателей и отчетливая «псевдонормализация» ТМК в виде укорочения DTE (с<0,05) при сопоставлении с Гс; VA достоверно больше (с<0,05) при сравнении с Гс. О значительном снижении растяжимости ЛЖ свидетельствует DTA (с<0,01) и возрастание отношения КДО к КДД ЛЖ (p<0,05). АПВ, интегральный показатель VA у пациентов I-III ФК ХСН достоверно не отличается от Гс. Угнетение ДФ ЛЖ во всех исследуемых группах подтверждается ростом КДД и его производного – КДНС, но эти показатели не достигают порога достоверности.

При I ФК ХСН только самые чувствительные показатели жесткости (время замедления пика E и время замедления пика A) носят характер достоверных отличий. При нарастании сердечной недостаточности до II-III ФК ХСН отмечается достоверная разница выше

приведенных чувствительных показателей, а также скорости волны A. У пациентов в третьей исследуемой группе выявлено достоверное увеличение ригидных свойств ЛЖ на основании возрастания отношения КДО к КДД ЛЖ.

Отмечено, что, начиная с I ФК ХСН, страдает активная релаксация. Это – первый этап адаптивно-деадаптивного процесса, что закономерно, если принять во внимание описанные тенденции. При нарастании ФК преобладает повышение ригидности, поскольку нарастает число случаев эксцентрических типов ГЛЖ.

Выводы

1. Нормальная геометрическая модель ЛЖ рассчитана у 20% пациентов с ХСН по диастолическому типу, в остальных случаях встречается ремоделирование, причем преобладает структурно– геометрическая перестройка ЛЖ с гипертрофией.

2. Динамическое формирование моделей ремоделирования, в зависимости от ФК ХСН, прослеживается в следующем порядке: концентрическое ремоделирование> концентрическая гипертрофия ЛЖ> эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ> эксцентрическая гипертрофия с дилатацией.

3. Эволюция вариантов ремоделирования, в зависимости от ФК ХСН, предопределяет формирование типов наполнения. Нормальный трансмитральный диастолический поток возможен при I ФК, однако аномальная релаксация преобладает при I и II ФК, что связано с максимальным числом случаев концентрических вариантов ремоделирования.

4. Появление эксцентрического типа ГЛЖ является патогенетической основой для нарастания «псевдонормального» и рестриктивного типов трансмитрального диастолического потока.

5. Патогенетический механизм нарушения активной релаксации, как более шадящий вариант, преобладает у пациентов с I и II ФК, постепенно трансформируясь в возрастание жесткости в виде динамики определенных показателей.

### Литература

1. Кузнецов Г.Э. Оценка функции левого желудочка с позиции изменения его геометрии у больных сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца//Сердечная недостаточность.-2002.-№6.-том 3.-С.292-294.
2. Молостова В.В. Клинико– функциональная оценка изменений сердца у больных вегетативно– дизоварияльной миокардиодистрофией/ Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Омск; 1986.
3. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность.-М,2001.-С.63.
4. Преображенский Д.В. Сидоренко Б.А. Шатунова И.М. Застойная хроническая сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией ЛЖ.//Кардиология.-2001.-№1.-С.85-91
5. Шмидт Н., Тевс Г. Физиология человека. В 4 томах. 1986.-Т.3:288.
6. Devereux R.B, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method// Circulation.– 1977.-V.55.-P.613-618.
7. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia 1986.
8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension// J. Am. Coll.Cardiol.-1992.-V.19.-P.1550-1558.
9. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure// Eur. Heart. J. -1998.-19.-990-1003.
10. Stork Th. K., Muller R.M. et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound//Am. J. Cardiol.-1989.-V.64.-P.655-660.
11. Thomas J.D., Weyman A.E. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology // Circulation.-1991.-Vol.84-P.977.
12. Verdecchia P., Porcellati C., Zamri I. et al. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses// Am. J. Cardiol.-1994.-V.73.-P.247-252.

### Abstract

Two hundred seven patients with diastolic chronic heart failure (CHF) were examined. Left ventricular (LV) remodeling types were identified in general, and for various functional classes of CHF. Pathophysiology mechanisms of diastolic dysfunction were analyzed. Structural and geometric LV remodeling in CHF was assessed in general and at various CHF stages. Diastolic filling types were analyzed, according to structural and geometric remodeling of left cardiac chambers. Pathogenetic mechanisms of active relaxation disturbance and LV rigidity increase during CHF progression were established.

**Keywords:** Diastolic chronic heart failure, heart remodeling, active relaxation, left ventricular rigidity.

Поступила 5/03-2004

## GARDIO.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 news items and advertisements. On the left, there are logos for **Bristol-Myers Squibb**, **AstraZeneca**, **SCHWARZ PHARMA**, and **RANBAXY**. Below these are links to "Журналы и сайты". The main text area contains several articles, including one about the 28th International Stroke Conference, one about dietary recommendations from the European Society of Cardiology, one about stem cell technology, one about a study on statin treatment, one about a session of the American Heart Association, and one about a symposium. On the right, there is a section titled "Сердечно-сосудистые средства" (Cardiovascular drugs) with a list of drug classes and specific drugs: **Ингибиторы АПФ** (Captopril, Lisinopril, Moexipril, Monopril, Tenonin, Enalapril, Berlipril 5, Invorin, Corprin, Enalapril-акри), **Антагонисты рецепторов ангиотензина** (Atacand, Teveten), **Бета-адренблокаторы** (Acripamol, Anaprilin, Atenolol-акри, Visken, Коргард, Небит ретард, Обидан, Сандонорм), and **метопролол**.

## БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ СТРЕПТОКИНАЗЫ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: ОСОБЕННОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ РЕАКЦИИ

Столяров В. А., Максимов И. В., Марков В. А.

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

### Резюме

Работа посвящена сравнению частоты и уровня гипотензии при двух режимах введения стрептокиназы (СК) при остром инфаркте миокарда (ИМ). Больным 1-й группы (n=17) СК в дозе 0,75 млн МЕ вводили внутривенно в течение 10 мин; больным 2-й группы (n=9) – 1,5 млн МЕ в течение 45 мин. В результате при болюсном способе введения СК максимальное снижение АД незначительно превышало таковое в группе с медленной инфузией препарата и наступало раньше – на  $7,5 \pm 2,4$  мин введения, против  $12,5 \pm 6,8$  мин ( $p=0,003$ ). В 1-й группе отмечены 3 случая коллапса; введение мезатона этим больным было малоэффективным. Можно ожидать значительного снижения АД при ИМ задней стенки с вовлечением правого желудочка и брадикардией. Для предупреждения избыточной гипотензивной реакции необходима оптимизация болюсного способа введения СК.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, стрептокиназа, болюсное введение, гипотензия, оксид азота.

Внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой (СК) как метод восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) применяется уже более 30 лет. Ее эффективность доказана во многих исследованиях [GISSI, ISAM, ISIS-2 и др.]. С разработкой и внедрением в мировую клиническую практику новых тромболитиков – таких, как тканевой активатор плазминогена (t-PA), СК стала применяться значительно реже. В России, учитывая малодоступность ангиохирургического лечения и меньшую стоимость препарата, в сравнении с t-PA, метод внутривенной ТЛТ СК, вероятно, еще долго будет спасать жизни многим пациентам (при совместном применении с аспирином – до 53 на 1000 леченых больных). Традиционно 1,5 млн МЕ СК инфузируется за 60 мин [1]. В последние годы практикуется более быстрое введение полной дозы препарата за 30–45 мин [2], а также предложен способ ускоренного введения половинной дозы за 10 мин [3]. При этом показана высокая эффективность болюсного введения 0,75 млн МЕ СК в достижении реперфузии ИСКА, сравнимая с традиционным методом (79,6% и 80,3%), и снижение геморрагических осложнений [4, 5]. К побочному действию такого способа относят более глубокую, чем при медленной инфузии СК, гипотензию, наблюдаемую у 1/3 больных, как правило кратковременную и легко устранимую медикаментозно. Тем не менее, именно она может вызвать наибольшие опасения для практического врача при проведении ТЛТ способом болюсного введения препарата.

Целью работы было исследование характера гипотензивной реакции в ответ на быстрое – в течение 10 мин – введение 0,75 млн МЕ СК у больных с острым ИМ.

### Материал и методы

Обследовано 26 больных (мужчин – 15, женщин – 11; средний возраст –  $68,6 \pm 13,3$  лет) с признаками острого ИМ. Сохранение болевого синдрома и подъем сегмента STi1 мм в стандартных или i2 мм в смежных грудных отведениях ЭКГ были показанием к проведению ТЛТ. Больные были разделены на 2 группы: в 1-й (n=17) ТЛТ проведена быстрым способом введения СК (0,75 млн МЕ за 10 мин); во 2-й (n=9) – в 2 раза медленнее, чем в 1-й группе (1,5 млн МЕ за 45 мин). По основным клинико-демографическим параметрам группы не различались между собой, однако в 1-й группе было больше больных с ИМ задней стенки, чем во 2-й группе (11 из 17, против 1 из 9,  $p=0,028$ ). СК производства АО “Белмедпрепараты” (Белоруссия), разведенную в 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия, набирали в шприц объемом 20 мл для инфузии посредством инфузوماتов типа SEP 21S Plus (Aitecs, Латвия) через соединительную трубку Perfuline (Германия) 1,5 м x 2,5 мм, заполняемую перед началом введения раствором СК из шприца и соединенную с катетером в периферической вене. Скорость введения рассчитывали таким образом, чтобы оставшиеся в шприце 17 мл препарата инфузоровались в течение 9 мин. Содержимое соединительной трубки (3 мл), по окончании работы инфузомата, вводили вручную за 1–2 мин с помощью 2-го шприца, заполненного физиологическим раствором. Больным с систолическим АД менее 120 мм рт. ст., а также с ИМ задней стенки и вовлечением правого желудочка сердца (ПЖ), учитывая возможность гиповолемии, перед введением СК в течение 5–10 мин вводили 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. При выраженной гипотонии инфузия растворов продолжалась в течение всего периода наблюдения (в отдельных случаях до 800 мл).

АД измеряли вручную с помощью сфигмомано-

метра перед началом введения СК, а затем на 3, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 и 45 мин. Регистрировали субъективные ощущения больного и его объективное состояние во время инфузии СК. Гипотензию купировали внутривенным введением 1% раствора мезатона в дозах 0,1, 0,2, 0,3 мл и более, в зависимости от складывающейся ситуации. Положение Тренделенбурга использовали в единичных случаях из-за боязни аспирации при тошноте и рвоте у пациентов, как правило, получавших седативные и наркотические препараты на догоспитальном этапе. Поскольку не существует строгих рекомендаций по допустимому безопасному уровню кратковременного снижения АД, положив в основу его значение при поступлении, нами разработана гипотетическая схема оценки «порогового уровня» для начала введения вазопрессоров с целью предупреждения гипотензивной реакции на СК (табл. 1). Считали, что при меньшем исходном значении АД величина допустимого его снижения также должна быть меньше, чем при более высоком. При значениях систолического АД менее 100 мм рт.ст. болюсный способ ТЛТ не применяли.

Для оценки системного фибринолитического состояния (СФС), вызываемого введением СК, исходно и через 6, 12 и 24 часа определяли концентрацию фибриногена (Фг) в плазме крови на коагулометре хронометрическим методом по Clauss.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ EXCEL, BIOSTAT с использованием критерия t Стьюдента и критерия Z. Данные представлены в виде  $M \pm m$ .

### Результаты

Изменения АД в группах больных во время инфузии СК представлены на рис 1. Видно, что в 1-й группе снижение систолического АД, в сравнении с исходным, было значимым уже к 5-й мин введения препарата (с  $136,9 \pm 14,1$  до  $108,8 \pm 28,3$  мм рт.ст.,  $p=0,03$ ), достигало минимальных значений к 7,5 мин ( $89,5 \pm 41,3$  мм рт.ст.,  $p=0,0000$ ), а затем происходил рост показателя и к 20 мин различия исчезали ( $122,9 \pm 25,2$  мм рт.ст.,  $p=0,085$ ). Во 2-й группе сниже-

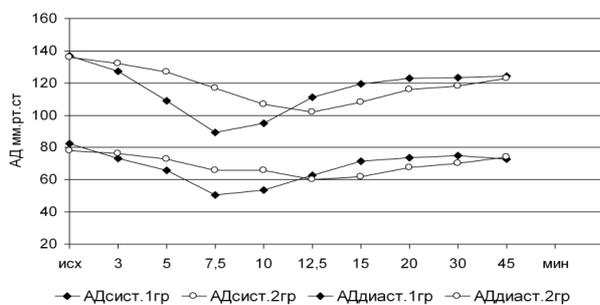


Рис. 1. Динамика систолического и диастолического АД при 2-х режимах ТЛТ.

ние систолического АД наступало позже, чем в 1-й, достигая наименьших значений к 12,5 мин инфузии,  $p=0,003$  (с  $136,2 \pm 21,4$  до  $102,2 \pm 26,7$  мм рт.ст.,  $p=0,018$ ). Максимально систолическое АД в 1-й группе уменьшилось на  $43,8 \pm 32,7\%$  ( $57,5 \pm 43,7$  мм рт.ст.), а во 2-й группе – на  $35,2 \pm 12,3\%$  ( $48,9 \pm 20$  мм рт.ст.) от исходного,  $p=0,46$ . Динамика диастолического АД носила характер аналогичный систолическому, достигая критических значений в те же сроки от начала введения СК. Наибольшее расхождение значений АД между группами не достигло достоверных различий ( $p=0,074$ ), вероятно из-за малого числа наблюдений во 2-й группе.

Обращает внимание большой диапазон индивидуальной реакции АД на быструю инфузию препарата. Так, в 1-й группе при внутривенном введении 0,75 млн МЕ СК у 2-х больных АД осталось неизменным, в то время как у 3-х оно снизилось до неопределяемого, с клиникой глубокого коллапса. Во 2-й группе с медленным введением 1,5 млн МЕ СК у всех больных отмечено снижение АД, но без тяжелых проявлений гипотензии. «Плохое» самочувствие, беспокойство, ощущение жара, тошнота, рвота, гиперемия лица, бледность кожных покровов – в отдельности или различных сочетаниях – наблюдались у 9 пациентов 1-й группы (у 8 отсутствовали) и у 6 – во 2-й группе (у 3 отсутствовали). В 1 случае в каждой группе отмечена аллергическая реакция на препарат (высыпания на коже, боли в пояснице). Раствор мезатона для предупреждения гипотензии внутривенно введен 11 больным в 1-й группе ( $0,37 \pm 0,26$  мл) и 8 больным во 2-й группе ( $0,19 \pm 0,08$  мл,  $p=0,078$ ); 1 пациенту 1-й группы введено 0,2 мл 0,1% раствора адреналина дополнительно для стимуляции сердечной деятельности при коллапсе. Всем 3 больным во время коллапса проводился кратковременный (1–3 мин) наружный массаж сердца для поддержания гемодинамики и механической стимуляции сократимости миокарда. У 1-го из них (Л-н, 80 лет, см. ниже) через 2 суток наблюдалась транзиторная ишемическая атака; пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 30-е сутки ИМ. Характеристики 3 случаев значительной артериальной гипотензии при болюсном введении СК приведены в табл. 2.

Вследствие разнонаправленной реакции ЧСС на введение СК, средние значения показателя существенно не различались между группами.

В обеих группах был достигнут близкий уровень снижения Фг плазмы крови к 12 часам от начала ТЛТ: с  $4,39 \pm 0,98$  до  $1,23 \pm 0,7$  г/л – в 1-й группе и с  $4,04 \pm 1,74$  до  $0,86 \pm 0,53$  г/л – во 2-й группе ( $p=0,29$ ).

### Обсуждение

По мнению ряда кардиологов а также исследователей ASSENT 2 (Assessment of the Safety and Efficacy

Таблица 1

Уровень допустимого снижения АД для определения начала превентивного введения вазопрессора (мезатона)

Исходные значения АД, мм рт.ст	Процент снижения АД по отношению к исходному	«Пороговый» уровень снижения АД в мм рт.ст
140-160-180/90-110	25-30	105-120-126/70-80
110-140/70-100	15-25	93,5-105/65-75
100-110/60-70	10-15	90-93,5/55-60

of a New Thrombolytic), уменьшение смертности от ИМ хотя бы на 1% в настоящий момент не может быть достигнуто исключительно с помощью новых препаратов или схем применения; необходимо также сокращение времени до начала лечения [6]. Болюсный способ введения СК в дозе 0,75 млн МЕ за 10 мин не только позволяет открыть ИСКА почти у 80% больных, что сравнимо со стандартным введением 1,5 млн МЕ за 60 мин, но и сокращает время достижения реперфузии на 27 мин [4, 5]. Частота гипотензии при болюсном и стандартном способах введения СК в этих исследованиях составляла 37,2% и 23,2% – для первого, 34,9% и 22% – для второго. Однако, если в первой работе авторами оценивалась частота снижения АД ниже 80 мм рт.ст., принятого за критическое, ниже которого вводился вазопрессор, то во второй – за симптоматическое. В настоящей работе с тщательным мониторингом АД снижение систолического АД < 80 мм рт.ст в группе с болюсным введением СК наблюдали у 6 из 17 больных (35,3%); в группе с медленным введением – у 2 из 9 (22,2%), что согласуется с приведенными выше данными. Симптомы гипотензии у некоторых пациентов возникали раньше, чем АД достигало 80 мм рт.ст., а у 3 больных в 1-й группе снижение АД было столь стремительным, что введение СК пришлось временно прервать у 2-х из них. Lew A. S. и соавт. нашли зависимость между ско-

ростью инфузии СК, величиной снижения систолического АД (а также диастолического) и быстротой развития гипотензии ( $r=0,49$  и  $r=0,67$ , оба  $p<0,001$ ) [7]. Авторы отмечают, что гипотензия была кратковременной ( $9\pm 6$  мин, диапазон – от 2 до 30 мин) и легко купировалась замедлением, остановкой инфузии или положением Тренделенбурга. В то же время, у некоторых больных применяли введение низких доз норадреналина или дофамина, а у 4-х больных выраженная гипотензия сохранялась в течение 60 мин что, по нашему мнению, может указывать на развитие элементов вазогенного шока.

При разработке болюсного метода введения СК авторами у 8 пациентов выполнено зондирование правых отделов сердца с оценкой внутрисердечной гемодинамики на 5, 15 и 30 мин после быстрого, в течение 1 мин, введения 0,5 млн МЕ препарата [3]. Изменения ДЛА (с  $24,6\pm 5,4$  до  $18,6\pm 3,6$  мм рт.ст.) и МО сердца (с  $4,85\pm 0,91$  до  $4,67\pm 0,81$  л/мин) были незначимы, однако у 2 больных с исходно высокими значениями, ДЛА снизилось на 50 и 60%. К сожалению, не приведены значения показателей гемодинамики в промежутке между 5 и 15 мин, когда, согласно полученным новым данным, можно ожидать еще некоторое снижение АД.

Причиной гипотензивной реакции на введение СК, вероятно, является высвобождение вазодилата-

Таблица 2

Клинические данные трех больных с выраженной гипотензией на введение СК болюсом в сравнении с остальной группой (n=14)

Показатели	Больной Б.	Больной Л.	Больной Ф.	Остальные
Возраст, лет	73	80	76	68,4±15,8
АГ, степень	2	3	2	2 и 3 у 10
ХрЦВБ, инсульт	нет	да	нет	1
Инфаркт миокарда	ПИМ + МЖП	ЗИМ + МЖП+ПЖ	ЗИМ + МЖП+ПЖ	ПИМ,ЗИМ-10 ЗИМ+МЖП-4 у 13
Гипертрофия ЛЖ	нет	да	нет	у 13
Исходное АД, мм рт.ст.	145/75	155/83	115/80	138±15/82±18
ЧСС, уд/мин	60 (50)	88	68 (52)	77,9 ± 17,4
Время макс. снижения АД от старта СК, мин	7,5	7,5	12,5	9,2 ± 2,9
Введение физ. р-ра, мл	нет	400	600	200 дважды
Мезатон, мл	0,35	0,6	1,0	0,26 (для 8)
Адреналин, мл	нет	нет	0,2	нет

**Обозначения:** ПИМ – предний ИМ; ЗИМ – ИМ задней стенки ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка, ПЖ – правый желудок; цифры в скобках – ЧСС на догоспитальном этапе.

торов – таких, как простагландины I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, а также оксида азота (NO) через повышение продукции брадикинина и плазмина [8, 9, 10, 11, 12]. NO является наиболее мощным из всех известных эндогенных вазодилаторов. Имеются данные, что избыток NO приводит к стойкой генерализованной вазодилатации и выраженному падению АД, подавляет реакцию сосудов на констриктивные стимулы из-за чего гипотензия может стать необратимой, что наблюдается, например, при анафилактическом шоке и некоторых других состояниях [13, 14]. Также возможно зависимое от концентрации выраженное кардиодепрессивное действие NO, обусловленное как прямым токсическим эффектом высокой концентрации вещества, так и образующимися в избытке пероксинитритами [15]. Учитывая сказанное выше, уместно считать именно NO главным “виновником” коллапса у 3 пациентов 1-й группы. Избыточное образование вазодилаторов при инфузии СК проявляется ощущением жара и гиперемией лица у пациентов еще до значимого снижения АД.

Исследования 70-х – 90-х годов по оценке гемодинамического действия нитроглицерина (НГ) у больных острым ИМ выявили состояния, при которых применение этого донора NO приводило к гипотензии, снижению сердечного выброса, нарушению перфузии тканей, усугублению нарушений ритма сердца. Это были пациенты с исходно сниженным АД, давлением наполнения ЛЖ, ударным индексом и ОЦК, с ИМ задней стенки ЛЖ и распространением на ПЖ [16, 17]. Обнаружено, что действие НГ на артериолы и вены большого и малого кругов кровообращения имеет, в основном, дозозависимый характер, но также отмечена и “нечувствительность” некоторых больных к НГ. Не исключено, что в развитии коллапса у 2-х больных 1-й группы определенную роль могла сыграть гиповолемия, как правило, сопровождающаяся ИМ задней стенки ЛЖ с поражением ПЖ. Однако, у 1 из 3-х пациентов с коллапсом был передний ИМ; кроме того, у 2-х больных на догоспитальном этапе регистрировалась брадикардия – 50 и 52 в 1 мин (табл. 2). Это согласуется с ранее полученными данными о значительном снижении АД при ТЛТ у пациентов с нарушениями атрио-вентрикулярной проводимости (I и II степени), брадикардией и исходно сниженным АД [3]. У 2-х мужчин, курильщиков 38 и 52 лет, не отмечено реакции АД на быструю инфузию СК, что можно объяснить как отсутствием значимого высвобождения NO и других вазодилаторов, либо “нечувствительностью” сосудов к их воздействию.

Оценить повреждающее действие кратковремен-

ной гипотензии на органы и ткани достаточно сложно. Известно, что у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией ЛЖ, сахарным диабетом, дислипидемией, поражением аорты и сосудов головного мозга предел переносимости снижения АД меньше, чем у здоровых лиц [18, 19]. Поэтому мы отказались от фиксированного маяка в 80 мм рт.ст. систолического АД, который бы указывал время начала коррекции гипотензии, а ориентировались на величину снижения от исходного (табл. 1). Ранее введение 0,1 мл мезатона одному из пациентов, 77 лет, с АГ в анамнезе на 3-й мин инфузии СК при только начавшемся снижении АД (с 155/103 до 135/70 мм рт. ст.), но не достигшем разработанных критериев назначения вазопрессора, привело к гипертензивной реакции с повышением АД до 204/146 мм рт. ст., тахикардии, рвоте, возбуждению (не включен в протокол). Это указывает на сохранение чувствительности сосудов к вазопрессору до момента высвобождения больших количеств вазодилаторов при ТЛТ. В целом, следует признать попытку превентивного применения мезатона для предупреждения симптомной гипотензии неудачной, так как частота ее не уменьшилась, в сравнении с данными литературы.

Достижение близкого уровня снижения Фг плазмы крови к 12 часам указывает на сравнимый уровень системного фибринолиза обеих доз и режимов введения СК.

Таким образом, проведенное исследование актуализировало, но не решило дилемму: скорость и эффективность введения тромболитика против переносимости и безопасности примененного режима. Требуется проведение дополнительных исследований для оптимизации болюсного метода введения и предупреждения избыточной гипотензивной реакции.

### Выводы

1. Быстрое внутривенное (за 10 мин) введение 0,75 млн МЕ СК вызывает к 7,5 мин максимальное снижение систолического АД – на  $43,8 \pm 32,7\%$  от исходных значений, сравнимое с таковым при инфузии 1,5 млн МЕ за 45 мин (к 12,5 мин – на  $35,2 \pm 12,3\%$ ),  $p=0,46$ .

2. У больных с исходной гипотензией, ИМ задней стенки ЛЖ с вовлечением ПЖ и брадикардией можно ожидать значимого снижения АД при болюсном введении СК.

3. Внутривенное введение вазопрессора мезатона с целью предупреждения гипотензии оказалось неэффективным у 3 больных с быстрым снижением АД и развитием коллапса.

**Литература**

1. Schroder R., Biamino G., von Leitner E., et al. Intravenous Streptokinase – Infusion beim akuten Myokardinfarkt// Dtsch. Med. Wschr., 1981; 106; 294-297.
2. Руда М. Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда//Сердце. 2002, № 1, С. 9-12.
3. Марков В. А. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе / Дис. ... докт. мед. наук. Томск, 1990, С 281.
4. Марков В. А., Вышлов Е. В., Панфилова Е. В. и соавт. Сравнение эффективности стрептокиназы при болюсном и капельном введении у больных инфарктом миокарда // Кардиология, 2002, № 9, С. 26-29.
5. Tatu-Chitoiu G., Teodorescu C., Capraru P., et al. Two accelerated streptokinase regimens are equivalent and more efficient than the standard 1.5 MU in 60 minutes regimen in patients with acute myocardial infarction// Eur. Heart J., V 20, Abstr. Suppl. August/September 1999, 518.
6. Gibson C. M. Editorials. Time is myocardium and time is outcomes// Circulation 2001; 104; 2632.
7. Lew A. S., Laramee P., Cercek B et al. The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction// Circulation, 1985; 72; 1321-1326.
8. Kawaguchi H., Yasuda H. Effect of various plasminogen activators on prostacyclin synthesis in cultured vascular cells // Circulation Res., 1988; 63; 1029-1035.
9. Davidge S. T., Baker P. N., McLaughlin M. K. et al. Nitric oxide produced by endothelial cells increases production of eicosanoids through activation of prostaglandin H synthase // Circulation Res., 1995; 77; 274-283.
10. Groves P., Kurz S., Just H., et al. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control // Circulation, 1995; 92; 3424-3430.
11. Cannon R. O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on endothelium // Clinical Chemistry, 1998; 44; 1809-1819.
12. Hintze T., Kaley G. Ventricular receptors activated following myocardial prostaglandin synthesis initiate reflex hypotension, reduction in heart rate, and redistribution of cardiac output in the dog // Circulation Res., 1984, 54, 239-247.
13. Mitsuhashi H., Takeuchi H., Saitoh J. et al. An inhibitor of nitric oxide synthase, N(omega)-nitro-L-arginine-methyl ester, attenuates hypotension but does not improve cardiac depression in anaphylaxis in dogs // Shock, 1995; 3; 447-453.
14. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Маленюк Е. Б. и соавт. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия, 1998; 63; № 7; С. 976-983.
15. Kelly R. A., Balligand J. L., Smith T. W. Nitric oxide and cardiac function// Circulation Res., 1996; 79; 363-380.
16. Соловьев В. В., Борисенко А. П., Груздев А. К., и соавт. Использование нитроглицерина при лечении больных инфарктом миокарда// Кардиология, 1984, № 10, С. 49-54.
17. Карпов Ю. А., Носова Е. А. Гемодинамический эффект накожных аппликаций мази нитроглицерина у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология, 1983, № 1, С. 60-65.
18. Сидоренко Г. И. Концепция органов-мишеней с позиции ауторегуляции // Кардиология, 2001, № 5, С. 82-86.
19. Lip G. Y. H., Lydakis C., Beevers D. G. Management of patients with myocardial infarction and hypertension // Eur. Heart J., 2000, 21, 1125-1134.

**Abstract**

*Hypotension prevalence and severity was investigated in two regimens of streptokinase (SK) administration in acute myocardial infarction (AMI). Group I (n=17) received intravenous SK, 0.75 mln IE, in 10 minutes; Group II (n=9) – 1.5 mln IE, in 45 minutes. In bolus SK administration, maximal blood pressure (BP) decrease was comparable to that in slow infusion group, but observed earlier – at minute 7.5±2.4, vs minute 12.5±6.8 (p=0.003). In Group I, 3 cases of collapse were registered, with little effect from mezaton administration. Significant BP fall could be expected in patients with posterior MI, right wall damage and bradycardia. To prevent severe hypotensive reaction, bolus SK administration should be optimized.*

**Keywords:** Myocardial infarction, streptokinase, hypotension, NO.

*Поступила 21/04-2004*

## ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОЦЕССЕ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Налобина А.Н. \*, Кондратьев А.И.\*\*\*, Ткаченко Т.В.\*\*

\*Сибирский государственный университет физической культуры, \*\*Омская государственная медицинская академия, Омск

### Резюме

*В статье рассматриваются вопросы дифференцированного подхода к организации физической реабилитации при инфаркте миокарда в зависимости от состояния вегетативной нервной системы пациентов. На основе методики кардиоинтервалографии проведено изучение адекватности двигательных восстановительных режимов. Сделан и обоснован вывод о том, что в процессе расширения двигательной активности при инфаркте миокарда, кроме клинической картины и динамики ЭКГ, обязателен учет особенностей вегетативной регуляции пациента.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, физическая реабилитация, вегетативная регуляция, кардиоинтервалография.

Проблема инфаркта миокарда (ИМ) имеет важное социальное значение в связи с неуклонным ростом заболеваемости, большим числом осложнений и отсутствием высоко эффективных методов их профилактики [9]. Высокая летальность и ранний выход на инвалидность трудоспособного населения обуславливает особую актуальность совершенствования подходов к этапу стационарной физической реабилитации при ИМ. Несмотря на многообразие этиологических факторов, немаловажная роль при коронаротормбозе принадлежит нарушениям состояния регуляции нервной системы, в том числе — вегетативному дисбалансу. Известно, что на начальном этапе ишемии наблюдается значительная активация симпатoadrenalной системы (СНС), что сопровождается увеличением содержания в крови и миокарде повреждающих медиаторов, особенно — адреналина. В более поздние сроки регистрируется повышение уровня ацетилхолина и преобладание тонуса парасимпатического отдела (ПСНС) [5,6,8]. При учете всего многообразия причин и звеньев патогенеза развивающихся осложнений, в качестве существенного механизма выделяют расстройства нейрогуморальной регуляции функции сердца. Среди факторов риска внезапной смерти при инфаркте миокарда уже не вызывают сомнений такие вегетозависимые показатели, как сниженная вариабельность сердечного ритма (ВСР), барорецепторная чувствительность, а также прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) покоя больше 60 в минуту [3,7]. В формировании ИМ значительная роль принадлежит изменениям вегетативной регуляции деятельности сердца, что проявляется в особенностях течения заболевания [6]. Общепризнано, что управление деятельностью сердца осуществляется всеми уровнями нервной системы от центрального (кора больших полушарий, гипоталамическая область, бульбарный отдел и др.) до периферического (нервные стволы шейного, начала груд-

ного отделов спинного мозга). Каждый вышестоящий уровень регуляции способен подавлять работу нижележащего. Центральные и периферические нервные и гуморальные регуляторные воздействия на сердце в существенной мере влияют на процессы, происходящие в клетках миокарда. В норме они обеспечивают реализацию адаптивных реакций, экстренные и долговременные изменения функции сердца в соответствии с потребностями организма [5]. Подход с выделением разноподчиненных контуров регуляции вегетативной нервной системы, фундаментально разработанный Баевским Р.М., может быть использован для оценки динамики вегетативного статуса при ИМ [3]. Между тем, в практической медицине и специальной литературе уделяется недостаточное внимание оценке вегетативного статуса пациентов, хотя большинство реабилитационных мероприятий (как медикаментозных, так и физических средств восстановления) направлены на его коррекцию [1, 2, 10]. Изучение особенностей проведения физической реабилитации в зависимости от вегетативной регуляции при инфаркте миокарда стало целью нашего исследования.

### Материал и методы

В процессе работы определялись особенности модулирующего влияния вегетативной нервной системы на ритмическую деятельность сердца больных ИМ в покое и при выполнении функциональных проб, анализировались данные клинической картины и динамика вегетативного статуса пациентов, а также оптимизировалась направленность реабилитационных мероприятий у данной категории больных. Набор пациентов проводился на базе МСЧ №10, МУЗ ГКБСМП №1 г. Омска. Нами была обследована группа больных крупноочаговым ИМ (Q-ИМ), состоящая из 59 человек (из них 13 женщин и 46 мужчин) в возрасте от 46 до 76 лет, поступивших в кардио-ин-

Таблица 1

## Показатели кардиоинтервалограммы и центральной гемодинамики в опытных группах

Показатели	1 группа	2 группа	Статистическая значимость (группа 1-2)
Мо, с	0,85±0,015	0,7±0,04	p<0,05
АМо, %	30±2,1	55±2,2	p<0,001
R-R, с	0,7±0,002	0,15±0,001	p<0,001
ИН, отн.ед.	30±0,12	304±12,1	p<0,001
ЧСС, в минуту	70±2,4	77±5,1	p>0,05
Пульсовое давление, мм рт. ст	50±4,16	40±2,1	p<0,05

фарктные отделения по неотложной помощи. Всем пациентам проводился комплекс лечебной гимнастики (ЛФК) по рекомендованным программам под контролем лечащего врача, врача ЛФК и инструктора-методиста ЛФК. Изучался клинический статус и характер течения болезни, электрокардиография в динамике, вариабельность сердечного ритма (ВСР) с использованием коротких записей ЭКГ (параллельный вариант), проводился анализ данных лабораторных и инструментальных методов, психологическое тестирование. Кардиоинтервалография (вариационная пульсометрия) с построением гистограмм для оценки вегетативной регуляции сердца использовалась с целью выявления группы риска с низкими адаптационными возможностями, угрожаемой по возникновению патологических сердечно-сосудистых реакций. Проводилась неоднократная регистрация не менее 100 кардиоциклов со скоростью 25 мм/с. Вычисляли моду (Мо), амплитуду моды (АМо), вариационный размах – интервал MaxRR-MinRR (RRΔx), индекс напряжения (ИН). Методика анализа была основана на рекомендациях и нормативных данных Баевского Р.М. с соавт., где уровень АМо отражает преимущественно тонус и активность СНС, RRΔx – характеризует преимущественно деятельность ПСНС, ИН – свидетельствует о степени централизации управления деятельности сердца (центральный контур). Определяли также индекс хронотропного резерва (ИХР), заключающийся в отношении прироста ЧСС в процессе наблюдения и функциональной пробы к исходной ЧСС, и индекс инотропного резерва (ИИР), равный величине прироста после нагрузки систолического АД к исходному. ИХР и ИИР позволяют судить об адекватности или избыточности прироста ЧСС и АД на нагрузку, что экстраполировалось на адекватность или избыточность ЛФК для конкретного больного [3, 4].

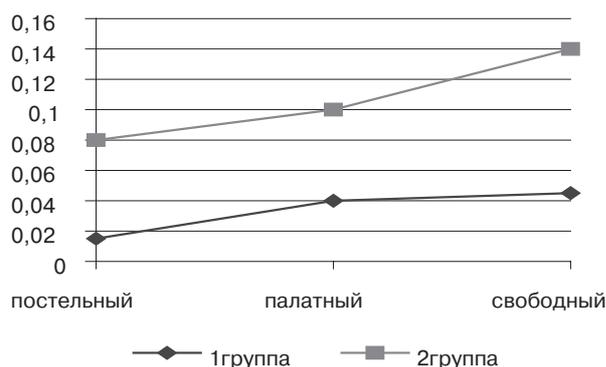
Вегетативным равновесием считали RRΔx=0,16-0,29; АМо=31-49; ИН=51-199; умеренной ваготонией – RRΔx не менее 0,3; АМо=менее 30; ИН=менее 50; выраженной ваготонией – RRΔx не менее 0,5; АМо=менее 15; ИН=менее 25; умеренной симпатикотонией – RRΔx менее 0,15; АМо=более 50; ИН=более 200; выраженной симпатикотонией – RRΔx менее 0,06; АМо=более 80; ИН=более 500. Ста-

тистическая обработка полученных данных проводилась с расчетом среднеарифметической величины и среднего квадратичного отклонения; оценка достоверности полученных данных проводилась по критерию Фишера.

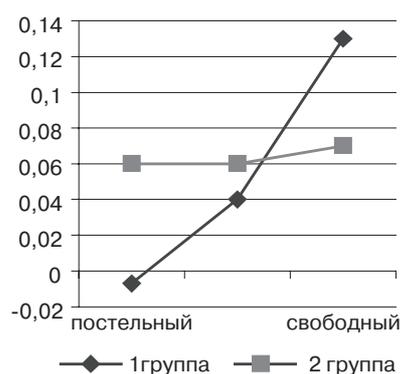
## Результаты и обсуждение

При обследовании пациентов, находящихся на строгом постельном режиме, по данным анализа кардиоинтервалограмм, выявлены существенные отличия по показателям вегетативной регуляции, позволившие сгруппировать пациентов для дальнейшего наблюдения на 2 группы: с преимущественным преобладанием регулирующих влияний ПСНС (группа 1) и с преимущественным преобладанием реакций СНС (группа 2). Группа 1 характеризовалась низкой активностью СНС (АМо 30%) при высоком показателе активности ПСНС: (R-R 0,7 с), низким напряжением центрального контура вегетативной регуляции сердечного ритма (ИН 30), а также показателем гуморального канала регуляции, соответствующим нижней границе нормы (Мо=0,85 с). Для группы 2 было характерно высокое напряжение центрального контура вегетативной регуляции (индекс напряжения 304), высокая активность СНС (амплитуда моды 55%), низкие показатели парасимпатической активности (R-R 0,15 с) и гуморального канала регуляции (мода 0,7 с). Среднегрупповой показатель ЧСС и пульсовое давление находились на разных границах: ЧСС – на верхней границе физиологической нормы, пульсовое давление – на нижней. Обращает внимание, что рутинное измерение ЧСС для оценки преобладающего вегетативного тонуса при ИМ не дает достоверных различий между группами, а, следовательно, не позволяет судить о состоянии вегетативной регуляции (табл. 1).

При проведении на 2-е сутки ИМ (постельный режим) функциональной пробы с переходом больного из исходного положения лежа в положение сидя, ИХР и ИИР были выше в группе 2, чем в группе 1 и составили 0,08 и 0,06, соответственно. В группе 1 ИХР был положительным и составил 0,015; ИИР был отрицательным (-0,007). Дальнейшая динамика ИХР (рис.1) и ИИР (рис. 2) свидетельствует, что для больных группы 1 стандартная нагрузка в виде расшире-



**Рис. 1.** Динамика индекса хронотропного резерва на разных режимах физической активности.



**Рис. 2.** Динамика индекса инотропного резерва при расширении режима физической активности.

ния режима по общепринятой схеме была адекватна, а для больных группы 2 — избыточна. В процессе увеличения двигательной активности по традиционной схеме (палатный режим) отмечена следующая динамика показателей вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. По сравнению с данными на строго постельном режиме в группе 1 наблюдалось увеличение показателей центрального контура регуляции (с 30 до 144), а также показателя симпатической активности (с 30 до 48) и обратная динамика парасимпатической активности (с 0,6 до 0,3). Показатель гуморальной регуляции увеличился в группе 2 (с 0,7 до 0,8) и остался неизменным в группе 1 (0,87).

Для углубленной оценки функционального состояния пациентов на 15 день ИМ проводилась проба с переходом из исходного положения лежа в положение сидя и стоя. Отличия между группами по реакции на пробу заключались в следующем: в группе 1 пропорционально увеличились ИХР (0,03) и ИИР (0,04), соответственно зарегистрированы значительные сдвиги по приросту пульсового давления (10%). В группе 2 увеличился только ИХР (0,1), и изменение ЧСС составило 13%. Следовательно, и при режиме физической активности в общей палате выявлена неадекватная вегетативная реакция на стандартное расширение режима в группе 1 при закономерных изменениях в группе 2. В условиях свободного режима в группе 1 продолжал нарастать показатель центрального контура регуляции (индекс напряжения 213) и симпатическая активность. В группе 2 динамики по активности СНС в сравнении с палатным режимом не выявлено и отмечено нарастание парасимпатического тонуса ( $R-R=0,2$ ). Если в качестве функциональной пробы предлагалась дозированная ходьба, то в группе 1 выявлялся высокий ИИР деятельности, а во 2-й — повышенный ИХР.

Полученные данные указывают, что с позиций многоконтурной регуляции (по Баевскому Р.М.) больные группы 1 (без симпатикотонии) адаптируют-

ся к нагрузке преимущественно за счет физиологических реакций активации сердечно-сосудистой системы без вовлечения центральных механизмов регуляции, а больные группы 2 (с симпатикотонией) — за счет высокой активизации центральной нервной системы при неадекватных сердечно-сосудистых реакциях. Эти данные позволили считать, что пациенты группы 1 имеют относительно сохраненные компенсаторные нейрогуморальные резервы, а у больных в группе 2 указанные характеристики демонстрировали истощение адаптационных параметров и компенсаторное вовлечение центральных регуляторных механизмов. Важно, что течение инфаркта миокарда чаще имело осложненное течение в группе 2. Наши данные согласуются с результатами других исследований о том, что неблагоприятные исходы ИМ связаны как с выраженным преобладанием активности СНС, так и со снижением функционирования ПСНС [7].

Таким образом, применение универсальных реабилитационных подходов по существующим стандартным методикам не позволяет судить о динамике и активности того или иного отдела вегетативной нервной системы. Внедрение метода контроля за ЛФК у больных ОИМ в виде определения variability сердечного ритма в простой и не требующей дополнительного оборудования методике кардиоинтервалографии позволяет своевременно выявлять избыточную симпатoadреналовую нейрогуморальную активацию. Данная методика позволяет заключить, является ли вовлечение регуляторных механизмов компенсаторным или избыточным, а также судить об адекватности физических нагрузок в различных двигательных режимах. Для выбора программы реабилитационных мероприятий необходимо учитывать особенности адаптационных механизмов и строго контролировать их на протяжении всего периода восстановления. В процессе расширения двигательного режима больного инфарктом миокарда следует своевременно выявлять группу риска с избыточностью симпатoadреналового реагирования.

### Литература

1. Апанасенко Г.Л., Морозов Н.В. Взаимосвязь уровня физического здоровья человека с основными факторами риска при ишемической болезни сердца// ЛФК и массаж – 2002. – №1. – С.16-18.
2. Аронов Д.М. Методология реабилитации больных инфарктом миокарда: первый (госпитальный) этап/ Сердце. – 2003. – №2 (8). – С. 62-68.
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №3. – С.108-128.
4. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1987. – Т 1. – 448 с.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. – М.: Медицина, 1998. – 643 с.
6. Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Рыбак О.К. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от вегетативной регуляции сердечного ритма// Скорая медицинская помощь. – 2001. – №4. – С.47-49.
7. Иванов А.П., Эльгардт И.А., Слобдякова Н.С. Вегетативный баланс, вариабельность и нарушения сердечного ритма у больных, перенесших инфаркт миокарда// Терапевтический архив. – 2001. – №12. – С.49-52.
8. Лобов А.Н., Черепихина Н.Л., Поляев Б.А. и др. Лечебная гимнастика при остром инфаркте миокарда// ЛФК и массаж. – 2002. – №1. – С.18-22.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России// Сердце. – 2003. – №2 (8). – С. 58-62.
10. Squires R.W., Muri A.J., Anderson L.J. et al. Weight training during phase 11 (early outpatient) cardiac rehabilitation: Heart rate and blood pressure responses// J. Cardiopul. Rehabil. – 1994. – 11:360 – 364.

### Abstract

*The authors describe differential approach to physical rehabilitation after myocardial infarction, according to autonomous nervous system state. Based on cardiointervalography method, adequacy of various physical rehabilitation regimens was assessed. The authors prove the conclusion that increasing physical activity in myocardial infarction patients requires not only clinical status and ECG dynamics assessment, but also analyzing individual autonomous regulation features.*

**Keywords:** myocardial infarction, physical rehabilitation, autonomous regulation, cardiointervalography.

Поступила 07/07-2004

## 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](http://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](mailto: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.

## ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

### НАРУШЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У ПОДРОСТКОВ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО ТИПА

Иванов С.Н.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра госпитальной терапии.

#### Резюме

*В исследовании изучена зависимость нарушений периферического кровообращения (ПК) от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности у юношей с нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа (НЦД ГТ). Обследован 131 юноша мужского пола в возрасте от 16 до 21 года, из них 111 человек с НЦД ГТ и 20 здоровых. Использовался метод ритмокардиографического исследования, включающий кардиоинтервалографию и корреляционную ритмографию с дыхательной пробой. Для оценки ПК использовался метод реографии верхних конечностей с использованием реоплетизмографа. Рассчитывались следующие параметры: показатель тонуса сосудов (ПТС) и объемная скорость кровотока (ОСК).*

*Выявлено, что в контрольной группе достоверно чаще встречается нормотонический тип ВР, по сравнению с больными НЦД ГТ, а симпатикотонический тип ВР встречается только у больных с НЦД ГТ. Вегетативное обеспечение (ВО) сердечной деятельности у больных с НЦД ГТ либо низкое, либо происходит за счет симпатического отдела вегетативной нервной системы.*

*Наиболее выраженные нарушения периферического кровообращения выявляются у больных НЦД ГТ с ваготоническим типом вегетативной регуляции и вегетативным обеспечением за счет парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.*

**Ключевые слова:** вегетативная регуляция, вегетативное обеспечение, периферическое кровообращение, молодой возраст.

Одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста является нейроциркуляторная дистония (НЦД), которая в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у подростков и юношей составляет 75% [1]. По МКБ-Х НЦД относится к соматоформной вегетативной дисфункции, протекающей с нарушением нервной регуляции системы кровообращения. НЦД развивается у подростков с наследственной предрасположенностью к нарушениям регуляторных взаимоотношений между ЦНС, эндокринной и иммунной системами и сопровождается вегетативной дисфункцией. В возникновении вегетативной дисфункции (ВД) имеют большое значение инфекционно-токсические факторы, физические и химические воздействия [2]. Больные с НЦД представляют группу риска, так как в более старшем возрасте у них чаще развиваются органические заболевания сердечно-сосудистой системы – такие, как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца [3, 4].

Подростки с НЦД часто предъявляют жалобы, связанные с нарушением периферического кровообращения (похолодание конечностей, гипергидроз, парестезии, боли в икроножных мышцах при занятиях физической культурой и спортом). Это снижает их

физическую активность и ухудшает качество жизни. У этих подростков находят увеличение периферического сопротивления, вследствие спазма сосудов, и нарушения микроциркуляции, обусловленные гиперреактивностью симпатического отдела вегетативной нервной системы [5,6]. Вместе с тем, патогенез данных сосудистых расстройств и их диагностика изучены недостаточно, что затрудняет проведение патогенетического лечения у данной категории больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости нарушений периферического кровообращения от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности у юношей с НЦД, протекающей по гипертензивному типу, что позволит разработать патогенетические подходы к лечению данных сосудистых расстройств, а также провести экспертную оценку при призыве в армию, отборе для занятий физической культурой и спортом и профориентации.

#### Материал и методы

Нами обследованы 131 юноша в возрасте от 16 до 21 года (средний возраст –  $18,7 \pm 0,4$ ). Пациенты с НЦД по гипертензивному типу (ГТ) составили 111 человек и здоровые (контрольная группа) – 20 чело-

век. Большинство обследуемых с НЦД (72%) предъявляли жалобы на боли, похолодание, гипергидроз и парестезии конечностей.

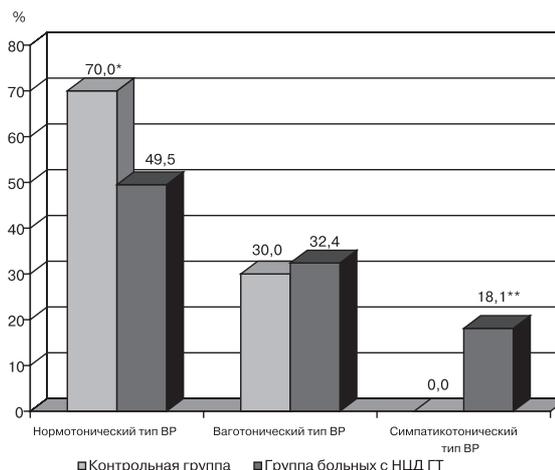
С целью изучения вегетативной регуляции (ВР) сердечной деятельности использовался метод ритмографического исследования, включающий кардиоинтервалографию (КИГ) и корреляционную ритмографию (КРГ) с использованием дыхательной пробы (ДП). Исследования проводились на кардиологическом комплексе «Кардиометр – МТ» фирмы «Микард» с компьютерной обработкой полученных данных.

При исследовании определялся тип ВР [7], а с помощью ДП изучена реактивность парасимпатического (ПСО) и симпатического (СО) отделов вегетативной нервной системы (ВНС) и вегетативное обеспечение (ВО) дыхательной пробы [8]. В покое и при проведении ДП анализировались следующие показатели variability ритма сердца: максимальное значение интервалов RR (RR макс. в с), минимальное значение интервалов RR (RR мин. в с), средние значения интервалов RR (RR ср. в с) и показатель variability ритма сердца ( $\langle RR \rangle$  в с). В зависимости от того, на какую величину происходит прирост RR макс. и снижение RR мин. в момент пробы, оценивалась реактивность, соответственно, ПСО и СО ВНС. Для нормальной реактивности ПСО ВНС характерно увеличение RR макс. на величину от 0,05 до 0,10 с, а СО – уменьшение RR мин. на ту же величину. Увеличение RR макс. и уменьшение RR мин. на величину более 0,10 с свидетельствует о повышении реактивности, соответственно, ПСО и СО ВНС, а увеличение RR макс. и уменьшение RR мин. на величину менее 0,05 с – о снижении их реактивности. О низкой реактивности свидетельствуют также парадоксальные реакции: уменьшение RR макс. вместо увеличения и увеличение RR мин. вместо уменьшения.

По ДП проведена оценка ВО сердечной деятельности, в зависимости от соотношения реактивности ПСО и СО ВНС. Нами выделено 4 типа ВО сердечной деятельности:

- низкое ВО: низкая реактивность ПСО и СО ВНС и парадоксальные реакции;
- ВО преимущественно за счет ПСО ВНС: нормальная и высокая реактивность ПСО при низкой реактивности СО ВНС и его парадоксальной реакции;
- ВО преимущественно за счет СО ВНС: нормальная или высокая реактивность СО при низкой реактивности ПСО ВНС и его парадоксальной реакции;
- ВО за счет обоих отделов ВНС: нормальная и высокая реактивность ПСО и СО ВНС.

Параметры периферического кровообращения изучались методом реографии верхних конечностей с использованием реоплетизмографа РПГ-2. Рассчитывались следующие показатели: показатель тонуса



**Рис. 1.** Сравнительная оценка частоты типов ВР у больных НЦД ГТ и в контрольной группе.

**Примечание:** достоверность различий - \*  $p < 0,05$ ;  
\*\*  $p < 0,01$ .

сосудов (ПТС) и объемная скорость кровотока (ОСК). ПТС представляет собой отношение времени, за которое происходит максимальное растяжение сосудов при прохождении пульсового объема крови к длительности периода пульсовой волны, выраженное в процентах. Этот показатель характеризует тонус крупных и средних артерий. ОСК – объемная скорость кровотока, выраженная в мл/мин.100 мм<sup>3</sup>, отражает изменение объема артерии и активную деятельность сердца.

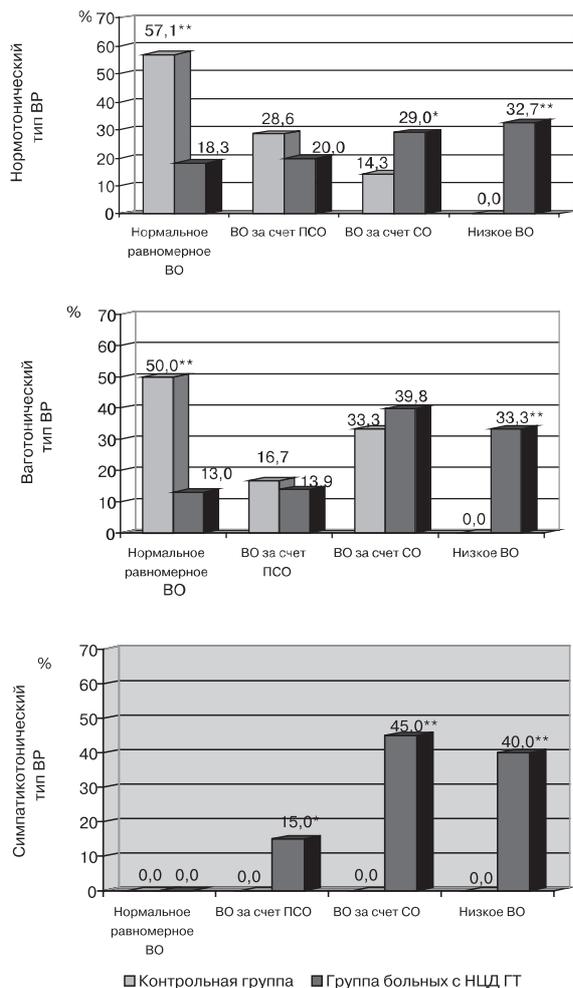
Обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистическая и математическая обработка данных проводилась на ПЭВМ IBM/Pentium 210 с использованием программы Excel.

### Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка частоты типов ВР у больных НЦД ГТ и в контрольной группе (рис. 1).

Как видно из рисунка, в контрольной группе достоверно чаще встречается нормотонический тип ВР, по сравнению с больными НЦД ГТ (соответственно, 70,0 и 49,5% при  $p < 0,05$ ). Частота ваготонического типа ВР существенно не отличается в исследованных группах (соответственно, 30,0 и 32,4%, при  $p > 0,05$ ). Что же касается симпатикотонического типа ВР, то у юношей с НЦД ГТ он встречается в 18,1% случаев, а в контрольной группе отсутствует ( $p < 0,01$ ).

На рис. 2 представлено вегетативное обеспечение сердечной деятельности у больных с НЦД ГТ и в контрольной группе при различных типах вегетативной регуляции. Как видно из рисунка, у пациентов контрольной группы ВО чаще осуществляется за счет обоих отделов ВНС при нормо- и ваготоническом типе ВР. У больных с НЦД ГТ вегетативное обеспечение сердечной деятельности либо низкое, либо про-



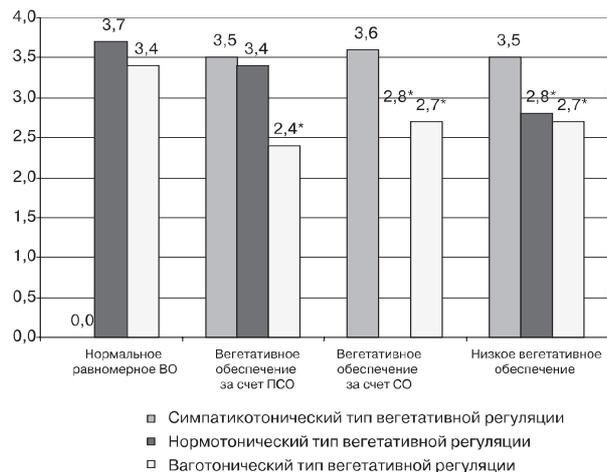
**Рис. 2.** Вегетативное обеспечение сердечной деятельности у больных с НЦД ГТ и в контрольной группе при различных типах вегетативной регуляции.

**Примечание:** достоверность различий - \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

исходит за счет СО ВНС. Особенно часто такое ВО имеет место у больных НЦД ГТ с симпатикотоническим типом ВР. Это свидетельствует о нарушении адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции системы кровообращения.

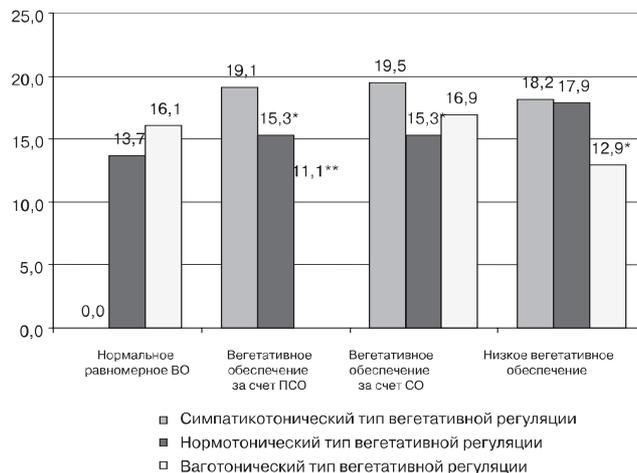
Нами исследована зависимость ОСК и ПТС от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с НЦД ГТ (рис. 3 и 4). Как видно из рисунка 3, ОСК достоверно снижена у юношей с нормо- и ваготоническим типом ВР, по сравнению с симпатикотоническим типом при низком ВО и за счет СО ВНС ( $p < 0,05$ ). Особенно выраженное снижение ОСК наблюдается у больных с ваготоническим типом вегетативной регуляции по сравнению с нормо- и симпатикотоническим типами с вегетативным обеспечением за счет ПСО ВНС ( $p < 0,01$ ).

Как видно из рисунка 4, ПТС выше у больных с симпатикотоническим типом ВР при ВО – как за



**Рис. 3.** Зависимость объемной скорости кровотока от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности у юношей с НЦД ГТ.

**Примечание:** достоверность различий - \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .



**Рис. 4.** Зависимость показателей тонуса сосудов от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности у юношей с НЦД ГТ.

**Примечание:** достоверность различий - \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

счет ПСО, так и СО ВНС ( $p < 0,05$ ), при других типах ВР и ВО достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ).

### Выводы

1. У юношей с нейроциркуляторной дистонией ГТ реже имеет место нормотонический и чаще симпатикотонический тип вегетативной регуляции, по сравнению со здоровыми пациентами.

2. У юношей с НЦД ГТ вегетативное обеспечение функциональной пробы при всех типах вегетативной регуляции либо низкое, либо осуществляется за счет симпатического отдела вегетативной нервной системы, что свидетельствует о нарушении адаптационно-

компенсаторных механизмов регуляции системы кровообращения.

3. Наиболее выраженные нарушения периферического кровообращения, о чем свидетельствует снижение объемной скорости кровотока, определяется у больных НЦД ГТ с ваготоническим типом вегетативной регуляции и вегетативным обеспечением функциональной пробы за счет парасимпатического отде-

ла вегетативной нервной системы, что соответствует наиболее тяжелой клинической картине заболевания.

4. Повышение тонуса сосудов наблюдается у больных НЦД ГТ с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции, наиболее выраженное при вегетативном обеспечении функциональной пробы за счет симпатического отдела вегетативной нервной системы.

### Литература

1. Левина Л.И., Щеглова Л.В., Строев Ю.И. и др. Заболеваемость сердечно-сосудистой системы у подростков – проблемы, пути решения. В сб.: Экология детства: социальные и медицинские проблемы/ Материалы Всероссийской научной конференции 22 – 24 ноября 1994 г. С-Пб: Изд. ППМИ; 1994. 108 – 110.
2. Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожникова А.А. Нейроциркуляторная дистония. Чебоксары; 1995.
3. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. М: Медицина; 1985.
4. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. С-Пб: Сотис; 1995.
5. Тупицин И.О. Дети Чернобыля (Эколого-физиологические аспекты). М: Российский салон; 1996.
6. Догадкина С.Б., Безобразова В.Н. Особенности центрального и периферического кровообращения юношей 16-17 лет с разными типами мануальной асимметрии. В кн.: Физиология школьников юношеского возраста. М: Медицина; 1987, 145-153.
7. Баевский Р.М. Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма. Изд. АН СССР, Дальневосточное отд.; 1987.
8. Левина Л.И., Щеглова Л.В. Диагностика вегетативной дисфункции с помощью корреляционной ритмографии. В сб.: Левина Л.И. (ред.)/ Избранные вопросы внутренней патологии подростков. С-Пб: ППМИ; 1993. 23-27.

### Abstract

*Correlation between peripheral circulation (PC) disturbances and autonomous regulation of heart function was examined in young men with hypertensive neurocirculatory dystonia (HNCD). The study involved 141 young males, aged 16-21, including 111 individuals with HNCD and 20 healthy participants. Rhythmocardiography method, including cardiointervalography and correlative rhythmography, was used. For PC assessment, upper extremity rheography was performed. Vessel tonus index (VTI), and volume blood flow rate (VBFR) were calculated.*

*In controls, normotensive CP type was registered more often than in HNCD participants; sympathicotonic CP type was observed in HNCD individuals only. Autonomous support (AS) of heart function in HNCD patients was decreased, or provided by sympathetic autonomous nervous system.*

**Keywords:** Autonomous regulation, autonomous support, peripheral circulation, young age.

*Поступила 18/06-2004*

## О МЕХАНИЗМАХ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ АДАПТАЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ ПРИ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г.

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

### Резюме

*Для изучения механизмов долговременной адаптации у подростков при сколиотической болезни обследованы 112 больных с различной степенью грудного сколиоза. Проводились исследования функции внешнего дыхания, оценка толерантности к физической нагрузке и уровня физической работоспособности с применением велоэргометрической пробы. Показано, что у пациентов с начальными изменениями позвоночного столба компенсаторно происходило увеличение МОД за счет увеличения глубины дыхания, что для организма энергетически более выгодно. При IV степени сколиоза изменения функции внешнего дыхания носили наиболее выраженный характер, компенсаторные изменения ФВД происходили, в основном, за счет учащения дыхания без адекватного усиления вентиляции легких. Толерантность к физической нагрузке, физическая работоспособность были достоверно ниже при тяжелых степенях сколиоза. Механизмы компенсации артериальной гипоксемии обеспечивались не за счет увеличения силы сердечных сокращений, а за счет увеличения частоты последних, что энергетически не очень выгодно для организма.*

**Ключевые слова:** сколиоз, функция внешнего дыхания, толерантность к физической нагрузке, физическая работоспособность.

Под сколиотической болезнью ряд специалистов понимают заболевание, характеризующееся определенным симптомокомплексом, в котором сколиоз является главным, но не единственным проявлением болезни. При сколиотической болезни выявлены сопутствующая патология органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, ЛОР-органов и т.д. у 26,3% больных [3]. Гемодинамика малого круга кровообращения и функциональное состояние правого желудочка характеризуются вполне определенными изменениями [4, 8, 16]. По данным литературы, у больных с тяжелой степенью сколиотической болезни развивается недостаточность функции внешнего дыхания (ФВД) по рестриктивному типу вследствие деформации грудной клетки и уменьшения объемов грудной полости, ограничения подвижности ребер и диафрагмы, ослабления межреберных мышц, а также повышения внутригрудного давления [5, 7, 8, 12, 14]. По некоторым данным, наблюдаются и умеренные изменения по обструктивному типу [15].

Частота сколиоза имеет тенденцию к увеличению; кроме того, растет смертность среди пациентов с нелеченным идиопатическим сколиозом вследствие кардиопульмональной недостаточности [16, 18]. Для больных сколиозом характерны повышенная общая заболеваемость, а также снижение трудовой активности вплоть до инвалидизации [16]. Актуальность проблемы сколиоза обусловлена развитием данной патологии преимущественно среди детей и подростков, тенденцией к неуклонному прогрессированию тяжелой дисфункции ряда органов и систем, особенно дыхательной и сердечно-сосудистой системы. В этой связи представляет определенный интерес изу-

чение механизмов адаптации кардиореспираторной системы при сколиотической болезни, обеспечивающей энергетические потребности растущего организма.

### Материал и методы

Обследованы 112 пациентов в возрасте 13-19 лет с различной степенью грудного сколиоза, из которых с I и II степенью было 30 обследуемых лиц, с III степенью – 25 больных и с IV степенью – 28. Больные ранее не подвергались хирургической коррекции сколиоза. Длительность заболевания, в среднем, составила 8, 3 лет. Контрольную группу составили 29 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, у которых при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

Проводилось исследование ФВД, исследование толерантности к физической нагрузке и уровня физической работоспособности с применением велоэргометрической пробы (ВЭМП). Для спирографического исследования использовался аппарат «Этон 01-22» (Россия), запись спирограммы осуществляли по стандартной методике.

Измеряли и сопоставляли с должными значениями следующие показатели ФВД: жизненную емкость легких на вдохе (ЖЕЛвд, % от должной величины) и на выдохе (ЖЕЛвыд, % от должной величины), частоту дыхания (ЧД, в минуту), дыхательный объем (ДО, л), резервный объем вдоха (РОВд, л) и выдоха (РОВыд, л), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, % от должной величины), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, л). Рас-

Таблица

Показатели функции внешнего дыхания у подростков с различной степенью грудного сколиоза (M ± m)

Показатели	Контроль, (n=29)	I степень, (n=30)	II степень, (n=30)	III степень, (n=25)	IV степень, (n=28)
ЖЕЛ, %	83,8±16,2	84,1±17,4	86,3±18,2	62,7±15,1*	51,1±15,4
ЧД (в минуту)	17,2±2,7	18,1±2,4	17,2±2,8	20,7±2,7*	26,5±2,3**
ДО, л	0,82±0,07	0,85±0,09	0,94±0,09*	0,45±0,09*	0,34±0,08**
МОД, л	12,5±1,3	13,4±1,2	15,9±1,8*	11,5±1,8	8,9±1,4*
Ровд, л	2,0±0,13	2,2±0,13	1,7±0,15	0,98±0,18*	0,80±0,16*
Ровыд, л	1,8±0,16	1,7±0,13	1,64±0,17	0,90±0,15*	0,46±0,18**
ФЖЕЛ, %	91,4±21	92,1±22	90,6±22	73,1±16,0*	48,8±19,0**
ОФВ1/ЖЕЛ, %	105±19	101±21	107,3±22	102,6±12,1	91,1±21,0
МВЛ, л	71,3±15	68,4±13	71,7±15	42,9±12,4*	31,3±9,0**

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 по сравнению с показателями контрольной группы.

считывали величину минутного объема дыхания (МОД, л) и соотношение ОФВ1/ ЖЕЛ (% от должной величины).

Приведение полученных легочных объемов к условиям ВTPS, расчет индивидуальных величин, сопоставление фактических величин с должными производили по специальной программе на аппарате «Этон», где использованы индивидуальные должные величины, разработанные во Всесоюзном НИИ пульмонологии МЗ РФ и НИИ педиатрии РАМН [6, 10].

Велоэргометрическая проба проводилась по стандартной методике на велоэргометре “Medicor” (Венгрия). В процессе исследования использовался непрерывный ступенчатый вид нагрузки. Начальная степень нагрузки составляла 25 Вт с последующим ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин при частоте педалирования 60–70 об/мин. Пробу прекращали при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений, развитии физического утомления, чрезмерной одышки, головокружения или предобморочного состояния, головной боли, появлении боли или дискомфорта в грудной клетке, артериальной гипо- или гипертензии, частой, политопной или ранней экстрасистолии, а также при отказе пациента от продолжения исследования [10].

При проведении пробы с физической нагрузкой определяли следующие параметры:

- 1) толерантность к физической нагрузке, которую оценивали как низкую при выполнении обследуемым I–II ступеней протокола, как среднюю – при выполнении III – IV и как высокую – V ступени протокола;
- 2) величину физической работоспособности, рассчитывали по формуле:

$$PWC_{170} = N_1 + (N_2 - N_1) \times \frac{170 - f_1}{f_2 - f_1},$$

где PWC<sub>170</sub> – физическая работоспособность при частоте сердечных сокращений 170 в минуту; N<sub>1</sub> и N<sub>2</sub>, соответственно, – мощность первой и второй нагрузки; f<sub>1</sub> и f<sub>2</sub> – частота сердечных сокращений в конце первой и второй нагрузки [9];

- 3) показатели гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин); артериальное давление (АД, мм рт.ст.); время восстановления ЧСС и АД.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Exel для Microsoft Office на компьютере IBM Pentium II-333. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования ФВД у больных представлены в таблице.

Динамика изменений исследуемых показателей свидетельствует о развитии у пациентов значительных нарушений ФВД по рестриктивному типу, выражавшихся в снижении ЖЕЛ и составляющих ее объемов, уменьшении ФЖЕЛ, снижении способности к максимальному увеличению вентиляции при форсированном дыхании. Выявленные нарушения неуклонно прогрессировали с увеличением тяжести сколиотической деформации.

Более подробный анализ показал, что при начальных степенях грудного сколиоза, особенно при II степени, у обследованных лиц развивалась гипервентиляция компенсаторного характера – нарастание МОД проходило за счет увеличения глубины дыхания, что энергетически более экономично и оправдано для организма. При тяжелых же степенях сколиотической деформации для обеспечения энергетических потребностей растущего организма происходило компенсаторное значительное увеличение частоты дыхания, однако МОД прогрессивно снижался, так как у этих пациентов резко уменьшался дыхательный объем. Это свидетельствовало об истощении у них резервных возможностей организма и срыве механизмов долговременной адаптации.

В условиях патологии физическая работоспособность ограничена вследствие нарушения резервных возможностей организма. При прочих равных условиях у лиц с более высоким уровнем общей физической работоспособности и более высокой производи-

тельностью кардиореспираторной системы утомление наступает позже, чем у лиц с низкой работоспособностью, недостаточными функциональными возможностями тех систем организма, которые обеспечивают транспорт кислорода из окружающей среды к работающим мышцам. Проведение пробы с физической нагрузкой представляет один из способов точного выявления функциональных резервов сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем.

При проведении ВЭМП высокий уровень толерантности к физической нагрузке имели 82,5% подростков контрольной группы; при I и II степенях сколиоза — 89,1% и 72,6% пациентов, соответственно. При III и IV степенях сколиоза только 16,5% и 6,6% пациентов, соответственно, показали высокий уровень физической работоспособности. Средняя толерантность к физической нагрузке у пациентов с IV степенью сколиоза выявлена лишь у 16,5%, а при III степени — у 39,6% пациентов. Низкую толерантность к физической нагрузке показали 76,9% больных с IV степенью грудного сколиоза.

Показатель физической работоспособности PWC170 при III степени составил  $453,7 \pm 65,3$  кгм/мин ( $p < 0,01$ ), а при IV степени —  $387,2 \pm 41,2$  кгм/мин ( $p < 0,01$ ), по сравнению с группой контроля, где величина физической работоспособности составила  $1004,8 \pm 72,3$  кгм/мин. При I и II степенях сколиоза получены следующие данные физической работоспособности —  $1099,0 \pm 67,1$  кгм/мин и  $956,3 \pm 62,4$  кгм/мин, соответственно, которые достоверно не отличались от контрольных значений.

У подростков со сколиотической болезнью были проанализированы показатели гемодинамического обеспечения физической нагрузки — ЧСС, систолическое, диастолическое и среднее АД (САД, ДАД, Ср.АД). Так, перед физической нагрузкой при III и IV степени сколиоза получены достоверно большие значения ЧСС<sub>исх</sub> по сравнению с группой контроля —  $87,5 \pm 3,3$  уд/мин и  $92,5 \pm 4,1$  уд/мин ( $p < 0,01$ ), соответственно (в контроле —  $72,8 \pm 2,1$  уд/мин). При оценке прироста ЧСС на пороговую нагрузку отмечен достоверно меньший ее прирост у обследованных лиц с тяжелыми степенями сколиотической деформации, что обусловлено включением этого важного механизма адаптации к физическим нагрузкам уже в условиях покоя для обеспечения организма кислородом и компенсации гипоксемии вследствие нарушения ФВД. Таким образом, были получены следующие данные %

прироста ЧСС: в контроле —  $115,6 \pm 8,9\%$ ; при I и II степенях сколиоза —  $112,3 \pm 7,1\%$  и  $114,7 \pm 8,2\%$ , соответственно, а при III и IV степенях сколиоза — только  $91,3 \pm 6,7\%$  и  $80,6 \pm 6,1\%$ , соответственно ( $p < 0,01$ ). Анализ изменений САД, ДАД и Ср.АД не выявил достоверных различий с группой контроля. Таким образом, гемодинамические изменения при физической нагрузке у подростков с тяжелой степенью сколиоза обеспечиваются преобладанием частоты над силой сердечных сокращений.

Полученные данные о нарушениях вентиляционной способности легких, наряду с глубокими нарушениями гемодинамики и сердечной деятельности, могут быть проявлением скрытых нарушений долговременной адаптации у детей со сколиотической болезнью, что, в конечном итоге, приводит к формированию “кифосколиотического сердца”, не способного удовлетворить высокие энергетические потребности растущего организма. Таким образом, необходим тщательный мониторинг ФВД и состояния сердечно-сосудистой системы с целью своевременного выявления нарушений компенсаторных механизмов организма и их коррекции.

#### Выводы

1. У подростков при I и II степени сколиоза включаются механизмы компенсации начальных изменений ФВД для обеспечения потребностей растущего организма в кислороде за счет увеличения глубины дыхания и МОД; при III и IV степенях сколиоза происходит срыв адаптационных механизмов и нарастание ЧДД, уменьшение глубины дыхания и МОД.

2. При тяжелых формах сколиотической болезни выявлены выраженные функциональные нарушения кардиореспираторной системы в виде снижения толерантности к физической нагрузке и физической работоспособности, так как нарушаются компенсаторные механизмы гемодинамического обеспечения физической работоспособности в виде значительного увеличения ЧСС уже в покое без соответствующего увеличения силы сердечных сокращений.

3. Все подростки со сколиотической болезнью, особенно с тяжелыми формами грудного сколиоза, подлежат обязательному обследованию, включающему спирографию и ВЭМП, которые с высокой степенью точности позволяют судить о скрытых нарушениях адаптационных механизмов в ответ на выраженную анатомическую деформацию грудной клетки.

### Литература

1. Гаврилов В.В., Ткаченко А.П., Матюшин А.Ф. и др. О роли предоперационной подготовки в комплексном хирургическом лечении кифосколиотических деформаций позвоночника у детей и подростков /Патология позвоночника: Сб. науч. тр. — Л., 1990. — С. 84-93.
2. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. — М., 1987.
3. Капустина Г.М. Внешнее дыхание и некоторые показатели гемодинамики у больных сколиозом /Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1969.
4. Клиническая интерпретация данных исследования функции внешнего дыхания: Метод. рекомендации /Под ред. А.Г.Чучалина. — М., 1990.
5. Мовшович И.А. Сколиоз. — М., 1964.
6. Неманова Д.И., Автандилов А.Г., Ветрилэ С.Т. Особенности гемодинамики и диастолической функции правых отделов сердца у подростков с различной степенью сколиоза //Кардиология. — 2003. — № 9. — С. 64-66.
7. Определение показателей функционального состояния легочно-сердечной системы у больных туберкулезом легких: Метод. рекомендации /Под ред. В.Б. Нефедова. — М., 1988.
8. Преварский Б.П., Буткевич Г.А. Клиническая велоэргометрия. — Киев, 1985.
9. Чаклин В.Д., Абальмасова Е.А. Сколиозы и кифозы. — М., 1972.
10. Черноусова Л.Н., Ганюшкина С.М. О легочных объемах у подростков со сколиозом //Ортопед. и травматол. — 1970. — № 8. — С. 65-70.
11. Чоговадзе А.В., Шкляренко А.П., Аганянц Е.К., Коваленко Т.Г. Функциональная коррекция сколиотической болезни и ее последствий у девочек 8-16 лет с использованием средств лечебной физической культуры //ЛФК и массаж. — 2002.— №1. — С. 36-40.
12. Шумская Т.Н. Влияние сколиотической деформации и ее лечения на функциональное состояние дыхательной системы: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1981.
13. Bjure J. Why is the fourth decade dangerous for non-treated patients with scoliosis //J. Bone St Surg. — 1974. — Vol. 56A, N 2. — P. 443.
14. Boffa P., Staviv P., Shneerson J. Lung developmental abnormalities in severe scoliosis //Thorax. — 1984. — Vol. 39, N 9. — P. 681-682.
15. Day G. A. Pulmonary functions in congenital scoliosis //Spine. — 1994. — Vol. 19, N 9. — P. 1027-1031.
16. Fegenbaum H. Echocardiography. — 4th ed. / Philadelphia, 1986.

### Abstract

*To study long-term adaptation in adolescents with scoliotic disease, 112 patients with various severity of thoracic scoliosis were examined. Lung function tests, physical stress tolerance, physical working capacity were assessed; veloergometry was performed. Patients with mild vertebral abnormalities demonstrated compensatory increase of minute respiratory volume, that was more effective for energy metabolism. In stage IV scoliosis, lung tests were abnormal, compensatory reactions of lung function were manifested primarily in increased breath rate, without adequate pulmonary ventilation increase. Physical stress tolerance and physical working capacity were significantly declined in more severe forms of scoliosis. Arterial hypoxemia compensation was associated not with increased heart contractility, but with accelerated heart rate, that was unfavorable for energy metabolism.*

**Keywords:** Scoliosis, lung function tests, physical stress tolerance, physical working capacity.

*Поступила 15/03-2004*

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК ПРИ СОХРАНЯЮЩЕЙСЯ ПОСЛЕ РОДОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Вёрткин А.Л.\*\*, Барабашкина А.В.\*, Ткачева О.Н.\*\*, Васильева А.В.\*\*, Кунцевич Г.И.\*\*\*, Лазарев А.В.\*, Мишина И.Е.\*\*

\* Областная клиническая больница, г. Владимир; \*\* Московский государственный медико-стоматологический университет; \*\*\* Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

Женщины имеют особые, связанные с полом, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе – синдром артериальной гипертонии (АГ) во время беременности, который может рассматриваться как независимый фактор риска кардиоваскулярных расстройств [3]. Нашими предыдущими исследованиями установлено, что у ряда пациенток, имевших АГ в период гестации, по завершении послеродового периода сохраняются АГ и дисфункция эндотелия (ДЭ) [2]. В настоящее время четко сформулированы основные положения принципа органопротекции. В соответствии с ними, при лечении ССЗ, в том числе АГ, предпочтение отдается препаратам, обладающим органопротективным действием, опосредованным позитивным влиянием на эндотелиальную функцию. Конечной целью лечения АГ является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности, поэтому важная роль в терапии, профилактике АГ и ее осложнений отводится коррекции ДЭ – самостоятельному фактору риска ССЗ [1, 10, 12]. Научными исследованиями последних лет показано, что достаточным гипотензивным эффектом и способностью положительно влиять на функцию эндотелия обладает высокоселективный  $\beta$ 1-адреноблокатор – небиволол [1, 4, 6, 7, 12]. Одновременно в доступной литературе мы не нашли сообщений о применении небиволола для лечения АГ, сохраняющейся после родов.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния небиволола (Небилет, Берлин-Хеми) на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при лечении АГ после родов у женщин, имевших АГ в период гестации.

#### Материал и методы

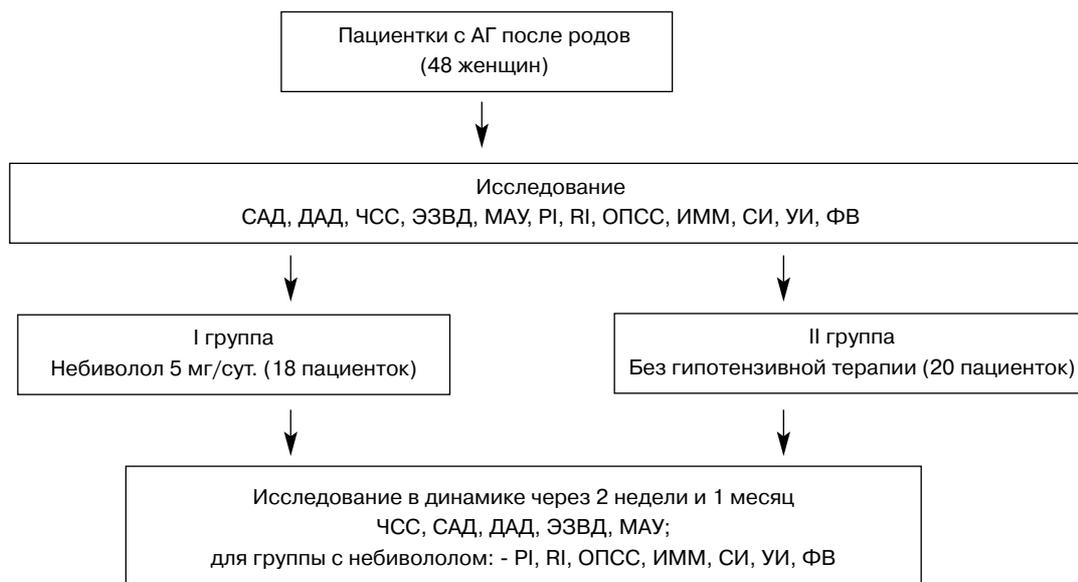
Объектом исследования явились 48 женщин с АГ после родов.

Критерии включения в исследования: возраст от 18 до 40 лет, АГ в период беременности и сохраняющаяся АГ после родов. Критерии невключения в группу исследования: протеинурия до беременности, симптоматическая АГ, сопутствующая патология (заболевания почек, сахарный диабет, системные заболева-

ния соединительной ткани, ожирение III степени, тяжелые заболевания крови), психические заболевания, курение. Дополнительные критерии невключения в группу пациенток, получающих небиволол: лактация. Группу контроля составили 20 лактирующих женщин. Группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету родов. Набор обследуемых производился в женских консультациях (ЖК) №3, №8, ЖК при роддоме №24, ЖК при городской поликлинике №164 г. Москва; ЖК и роддоме областной клинической больницы г. Владимир.

Состояние сердечно-сосудистой системы и почек на фоне лечения небивололом изучалось после родов у 18 нелактирующих женщин 24-38 лет, средний возраст –  $28,0 \pm 3,9$  лет (I группа). Все пациентки в период гестации наблюдались по поводу АГ беременных. Понятие «артериальная гипертония беременных» по классификации Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000 [13] включает следующие формы гипертензивных состояний: хроническую гипертензию, гестационную гипертензию, преэклампсию-эклампсию и преэклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию. Среди наблюдаемых нами женщин у 7 пациенток во время беременности диагностирована хроническая АГ, у 6 – гестационная АГ, у 3 – преэклампсия, у 2 – преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию. Небиволол в суточной дозе 5 мг, однократно, в режиме монотерапии назначался в связи с сохраняющейся после завершения послеродового периода АГ. Исходный уровень систолического АД (САД) в группе, в которой использовали небиволол, находился в пределах 140-180 мм рт. ст., среднее значение –  $148,0 \pm 8,8$  мм рт. ст.; уровень диастолического АД (ДАД) – 90-110 мм рт. ст., среднее значение –  $95,3 \pm 4,5$  мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70-84 уд/мин., среднее значение –  $77,0 \pm 5,2$  уд/мин.

Контрольную группу (II группу) составили 20 лактирующих женщин 24-39 лет, средний возраст –  $29,7 \pm 1,1$  лет. Среди них у 8 пациенток во время беременности диагностирована хроническая АГ, у 6 – гестационная АГ, у 3 – преэклампсия, у 3 – преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию. Исходный уровень САД в контрольной группе нахо-



**Рис. 1.** Дизайн исследования.

**Обозначения:** САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; МАУ – микроальбуминурия; PI – пульсационный индекс; RI – индекс резистентности; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ИММ – индекс массы миокарда; СИ – сердечный индекс; УИ – ударный индекс; ФВ – фракция выброса.

дился в пределах 140-180 мм рт. ст., среднее значение – 149,0±4,6 мм рт. ст.; уровень ДАД – 70-110 мм рт. ст., среднее значение – 91,0±3,2 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70-84 уд/мин., среднее значение – 77,4±2,4 уд/мин.

Клиническое обследование, электрокардиография, изучение уровня экскреции альбумина с мочой и оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии всем пациенткам производились на момент включения в группу, через 2 недели и через 1 месяц наблюдения. Пациенткам, получающим небиволол, производилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек, включающая, помимо исследования ЭЗВД, ультразвуковую оценку внутрипочечной гемодинамики и эхокардиографию. Для определения уровня микроальбуминурии (МАУ) использовались: количественное определение суточной экскреции альбумина с мочой (колориметрический метод, «Spectrum», США) и иммунологическое полуколичественное определение МАУ до 100 мг/л (диагностические тест-полоски MICRAL-TEST, фирмы «Roche»). Все ультразвуковые исследования проводились с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппаратах «Acuson 128xp/10с» и «Aloka SSD-4000». Для мониторинга функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии [9]. Изменения диаметра плечевой артерии и максимальной линейной скорости кровотока регистрировались с помощью электронного линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой. Диаметр плечевой артерии измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и че-

рез 60 секунд после реактивной гиперемии, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Методика оценки состояния внутрипочечной гемодинамики предложена нами ранее для диагностики доклинической стадии диабетической нефропатии [12]. В настоящем исследовании мы анализировали качественные и количественные параметры спектров доплеровского сдвига частот (СДСЧ), зарегистрированных в межлоулевых артериях почек. Оценивались форма СДСЧ, максимальная систолическая, конечная диастолическая и усредненная по времени скорость кровотока, а также пульсационный индекс (PI) и индекс периферического сосудистого сопротивления (RI). Использовались электронные мультисекторный и конвексный датчики 2,5/3,5/4,0 МГц. Перед исследованием внутрипочечных артерий проводилось изучение стволов почечных артерий и исследование почек в В-режиме по общепринятой методике. Во всех случаях исследовались обе почки, кровотоки каждой почки изучался, как минимум, в трех артериальных зонах. С целью исследования в динамике состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда проводили эхокардиографическое исследование с цветовым доплеровским картированием и спектральным анализом по стандартной методике. Использовался электронный мультисекторный датчик 2,5/3,5/4,0 МГц. Оценивали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индекс массы миокарда (ИММ), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), фракцию выброса (ФВ). Во время ультразвуковых исследований регистрировалась ЭКГ.

Анализ полученных данных проводился с использованием стандартных статистических методов. Все количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , при использовании стандартных критериев множественных сравнений достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

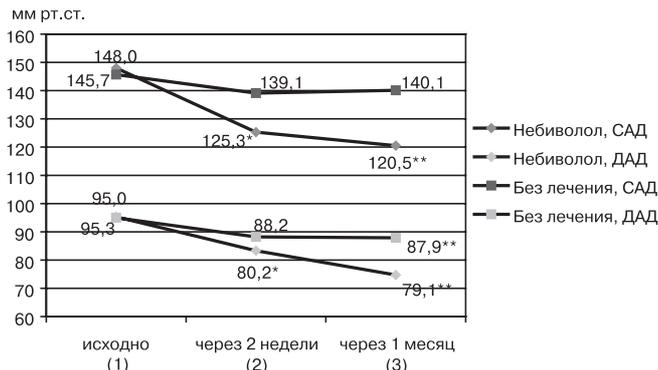
### Результаты и обсуждение

Переносимость лечения небивололом в нашем исследовании была хорошей, большинство пациенток в ходе терапии отмечали выраженное субъективное улучшение самочувствия, побочных неблагоприятных реакций не зарегистрировано, все наблюдавшиеся женщины принимали небилет в течение месяца. Благодаря высокой приверженности к лечению, результаты фармакотерапии оценены через 2 недели у 17 пациенток (1 женщина не явилась на осмотр по семейным обстоятельствам) и у 16 женщин через 1 месяц от начала лечения (2 женщины не явились на осмотр по семейным обстоятельствам). Следует отметить, что, кроме сохраняющейся после родов АГ, до лечения у всех наблюдавшихся женщин по результатам комплексного обследования выявлялись признаки ДЭ. Среднее значение ЭЗВД в I группе оказалось равным всего  $8,4 \pm 2,0\%$ , во II группе –  $8,5 \pm 1,8\%$ , что, по нашим данным, в два раза ниже нормы для этой возрастной группы женщин ( $16,9 \pm 1,9\%$ ). В доступной литературе мы не нашли ссылок на исследование ЭЗВД после родов у женщин, имевших АГ во время беременности.

При оценке уровня экскреции альбумина с мочой в нашем исследовании МАУ до начала терапии выявлена у 15 (83,3%) обследуемых из I группы и у 16 (80%) из II группы. По современным представлениям, почки – один из наиболее ранимых органов, страдающих как первично, так и вторично, в том числе при беременности [4]. В соответствии с международными рекомендациями [8, 10], наличие МАУ у наших пациенток в период гестации и после родов мы расценивали как ранний признак поражения органа-мишени (почек) при АГ.

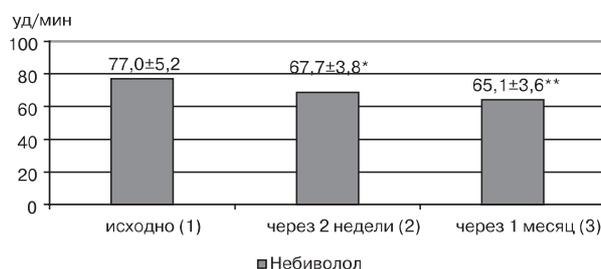
Периферическое сосудистое сопротивление в системе почечных артерий, ОПСС, ИММ исследовались только у 9 (50%) пациенток из I группы. Выявлены признаки повышения периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий у всех обследованных пациенток. До лечения регистрировались следующие показатели: уровень PI у них составлял от 1,3 до 1,8 (среднее значение –  $1,18 \pm 0,06$ ), уровень RI – от 0,70 до 0,78 (среднее значение –  $0,67 \pm 0,02$ ). Отечественные авторы, находили повышение указанных индексов при исследовании кровотока по стволам почечных артерий у пациентов, страдающих АГ 2-й степени (мужчин и женщин в возрасте 42-55 лет), до лечения в 68 % случаев [4].

Средние значения ОПСС ( $1650 \pm 164$  дин/сек  $\cdot$  см<sup>-5</sup>)



**Рис. 2.** Динамика САД и ДАД у женщин с АГ, сохраняющейся после родов

**Примечание:** – \* $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\* $p_{1-3} < 0,05$ .



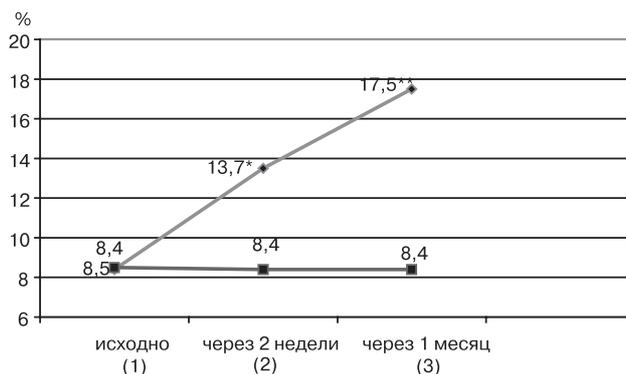
**Рис. 3.** Динамика ЧСС под влиянием небиволола

**Примечание:** – \* $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\* $p_{1-3} < 0,05$ .

и ИММ ( $95,2 \pm 11,9$  г/м<sup>2</sup>) у наших пациенток до лечения были значимо выше возрастной нормы.

Динамика САД и ДАД на фоне терапии небивололом представлена на рис. 2. За месяц наблюдения, как демонстрирует рисунок, достигнут достаточный устойчивый гипотензивный эффект. Хорошее антигипертензивное влияние небиволола при лечении больных с мягкой и умеренной формами АГ отмечено всеми исследователями, изучавшими действие препарата [1, 4, 6-7]. На рис. 3 представлена динамика ЧСС на фоне лечения небивололом. Умеренно выраженное отрицательное хронотропное действие небиволола, выгодно отличающее препарат от многих  $\beta$ -блокаторов, отмечали и другие авторы [4, 6].

Особенно наглядно позитивное влияние небиволола можно было проследить, мониторируя в ходе терапии ЭЗВД. Рис. 4 демонстрирует, что ЭЗВД плечевой артерии под влиянием небиволола в нашем наблюдении возросла за 1 месяц более чем в два раза и достигла нормальных значений. В то же время, в контрольной группе сохранялась выраженная ДЭ. О положительном влиянии небиволола на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью сообщали многие исследователи [1, 7, 12], однако, как указывалось выше, ссылок на работы по изучению влияния небиволола при лечении АГ после родов в доступной литературе мы не нашли.

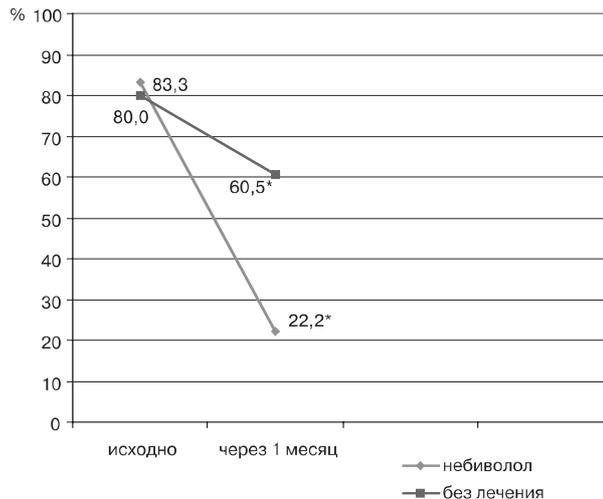


**Рис. 4.** Динамика ЭЗВД у женщин с сохраняющейся после родов АГ.

**Примечание:** \*  $p_{1-2} < 0,05$ ; \*\*  $p_{1-3} < 0,001$ .

Важным положительным эффектом небиволола, связанным с восстановлением функции эндотелия, является выявленное нами ожидаемое нефропротективное действие препарата. Известно, что МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия [11], следовательно, препарат, эффективно корректирующий ДЭ, должен снижать уровень МАУ, оказывая органопротективное действие. Хорошо изучены и признаны всеми нефропротективные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, органопротективные эффекты небиволола активно исследуются [1, 4, 6]. В нашем наблюдении экскреция альбумина с мочой достигла нормальных значений через 1 месяц лечения у 11 из 15 пациенток, имевших МАУ (рис. 5).

Кроме этого, по данным ультразвукового исследования, периферическое сосудистое сопротивление в системе почечных артерий нормализовалось у всех женщин с признаками нарушения внутрпочечной гемодинамики до лечения (табл. 1). Указания на положительное влияние небиволола на динамику МАУ и состояние кровотока в почечных артериях мы встретили лишь в одной работе, посвященной изучению эффектов небиволола у больных АГ [4]. Авторы отмечали в ходе лечения стойкое снижение уровня суточной экскреции альбумина с мочой и снижение периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий на протяжении всех 6 месяцев наблюдения. На благоприятные системные гемодинамические эффекты небиволола указывали исследователи, изучавшие влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы при эссенциальной ар-



**Рис. 5.** Динамика МАУ у женщин с сохраняющейся АГ после родов.

**Примечание:**  $p_{1-2} < 0,05$ .

**Таблица 2**  
**Изменение показателей центральной и периферической гемодинамики и миокарда на фоне лечения небивололом**

Исследуемые параметры	До начала терапии небивололом	Через 1 месяц
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	2,95±0,28	3,33±0,34
УИ, мл/м <sup>2</sup>	42,3±2,4	54,3±2,7*
ФВ, %	67,7±4,2	68,4±4,1
ОПСС, дин/сек·см <sup>-5</sup>	1650±164	1371±148*
ИММ, г/м <sup>2</sup>	95,2±5,6	90,6±5,4

**Примечание:** \*  $p < 0,05$ .

териальной гипертензии, ишемической болезни сердца [1, 6].

Нами также отмечена положительная динамика параметров центральной и периферической гемодинамики (табл. 2). Важно, что за месяц наблюдения в среднем по группе намечилось статистически достоверное снижение ОПСС и тенденция к снижению ИММ левого желудочка. Пшеницын А.И. и соавт. [6], оценивая в течение 8 месяцев клинико-гемодинамическую и противоишемическую эффективность небиволола у больных АГ (средний возраст – 54,5±1,8 года), также отметили тенденцию к уменьшению ИММ на фоне снижения ОПСС.

Таким образом, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы у женщин с сохраняю-

**Таблица 1**  
**Изменение показателей внутрпочечного кровотока на фоне терапии небивололом**

Исследуемые параметры	До начала терапии небивололом (1)	Через 2 недели (2)	Через 1 месяц (3)
PI	1,18±0,06	1,06±0,05*	1,06±0,05**
RI	0,67±0,02	0,65±0,02*	0,62±0,02**

**Примечание:** – \*  $p_{1-2} < 0,05$ , \*\*  $p_{1-3} < 0,05$ .

щейся после родов АГ на фоне терапии небивололом в течение 1 месяца продемонстрировало следующее. Небилет обладает ярко выраженным позитивным воздействием на эндотелиальную функцию, благоприятно влияет на центральную, периферическую и внутривисцеральную гемодинамику и способствует нормализации уровня экскреции альбумина с мочой. Так как небиволол обладает не только антигипертензив-

ным, но и органопротективным действием, он может быть рекомендован как препарат выбора для лечения АГ после родов, то есть у молодых женщин репродуктивного возраста. Желательно продолжение изучения влияния небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек в течение более длительного времени для подтверждения и уточнения выявленных эффектов.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции //Фарматека. – 2004. - №6. – С. 62-72.
2. Барабашкина А.В., Васильева А.В., Лазарев А.В. и соавт. Мониторинг функционального состояния эндотелия и почек в период беременности и в течение 6 месяцев после родов у женщин с артериальной гипертензией беременных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - №3, Ч. II, С. 51-55
3. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и соавт. Отдаленный прогноз при артериальной гипертензии в период гестации //Рос. кард. ж. – 2004 -№3. С. 42 – 46.
4. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2002. - №9. – С. 53-56.
5. Кунцевич Г.И., Барабашкина А.В. Оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии // Метод. рекомендации. М.: Фолиант. - 1998. – 35 с.
6. Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и соавт. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небиволола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии // Кардиолог. - 2001. - № 3. - С. 36–40.
7. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Бузишвили Ю.И. и соавт. Влияние  $\beta$ 1-селективного блокатора небиволола на эндотелий-зависимую дилатацию плечевой артерии и суточный профиль артериального давления у больных гипертонической болезнью //Кардиология – 2001. - №11. – С. 27-30.
8. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. and the national High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 Complete version //Hypertens. – 2003. – V.42. - P. 1206-1252.
9. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. - V.39. – P. 257-65.
10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Practice Hypertension guidelines // J. Hypertens. – 2003. – V.21. – P. 1779-1786.
11. C.D. Stehouwer, H.R. Fischer, A.W. van Kuijk et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM// Diabetes. - 1995. - V. 44. - №5. - P. 561-564.
12. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M.. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 511.
13. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – V. 183(1). – P. 1-22.

Поступила 08/07-2004

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ХАРАКТЕРА НАРУШЕНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ К ВАЗОАКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Николаев К.Ю.

Новосибирский государственный университет, медицинский факультет; НИИ терапии СО РАМН

### Резюме

*В работе изучалось влияние изменения параметров периферической сосудистой реактивности на антигипертензивную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертензией.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фармакотерапия, периферическая сосудистая реактивность.

Выбор варианта фармакологической антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в настоящее время определяется, как правило, рекомендациями ВОЗ (1999) и эмпирическим путем. Это в ряде случаев приводит к неудачным назначениям, а следовательно к неадекватному снижению АД и увеличению сроков госпитализации или числа посещений пациентом врача, снижая таким образом экономическую эффективность медицинского обслуживания [1]. Исходя из этого, быстрый, а главное, осознанный, подбор оптимального медикаментозного средства остается актуальной задачей клинической кардиологии. Использование показателей сосудистой реактивности (СР) к вазоактивным веществам (ВАВ) — норадреналину и гистамину — в качестве критериев выбора рационального антигипертензивного препарата являлось нашей попыткой патогенетически обоснованной терапии АГ.

Цель данной работы — изучить эффективность применения  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов Са у больных АГ при различных нарушениях периферической сосудистой реактивности к прессорным и депрессорным агентам.

### Материалы и методы

#### *Участники фармакологического исследования*

В простое открытое фармакологическое исследование включены данные 49-ти последовательных госпитальных, а затем амбулаторных пациентов Фонда «МСЧ № 168» и ЦКБ СО РАН, г. Новосибирск, в возрасте 40-55 лет с артериальной гипертензией, установленной по стандарту ВОЗ/МОАГ 1999 г. [2]. Отбор больных проводился в порядке их поступления на лечение. Схема исследования обсуждена на этическом комитете МСЧ № 168. Все пациенты дали информированное согласие на участие в обследовании.

Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст 30 — 60 лет;
- АГ 1–2 градации по стандарту ВОЗ/МОАГ 1999г.;

Критерии исключения:

- АГ 3 градации по стандарту ВОЗ/МОАГ 1999 г.;
- среднее АД 180/110 и более при 2-х двукратных измерениях, проведенных во время исследования;
- наличие анамнестических, клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и биохимических доказательств: стенокардии; перенесенного инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности выше II функционального класса по NYHA; мозгового инсульта; транзиторных ишемических мозговых атак; нефропатии; болезней периферических артерий; сахарного диабета; других заболеваний внутренних органов в тяжелой стадии или фазе обострения;
- прием антигипертензивных препаратов в ближайшие 72 часа перед исследованием;
- противопоказания к назначению ингибиторов АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов Са.

#### *Определение сосудистой реактивности к БАБ*

Каждому участнику фармакологического тестирования определялись параметры периферической сосудистой реактивности к вазоактивным веществам. Был использован метод фотоплетизмографии, при котором кожный кровоток оценивался по амплитуде светового сигнала, отраженного от кожи [3]. СР реактивность определялась к БАБ вазопрессорного действия — норадреналину в концентрации  $2 \times 10^{-5}$  г/мл и к БАБ вазодилаторного действия — гистамину в концентрации  $2 \times 10^{-7}$  г/мл, введенных внутривенно. Расчет амплитуды сосудистой реакции для каждого БАБ проводился по формуле:

$$(A_{\text{контроль}} - A_{\text{БАБ}}) / A_{\text{БАБ}} \times 100 (\text{у.е.})$$

Где  $A_{\text{контроль}}$  — амплитуда светового сигнала, отраженного от интактной кожи,  $A_{\text{БАБ}}$  — амплитуда светового сигнала, отраженного от кожи в месте введения БАБ. Полученный результат выражался в условных единицах, отражающих степень изменения местного кровотока под влиянием определенной концентрации БАБ. Воспроизводимость метода фотоплетизмографии составила  $95 \pm 1,5\%$ . В зависимости от изменения показателей СР все участники исследования были разделены на три группы:

– группа из 20 мужчин (средний возраст –  $49 \pm 6,1$  лет) с артериальной гипертензией 2 степени 2-3 категории риска (ВОЗ/МОАГ 1999г.) с повышенной СР к норадреналину ( $> 40$  у.е.) и нормальной СР к гистамину ( $20-40$  у.е.)

– группа из 17 мужчин (средний возраст –  $53 \pm 6,2$  лет) с артериальной гипертензией 2 степени 2 – 3 категории риска (ВОЗ/МОАГ 1999г.) с повышенной СР к норадреналину ( $> 40$  у.е.) и сниженной СР к гистамину ( $< 20$  у.е.)

– группа из 12 мужчин (средний возраст –  $51 \pm 7,1$  лет) с артериальной гипертензией 2 степени 2-3 категории риска (ВОЗ/МОАГ 1999 г.) с нормальной СР к норадреналину ( $20-40$  у.е.) и сниженной СР к гистамину ( $< 20$  у.е.)

#### Протокол фармакологического исследования

Фармакологическое исследование проводилось по следующей схеме:

– определение сосудистой реактивности к БАБ для формирования клинических групп, а также допустимое измерение АД перед назначением любого из трех антигипертензивных препаратов проводили после отмены любой предшествующей фармакологической терапии в течение 72 часов отмывочного периода (данный срок превышал 5 периодов полувыведения всех назначаемых нами и использованных пациентами до вовлечения в исследование препаратов)

– во всех трех группах после 72 часов отмывочного периода последовательно, в одном и том же порядке, назначали 2-недельные курсы гипотензивной монотерапии 20 мг/сут эналаприла (Enap, «KRKA»), 40 мг/сут нифедипина-ретарда (Cordipin-retard, «KRKA») и 50 мг/сут метопролола (Egilock, «Egis»)

– после-тестовое измерение АД осуществляли на 14-й день каждого цикла терапии

– все исследования проводили натощак в первой половине дня

– за 30 минут до начала исследования исключались физические и психологические нагрузки, курение и употребление тонизирующих напитков (кофе, чай)

– после не менее чем 5-минутного отдыха в положении сидя с интервалом в 2 минуты проводили из-

мерение АД на правой руке пациента осциллометрическим полуавтоматическим прибором фирмы «Omron» (автоматическое измерение использовали для исключения субъективности исследования). При расхождении результатов двух измерений на 5 мм рт. ст. и более производили третье дополнительное измерение АД. При анализе использовали средние показатели АД.

#### Анализ данных

Анализ и графическую визуализацию данных осуществляли на персональном компьютере посредством пакетов программ SPSS (версия 10.0) и STATISTICA (версия 5.5). Использовали методы описательной статистики и мультивариативный линейный регрессионный анализ. Межгрупповые сравнения средних проводили при помощи t-теста. Критерием статистической достоверности считали уровень  $p < 0,05$ . Используемые нами в работе количественные параметры были тестированы на соответствие функции нормального распределения с помощью критерия нормальности Колмогорова – Смирнова. В тексте и таблицах количественные данные представлены как среднее значение с мерой вариации в виде стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ).

#### Результаты и обсуждение

Группа лиц с повышенной СР к норадреналину и нормальной СР к гистамину состояла из наиболее молодых участников в сравнении с двумя другими группами (табл. 1). Антропометрические параметры в трех обследованных группах существенно не отличались. Систолическая и диастолическая АД были более выражены во второй группе больных. Первая и третья группы достоверно отличались уровнем диастолического АД. Среднее АД – интегральный показатель, на который мы опирались при проведении фармакологического исследования, в второй группе пациентов достоверно превышал величины, зафиксированные в остальных группах. Межгрупповые различия в исходных показателях АД не могли оказать существенного влияния на конечные результаты исследования, так как в каждой из клинических

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика трех групп больных с различной сосудистой реактивностью к норадреналину и гистамину перед тестированием антигипертензионных препаратов ( $M \pm \sigma$ )

Параметры	Группа 1 ↑СРН (n=20)	Группа 2 ↑СРН и ↓СРГ (n=17)	Группа 3 ↓СРГ (n=12)	p1-2	p1-3	p2-3
Возраст	$49 \pm 6,1$	$53 \pm 6,2$	$51 \pm 7,1$	нз	нз	нз
ИМТ	$26 \pm 3,2$	$27 \pm 4,1$	$28 \pm 4,2$	нз	нз	нз
АДС	$162 \pm 5,1$	$170 \pm 5,3$	$160 \pm 6,1$	$< 0,0001$	нз	$< 0,0001$
АДД	$98 \pm 4,1$	$106 \pm 4,2$	$104 \pm 5,1$	$< 0,0001$	$< 0,0008$	нз
АД ср	$130 \pm 4,2$	$138 \pm 5,1$	$132 \pm 5,2$	$< 0,0001$	нз	$< 0,0037$

Таблица 2

Динамика АД в группе больных с повышенной СР к норадреналину и нормальной СР к гистамину при последовательном 2-недельном воздействии тремя антигипертензивными препаратами (M±σ)

Воздействие:	До лечения			После лечения			
	АДС	АДД	АДср	АДС	АДД	АДср	Δ АДср (%)
Эналаприл	162± 5,1	98± 4,1	130± 4,2	139± 5,1	89± 3,1	114± 4,2	12±3,1
Нифедипин-ретард	159± 5,2	96± 4,1	128± 4,2	149± 5,3	90± 4,1	120± 4,2	6±3,1
Метопролол	156± 5,3	94± 4,2	125± 4,1	134± 4,1	84± 4,2	109± 4,1	13±3,2

Примечание: p1-2<0,0001; p1-3<0,3070; p2-3<0,0001.

групп последовательно тестировались все три антигипертензивных препарата, а их эффективность оценивалась по относительному снижению артериального давления. Тем не менее, мы контролировали до-тестовые параметры АД, используя мультивариативную линейную регрессионную модель.

В 1-й группе абсолютные до-тестовые показатели систолического, диастолического и среднего АД в течение фармакологического исследования последовательно снижались (табл. 2), что может быть объяснено адаптацией пациентов к проводимым процедурам, а также положительным психологическим эффектом от пребывания в стационаре и последующего наблюдения на амбулаторном этапе. Минимальные значения АД систолического, АД диастолического и среднего АД (АДср) отмечены после лечения метопрололом, промежуточные – после лечения эналаприлом и максимальные – нифедипином-ретардом. При назначении двух первых указанных препаратов достигалось целевое АД (<140/90 мм рт. ст.). Для корректного анализа эффективности терапии мы использовали показатели среднего АД. Метопролол, незначимо опережая эналаприл (13% и 12% снижения АДср соответственно), в группе больных АГ с изолировано высокой СР к норадреналину показал себя как наиболее действенный антигипертензивный агент. Следует подчеркнуть, что данный результат не зависел от до-тестовых уровней АД.

Во 2-й группе до-тестовые показатели систолического, диастолического и среднего АД в течение фармакологического исследования последовательно снижались (табл. 3). Целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) не было достигнуто ни на одной из трех терапевтических ступеней. Максимальное относительное снижение АДср (12%) зарегистрировано после лече-

ния эналаприлом. Эффективность нифедипина-ретарда и метопролола достоверно уступала действию эналаприла (8% снижения АДср в том и другом случае). Таким образом, можно утверждать, что в группе больных АГ с одновременно высокой СРН и низкой СРГ ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл является наиболее предпочтительным препаратом для контроля АД. Преимущественная антигипертензивная эффективность эналаприла не была связана с различиями в величинах АД перед началом каждой новой фазы лечения.

В 3-й группе тенденция постепенного снижения до-тестовых показателей систолического, диастолического и среднего АД по мере приближения к третьей фазе фармакотерапии, характерная для двух первых групп сохранялась (табл. 4). Однако в отличие от первых двух клинических групп наименьшие абсолютные послетестовые величины АДС, АДД и АДср отмечены не на последней, а на второй стадии подбора антигипертензивного средства – т.е. после 2-недельного лечения нифедипином-ретардом. Терапия нифедипином-ретардом и метопрололом достигала целевого АДС (<140 мм рт. ст.) и позволила приблизиться к целевому АДД (<90 мм рт. ст.). Максимальное снижение АДср от исходного значения (11%) отмечено в результате воздействия нифедипина-ретарда, промежуточное снижение (9%) – после лечения эналаприлом, а минимальное (7%) – после лечения метопрололом. Представленные данные продемонстрировали, что в группе больных АГ с изолированно низкой СР к гистамину дигидропиридиновый антагонист кальция нифедипин-ретард проявляет себя как наиболее эффективный препарат, снижающий АД. Как и в двух первых клинических группах различия в антигипертензивном

Таблица 3

Динамика АД в группе больных с повышенной СР к норадреналину и пониженной СР к гистамину при последовательном 2-недельном воздействии тремя антигипертензивными препаратами (M±σ)

Воздействие:	До лечения			После лечения			
	АДС	АДД	АДср	АДС	АДД	АДср	Δ АДср (%)
Эналаприл	170± 5,3	106± 4,2	138± 5,1	147± 5,1	95± 4,1	121± 4,2	12±3,2
Нифедипин-ретард	166± 5,2	100±4,1	133± 4,1	149± 5,2	96± 4,1	122± 4,1	8±3,1
Метопролол	162± 5,1	98± 4,3	130± 4,2	146± 5,2	94± 4,2	120± 4,1	8±3,1

Примечание: p1-2<0,0031; p1-3<0,0028; p2-3<1,0.

Таблица 4

Динамика АД в группе больных с пониженной СР к гистамину и нормальной СР к норадреналину при последовательном 2-недельном воздействии тремя антигипертензивными препаратами ( $M \pm \sigma$ )

Воздействие:	До лечения			После лечения			$\Delta$ Адср (%)
	АДС	АДД	Адср	АДС	АДД	Адср	
1 Эналаприл	160± 6,1	104± 5,1	132± 5,2	146± 5,2	94± 4,1	120± 4,3	9±4,1
2 Нифедипин-ретард	154± 5,3	102± 4,2	128± 4,2	138± 5,1	90± 4,1	114± 4,1	11±4,2
3 Метопролол	150± 5,3	98± 4,1	124± 4,1	139± 5,2	91± 4,2	115± 4,1	7±4,1

**Примечание:** p1-2<0,2505; p1-3<0,2450;p2-3<0,0243

действию примененных медикаментов не определялись исходным АД.

В результате проведенного исследования нами выявлены различные варианты изменения периферических сосудистых реакций у пациентов с АГ.

Детекция подобных нарушений возможна и на более раннем уровне – при обследовании здоровых мужчин с наличием наследственной отягощенности по АГ. У этих пациентов отмечено в среднем по группе повышение сосудистой реактивности к норадреналину, снижение – к гистамину, выявлены нарушения экскреции натрия, адреналина, норадреналина, что показано в работах [4, 5]. У больных с начальной степенью АГ зафиксирована гиперреактивность сосудов к норадреналину, ассоциированная с высоким содержанием кортизола и инсулина в сыворотке крови.

Значительные изменения СР к вазопрессорам и вазодилататорам отмечены и при различных вариантах течения острого коронарного синдрома (прогрессирующей стенокардии и ОИМ), когда на фоне высокого психоэмоционального и болевого стресса, дислипотеинемии и гипоксии резко меняются показатели сосудистых, гормональных и метаболических реакций [6].

При сочетании АГ и ИБС усугубляются процессы тканевой гипоксии, значительно увеличивается скорость декарбоксилирования аминокислот, что ведет к максимальному образованию гистамина из гистидина, и, чем выше степень гипоксии, тем активнее эти процессы. Было показано, что реакция здоровых людей на стресс характеризовалась повышением содержания гистамина крови на фоне неизменной СР к гистамину [7]. Можно предположить, что у данных пациентов сосудистый ответ к вазодилататорам удерживается на исходном уровне посредством быстрой инактивации эндогенного гистамина гистаминметилтрансферазой и диаминооксидазой.

Таким образом, комплексные подходы к изучению состояния микроциркуляторного русла, сосудистого и гормонального баланса создали предпосылки для дифференцированного лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что и продемонстрировано в данной работе.

Как видно из полученных результатов, степень антигипертензивного эффекта стандартных терапевтических доз трех различных по фармакологическому действию препаратов ассоциирована с характером нарушения сосудистой реактивности. В группе больных АГ с преимущественным увеличением вазопрессорной активности (повышение СР к норадреналину при нормальной СР к гистамину) максимально действенным является  $\beta$ -адреноблокатор – метопролол [8, 9]. В группе больных с одновременным нарушением прессорной и депрессорной функции сосудов наивысшую антигипертензивную эффективность демонстрирует ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл [10-13]. В группе пациентов с изолированно сниженной вазодепрессорной функцией (пониженная СР к гистамину) предпочтительнее других проявил себя пролонгированный антагонист кальция дигидропиридинового ряда – нифедипин-ретард [14-16].

Таким образом, выявленная нами эффективность того или иного из вышеперечисленных препаратов у больных с разным типом сосудистой реактивности к ВАВ, возможно, позволит увеличить точность уже первого назначения при необходимости фармакологической терапии АГ.

#### Выводы

1. У пациентов с АГ нарушения параметров периферических сосудистых реакций выявляются на ранних стадиях заболевания.

2. Эффективность антигипертензивной фармакотерапии зависит от характера сосудистой реактивности к вазоактивным веществам. В группе больных АГ с повышением СР к норадреналину максимально действенным является  $\beta$ -блокатор – метопролол, в группе больных с одновременным изменением прессорного и депрессорного звена – ингибитор АПФ эналаприл и в группе пациентов с изолированно сниженной СР к гистамину – дигидропиридиновый антагонист кальция нифедипин-ретард.

3. Для обеспечения оптимизации терапии АГ рекомендуется определение показателей сосудистой реактивности к норадреналину и гистамину в качестве критериев выбора рационального антигипертензивного препарата.

**Литература**

1. Мартынов А.И., Пиляревский С.Р., Остроумова О.Д., Нестерова М.В., Мамаев В.И. Фармако-экономические аспекты лечения эссенциальной гипертензии // Тер. архив: Обзоры. -2001. -№9. -С. 82.
2. Guidelines for the Management of Hypertension. 1999 World Health Organization -International Society of Hypertension. // J. Hypertens -1999. -№17. -Р. 151 -185.
3. Штеренталь И.Ш., Мержиевская В.М. Исследование реактивности сосудов кожи к вазоактивным факторам методом фотоплетизмографии. Естественные науки на службе здравоохранения. -Новосибирск: Наука. -1980. -С. 130 -131.
4. Штеренталь И.Ш., Николаев К.Ю., Скворцова Ю.Н. и др. Особенности прессорных механизмов регуляции сосудистого тонуса у здоровых людей с наследственной отягощенностью по гипертонической болезни / Генетика человека и патологии. -Материалы 2-й итоговой конф. -Томск. -1992. -С. 143 -144.
5. Пиковская Н.Б., Подколотная О.А., Николаев К.Ю. и др. Межэндокринные взаимодействия у больных НАГ с синдромом ВСД и без него // Физиология человека. -1995. -Т. 21, №2. -С. 110 -115.
6. Якобсон Г.С., Куимов А.Д., Антонов А.Р., Николаева А.А. Стресс, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда. -Новосибирск, 1996. -130 с.
7. Николаев К.Ю., Скворцова Ю.Н., Николаева А.А. Сосудистая реактивность и липидо-гормональные взаимоотношения у больных с ранними стадиями гипертонической болезни // Тер. архив. -1996. -№12. -Деп во ВНИИМИ №3735В-96.11
8. Леонова М.В., Демонова А.В., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность метопролола по данным суточного мониторинга артериального давления // Кардиология: Артериальная гипертензия. -2000. -№3. -С. 22.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-адреноблокаторы. -М.: 1996. - 96 с.
10. Богачев Р.С., Базина И.Б., Долгинцева С.А. и др. Влияние эналаприла на состояние миокарда левого желудочка и механизмы атерогенеза у больных артериальной гипертензией // Кардиология: Артериальная гипертензия. -2000. -№12.
11. Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Адашева Т.В. и др. Применение аналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Кардиология: Артериальная гипертензия. -2000. -№10. -С. 38.
12. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А., Браславская Т.Г. и др. Влияние ингибитора АПФ аналаприла на состояние гемодинамики и тканевого транскапиллярного обмена кислорода у больных ИБС, отягощенной артериальной гипертензией // Кардиология. -1998. -№10. -С. 37 -40.
13. Berkenboom G., Brekine D., Unger P. et al. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and endothelial function of rat aorta // Hypertension (Dallas). -1995. -V.26, №5. -Р. 738 -743.
14. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Сравнительная безопасность применения антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией: проблема доказательств // Тер. архив: Оригинальные статьи. -2001. -№10. -С. 73.
15. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса // Кардиология: Обзоры. -2000. -№10. -С. 52.
16. Becker R.C., Gore J.M. Adjunctive use of beta-adrenergic blockers, calcium antagonists and other therapies in coronary thrombolysis // Amer. J. Cardiol. -1991. -Vol. 67(3). -С. 25A -31A.

**Abstract**

*The authors studied the influence of peripheral vascular reactivity dynamics on antihypertensive efficacy of beta-adrenoblockers, ACE inhibitors, and calcium antagonists, in hypertensive patients.*

**Keywords:** Arterial hypertension, pharmacotherapy, peripheral vascular reactivity.

*Поступила 16/04-2004*

## АНТИАНГИНАЛЬНАЯ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ КАРДИЛОПИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иванникова О.А., Зяблов Ю.И.

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

### Резюме

*В работе изучена антиангинальная и антигипертензивная эффективность и безопасность, а также влияние на качество жизни антагониста кальция третьего поколения кардилопина (амлодипин, Эгис, Венгрия) у больных ИБС, ассоциированной с артериальной гипертензией. Обследован 31 пациент со стабильной стенокардией, ассоциированной с артериальной гипертензией и эпизодами безболевого ишемии миокарда. Проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД и ЭКГ, велоэргометрические пробы, определение качества жизни.*

*В результате 4-недельной терапии в средней дозе 5,5±0,3 мг/сут недельная частота стенокардии снизилась на 52,2%, недельная потребность в нитроглицерине снизилась на 54,5%, толерантность к физической нагрузке повысилась на 16,7%. Монотерапия кардилопином в дозе 5-10 мг/сут в течение 4 недель достоверно снижает систолическое, диастолическое АД, “нагрузку давлением” в дневное и ночное время, снижает скорость утреннего повышения диастолического АД у больных с мягкой и умеренной АГ, исходно не изменяя нормального суточного ритма АД и вариабельности, что позволяет принимать его один раз в сутки и обеспечивает его безопасность у пациентов с факторами риска в утренние часы.*

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, безболевого ишемия миокарда, качество жизни, суточное мониторирование АД, кардилопин.

Сердечно-сосудистая патология все еще остается одной из основных причин заболеваемости и смертности населения России [6-9]. Разработка эффективных программ вторичной профилактики артериальной гипертензии (АГ) и ИБС у больных с ассоциированной патологией представляет собой важную медицинскую и социальную проблему, поскольку больные, страдающие этими нарушениями, относятся к группе исключительно высокого риска инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца и внезапной смерти [1].

По данным литературы, у пациентов, перенесших первичный инфаркт миокарда, летальность от коронарной недостаточности, осложненной артериальной гипертензией, регистрируется почти в 2 раза выше по сравнению с больными стенокардией, но с нормальными цифрами артериального давления [5]. В клиническую практику широко внедрен класс антигипертензивных и антиангинальных препаратов — антагонисты кальция третьего поколения, которые получили высокую оценку с отличной индивидуальной переносимостью пациентами [2-4]. В последнее время все шире используются пролонгированные формы антагонистов кальция, к ним относится современный препарат III поколения кардилопин (амлодипин, Эгис, Венгрия). Данная группа лекарственных средств представляет хорошую перспективу для эффективной, безопасной вторичной профилактики артериальной гипертензии, ишемической дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности [10-12].

Целью данной работы явилась оценка антиангинальной и антигипертензивной эффективности и безопасности, а также влияния на качество жизни антагониста кальция третьего поколения — кардилопина (амлодипин, Эгис, Венгрия) у больных ИБС, ассоциированной с артериальной гипертензией.

### Материал и методы

Обследование пациентов проводилось на базе отдела амбулаторной и профилактической кардиологии с диспансером исходно и после 4-недельного курсового лечения кардилопином в дозе 5-10 мг/сут. Критериями включения в исследование являлись наличие диагностированной эссенциальной гипертензии I-II стадии, наличие ассоциированной стабильной стенокардии (функциональный класс I-II), наличие ассоциированной безболевого ишемии миокарда. Исходно пациентам проводился “отмывочный период” в течение 5-7 дней, когда отменялась вся предшествующая терапия. В качестве “разрешаемой” терапии оставался аспирин в подобранных дозах и по требованию — нитроглицерин или нитроспрей. Пациентам проводились велоэргометрические пробы на толерантность к физической нагрузке, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, определение качества жизни (анкета), недельной потребности в нитратах, количества ангинозных приступов (дневник).

Статистическая обработка проводилась при помощи парного и непарного критерия t Стьюдента. Ко-

Таблица 1

**Клиническая характеристика обследованных больных**

Клинические данные	Количество больных	Частота, %
Всего обследовано:	31	100
Артериальная гипертония I стадии	11	35,5
Артериальная гипертония II стадии	20	64,5
ИБС: стенокардия, ФК		
I	5	16,1
II	26	83,9
НК по Стражеско Н.Д. - Василенко В.Х.		
I стадии	29	93,5
ЖЭС	4	12,9
Безболевая ишемия миокарда	3	9,7
Факторы риска:		
Курение	15	48,4
Гиперхолестеринемия (ОХ>4,5 ммоль/л)	21	67,7
Нарушение толерантности к глюкозе	5	16,1
СД II тип	4	12,9
Ожирение	13	41,9
Отягощенная наследственность по ССЗ	19	61,3
Сопутствующая патология:		
Хронический бронхит	5	16,1
Бронхиальная астма	3	9,7
Язвенная болезнь желудка	4	12,9
Хронический пиелонефрит	7	22,6

**Примечание:** ФК – функциональный класс; НК – недостаточность кровообращения; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ОХ – общий холестерин; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

личественные показатели представлены в виде  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина (%). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования**

Обследован 31 пациент, из них мужчины составили 13 (41,9%) человек, женщины – 18 (58,1%), все пациенты со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ I-II стадии, в возрасте от 38 до 65 лет, средний возраст обследованных составил  $50,6 \pm 1,3$  года. Стаж ИБС, в среднем, составил  $6,4 \pm 0,2$  года, стаж АГ –  $7,2 \pm 0,3$  года. В среднем по группе общий холестерин составил  $5,6 \pm 2,2$  ммоль/л. Стаж курения достигал  $23,1 \pm 0,6$  года, в среднем –  $0,9 \pm 0,4$  пачки в сутки. Клиническая

характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При обследовании пациентов ведущими клиническими жалобами являлись: одышка при физической нагрузке – у 18 (58%), повышение АД – в 25 (80,6%) случаях, стенокардия при физической нагрузке у 22 (71%) человек.

В целом по группе систолическое АД исходно при офисном измерении составило  $155,4 \pm 1,6$  мм рт. ст., диастолическое АД –  $92,5 \pm 1,7$  мм рт. ст., ЧСС –  $76,5 \pm 1,4$  ударов в минуту.

Исходно после “отмывочного периода” через 5-7 дней назначался кардилопин в дозе 5 мг/сут однократно утром, с возможным увеличением дозы до 10 мг/сут при недостаточном снижении офисного АД через 10-14 дней. Исходно количество эпизодов стенокардии в неделю составило  $2,1 \pm 0,2$ , при этом недельная потребность в нитроглицерине достигала  $2,5 \pm 0,1$  таблетки.

В результате приема кардилопина в дозе 5 мг/сут в течение первых 10-14 дней были достигнуты целевые офисные уровни АД у 28 (90,3%) больных, у 3 (9,7%) пациентов доза увеличилась до 10 мг/сут, причем у 1 (3,2%) больной возникли отеки голеней, из-за чего последовал отказ от исследования. Продолжили лечение 30 человек. В результате 4-недельной курсовой терапии кардилопином в средней дозе  $5,5 \pm 0,3$  мг/сут недельная частота стенокардии снизилась на 52,2%, недельная потребность в нитроглицерине снизилась на 54,5%, толерантность к физической нагрузке повысилась на 16,7% (табл. 2).

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, исходно у пациентов фиксировались нарушения ритма сердца (табл. 3). После 4 недель курсового лечения кардилопином количество желудочковых экстрасистол снизилось на 55,6%, суправентрикулярных – на 59,3%, групповых – на 39,2%, эпизодов безболевого ишемии миокарда – на 69,3%.

По данным суточного мониторирования АД, достоверно снизились: средние показатели систолического АД ( $D=11,5 \pm 1,6$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ) и ночного систолического АД ( $D=9,6 \pm 2,8$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), а также дневное диастолическое АД ( $D=6,9 \pm 1,9$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), ночное диастолическое АД ( $D=7,3 \pm 1,7$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ). Площади АД за 24 часа, день и ночь достоверно снижались ( $p < 0,05$ ; табл. 4).

Таблица 2

**Антиангинальный эффект кардилопина у больных ИБС, ассоциированной с АГ**

Параметры	Исходно	Через 4 недели	p
Частота приступов стенокардии в неделю (эпизоды)	$2,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	0,017
Недельная потребность в НТГ (таблеток)	$2,5 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2$	0,019
ТФН, Вт	$63,8 \pm 7,2$	$74,4 \pm 4,2$	0,53

**Примечание.** НТГ – нитроглицерин; ТФН – толерантность к физической нагрузке; p – достоверность изменения показателя по сравнению с исходным значением.

Таблица 3

## Результаты ЭКГ-мониторирования у больных ИБС, ассоциированной с АГ

Показатели (частота)	Исходно	Курс 4 недели	p
Желудочковая ЭС	9,0±1,0	4,0±0,5	0,45
Суправентрикулярная ЭС	4,5±1,0	1,8±1,2	0,69
Групповая суправентрикулярная ЭС	2,0±1,5	1,2±0,3	0,58
Эпизоды безболевого ишемии миокарда (депрессия ST)	7,5±1,5	2,3±0,2	0,47

**Примечание:** ЭС – экстрасистолия.

Таблица 4

## Динамика показателей суточного профиля АД у больных ИБС, ассоциированной с АГ на фоне 4-недельного лечения кардилопином

Показатель	Исходно	Курс	Д 1-2	p
24 ч				
САД, мм рт.ст.	151,2±2,1	141,3±1,9	9,9±1,6	0,0002
ДАД, мм рт.ст.	93,2±1,4	86,5±1,6	6,7±1,3	0,002
ПАД, мм рт.ст.	58,6±1,8	54,8±1,4	3,8±1,8	0,03
ИБ САД, %	78,5±3,3	61,8±4,4	16,7±4,3	0,002
ИБ ДАД, %	60,4±4,1	44,3±3,2	16,1±4,1	0,0006
День				
САД, мм рт.ст.	155,8±2,2	144,3±2,1	11,5±1,6	0,0002
ДАД, мм рт.ст.	94,8±3,2	87,9±1,8	6,9±1,9	0,001
ПАД, мм рт.ст.	60,2±2,4	56,2±1,6	4,0±1,4	0,01
ИБ САД, %	75,3±3,4	59,6±3,7	15,7±4,7	0,007
ИБ ДАД, %	62,8±4,7	46,5±5,2	16,3±5,8	0,0002
Ночь				
САД, мм рт.ст.	137,8±3,3	128,2±2,4	9,6±2,8	0,0003
ДАД, мм рт.ст.	83,4±3,4	76,1±3,3	7,3±1,7	0,008
ПАД, мм рт.ст.	56,4±4,2	52,1±3,6	4,3±2,7	0,01
ИБ САД, %	81,4±4,6	67,1±4,8	14,3±4,9	0,005
ИБ ДАД, %	54,3±5,2	38,4±6,7	15,9±4,1	0,02

**Примечание:** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – площадь АД; ИВ – индекс времени.

Индекс времени значительно уменьшился для систолического АД и диастолического АД за 24 часа, день и ночь ( $p < 0,01$ ; табл. 4) без статистически значимого изменения вариабельности АД (табл. 5). При анализе величин утреннего повышения АД выявлено значимое снижение скорости утреннего повышения диастолического АД ( $p < 0,002$ ). Для величин утреннего повышения и скорости утреннего повышения систолического АД достоверной динамики не отмечалось.

Степень ночного снижения систолического АД по группе исходно составила, в среднем,  $10,9 \pm 1,2$  мм рт.ст., и на фоне терапии кардилопином достоверно не изменилась, однако имелись следующие различия.

Исходно “dipper” составили 22 человека, после терапии их число возросло до 27 пациентов. “Non-dipper” исходно фиксировались 4 больных, после терапии – 2 пациента. “Night-peaker” являлись при обследовании 4 человека, после терапии таковых не зафиксировано. “Over-dipper” исходно не было, но в результате лечения 1 пациент перешел из “night-peaker” (табл. 6).

На фоне терапии кардилопином больные отмети-

ли существенное улучшение физического состояния (с  $3,89 \pm 0,14$  до  $4,01 \pm 0,18$  балла;  $p < 0,05$ ), чему соответствовало возрастание толерантности к физической нагрузке на 16,7% (табл. 7).

Побочные эффекты Кардилопина при курсовой 4-недельной терапии заключались в отечности нижних конечностей на 10-й день приема у одного (3,2%) пациента, из-за чего последовало выбывание из исследования.

## Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на фоне 4-недельной терапии кардилопином в дозе 5-10 мг/сут наблюдался отчетливый антиангинальный эффект, выражающийся в достоверном уменьшении недельной частоты стенокардии на 52,2% ( $p = 0,017$ ), снижении недельной потребности в нитроглицерине на 54,5% ( $p = 0,019$ ) и тенденцией к повышению толерантности к физической нагрузке на 16,7% ( $p = 0,53$ ).

По данным суточного мониторинга АД, в группе наблюдался также отчетливый антигипертен-

Таблица 5

Динамика показателей суточного ритма, вариабельности и утреннего повышения на фоне терапии кардилопином

Показатель	Исходно	Курс	Д 1-2	p
СНС САД, мм рт.ст.	10,9±1,2	11,7±1,1	-0,8±1,2	нд
СНС ДАД, мм рт.ст.	13,5±1,9	14,4±1,4	-0,9±0,9	нд
ВАР САД (день)	14,1±1,1	15,2±0,6	-1,1±0,8	нд
ВАР ДАД (день)	9,7±0,8	10,4±0,7	-0,7±0,4	нд
ВАР САД (ночь)	14,6±0,4	12,8±0,6	1,8±0,6	0,1
ВАР ДАД (ночь)	10,4±0,8	9,4±0,7	1,0±0,2	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	47,3±2,5	52,4±3,8	-5,1±4,2	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	36,3±2,1	32,1±2,4	4,2±3,1	нд
СУП САД, мм рт.ст/ч	18,7±2,6	16,4±1,3	2,3±2,2	нд
СУП ДАД, мм рт.ст/ч	16,2±1,8	9,1±0,9	7,1±1,4	0,002

**Обозначения:** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СНС – степень ночного снижения; ВАР – вариабельность; ВУП – величина утреннего повышения; СУП – скорость утреннего повышения.

Таблица 6

Распределение типов суточного ритма при терапии кардилопином (n=30)

Тип суточного ритма	Исход	Курс
“Dipper”	22 (73,3%)	27 (90,0%)
“Non-dipper”	4 (13,3%)	2 (6,7%)
“Night-peaker”	4 (13,3%)	0
“Over-dipper”	0	1 (3,3%)

Таблица 7

Динамика параметров КЖ у больных ИБС, ассоциированной с АГ, при лечении кардилопином

Показатель (баллы)	Исходно	Курс
Физическое состояние	3,89±0,14	4,01±0,18*
Настроение	3,65±0,11	3,88±0,24
Общее КЖ	3,82±0,24	3,97±0,20*
Суммарный балл симптомов	-39,4±1,42	-36,6±1,88

**Примечание.** КЖ – качество жизни; достоверность различий: \* - p<0,05.

живный эффект, заключающийся в достоверном снижении среднедневных показателей систолического АД – на 9,9 мм рт.ст. (p<0,001) и ночного систолического АД – на 9,6 мм рт.ст. (p<0,001), а также дневного диастолического АД – на 6,9 мм рт.ст. (p<0,001), ночного диастолического АД – на 7,3 мм рт.ст. (p<0,01), площади АД за 24 часа – на 3,8 мм рт.ст., дневной площади АД – на 4,0 мм рт.ст. и ночной площади АД – на 4,3 мм рт.ст. (p<0,05), индекса времени для систолического АД за 24 часа – на 16,7%, дневного индекса времени систолического АД – на 15,7%, ночного индекса времени систолического АД – на 14,3%; и индекса времени диастолического АД за 24 часа – на 16,1%, дневного индекса времени диастолического АД на 16,3% и ночного индекса времени диастолического АД – на 15,9% (p<0,01). Положительным моментом в лечении кардилопином явилось достоверное снижение площади АД, т. к. именно с этой величиной коррелирует неблагоприятный прогноз заболевания. У части больных, имеющих исходно нор-

мальный суточный ритм, степень ночного снижения АД не изменилась при равномерном снижении АД в дневные и ночные часы. При более выраженном снижении ночного АД больные из “night-peaker” перешли в “over-dipper”. Также благоприятным моментом является то, что скорость утреннего повышения диастолического АД достоверно снижалась в утренние часы, а в это время, как известно по литературным данным, регистрируется наибольшее количество инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и случаев внезапной смерти. Намерение продолжить лечение высказали 30 пациентов.

**Выводы**

1. Пролонгированный дигидропиридиновый антагонист кальция кардилопин является эффективным антиангинальным средством для профилактики приступов стенокардии у больных со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, в т.ч. и с эпизодами безболевой ишемии миокарда.
2. Монотерапия антагонистом кальция третьего поколения кардилопином в дозе 5-10 мг/сут в течение 4 недель достоверно снижает систолическое и диастолическое АД, “нагрузку давлением” в дневное и ночное время, снижает скорость утреннего повышения диастолического АД у больных с мягкой и умеренной АГ.
3. Кардилопин не изменяет исходно нормального суточного ритма АД, вариабельность АД, дает равномерный антигипертензивный эффект, что позволяет принимать его один раз в сутки и обеспечивает его безопасность у пациентов с факторами риска в утренние часы.
4. Терапия кардилопином больных со стабильной стенокардией, ассоциированной с артериальной гипертензией, показала высокую эффективность и отличную переносимость, обеспечивающих положительные изменения качества жизни, что сопоставимо с данными плацебо-контролируемых исследований.

### Литература

1. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Кондратьев В.В. и др. Эффективность основных антиангинальных препаратов у больных со стенокардией в зависимости от наличия безболевого эпизода ишемии миокарда // Кардиология. — 1998. - №2. — С.20-24.
2. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей) // Кардиология. - 1997; №6. - С. 96-104.
3. Кобалава Ж.Д. Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В.С. Моисеева. М. 1999; 234.
4. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование АД в кардиологии. М. 1998.
5. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Оценка стабильности эффекта и безопасности антигипертензивной терапии // Клин. фармакол. и тер. - 1998; №3. - С. 25-28.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабаева Е.Н. Амлодипин — антагонист кальция третьего поколения // Кардиология. — 1998. - №2. — С.66-73.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция в клинической медицине. — М.: РЦ “Фармединфо”, 1995. — 161 с.
8. Степура О.Б., Пак Л.С., Акатова Е.В. и др. Качество жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (по материалам XVI, XVII, XVIII и XIX конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология. - 1998; №10. - С. 62-65.
9. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения // Клин. мед. - 1998; №6. - С. 52-58.
10. Kario K., Shimada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure // J. Hypertens. — 1997. - Vol. 10. — P. 261 -268.
11. Perna G.P., Stanislao M., De Luca G. Tolerability of amlodipine. A meta-analysis. Clin. Drug. Invest. 1997;13:(Suppl. 1) — P. 163-168.
12. Nayler W.G. Amlodipine. An overview. Clin. Drug Invest. 1997;13:(Suppl. 1) — P. 1-11.

### Abstract

*The authors studied antianginal and antihypertensive efficacy, safety, and quality of life influence, for a third-generation calcium antagonist, cardilopin (amlodipin; Egis, Hungary) in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH). In total, 31 patients with stable angina pectoris, silent myocardial ischemia episodes, and associated AH, were examined. General clinic examination, 24-hour monitoring of blood pressure (BP) and ECG, veloergometry, quality of life assessment were performed.*

*After 4 weeks of cardilopin therapy (mean daily dose  $5.5 \pm 0.3$  mg), weekly incidence of angina decreased by 52,2%, weekly nitroglycerine intake reduced by 54,5%, physical stress tolerance increased by 16,7%. Four-week cardilopin monotherapy (daily dose 5-10 mg) significantly reduced systolic and diastolic BP, day- and nighttime pressure load, and rate of diastolic BP morning increase in patients with mild to moderate AH, without affecting normal circadian BP rhythm and its variability. Therefore, cardilopin can be administered once per day, without adverse events in morning hours even among patients with risk factors.*

**Keywords:** Stable angina pectoris, arterial hypertension, silent myocardial ischemia, quality of life, 24-hour blood pressure monitoring, cardilopin.

*Поступила 27/12-2004*

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

## АВТОМАТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКЕ (ФИЛЬТРАЦИИ) КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММ В СИСТЕМАХ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Рыбак О.К., Фурман Н.В., Мухортов В.В., Бурлака А.П., Шматова С.С., Лазарева Е.В., Иванникова Н.П.  
Саратовский НИИ кардиологии МЗ РФ

### Резюме

Обследовано 560 человек (217 клинически здоровых добровольцев, 121 больной острым инфарктом миокарда и 222 пациента с хроническими формами ИБС). Фоновым ритмом был синусовый ритм (73,7%) и синусовая аритмия (26,3%). Лица с мерцательной аритмией, желудочковой и наджелудочковой тахикардией, синоатриальной и А-V блокадой в исследование не включались.

В основу дифференциальной диагностики синусовых и “аритмичных” интервалов RR, положен поиск “порогового” значения, позволяющего провести деление “синусовых” и “несинусовых” интервалов RR. Используемый подход может быть привлечен и к идентификации “укороченных” интервалов между синусовыми сокращениями и “шумовым артефактом”, что позволяет провести кластеризацию синусовых и патологически “укороченных” интервалов RR.

При автоматической оценке variability ритма сердца по кардиоинтервалограммам, имеющим экстрасистолы и “артефакты”, возможно проведение эффективной фильтрации сигнала. Кластеризация синусовых и “несинусовых” интервалов RR возможна путем оценки информации, заложенной в смежных интервалах RR. Вторичное преобразование типа  $RR_i/RR_{i+1}$  при пороговом значении, равном или большем 1,18, обеспечивает оптимальное соотношение чувствительности (94,8%) и специфичности (94,9%) при показателе полезности, равном 0,89, в распознавании патологически укороченных интервалов  $RR_{(K)}$  на фоне синусового ритма и синусовой аритмии.

**Ключевые слова:** variability ритма сердца, кардиоинтервалограммы, автоматическая диагностика экстрасистол, фильтрация сигнала.

Анализ variability ритма сердца (ВРС) требует соблюдения ряда условий [15]:

- фоновый регистрируемый ритм должен быть синусовым, возможна синусовая аритмия;
- исходные данные должны быть представлены в виде кардиоинтервалограммы с возможностью ее редактирования (удаление артефактов и экстрасистол);
- необходимо предусмотреть автоматическое распознавание аритмий (экстрасистол) и их интерполяцию без нарушения стационарности динамического ряда интервалов RR.

В настоящее время коммерческие приборы, предназначенные для анализа ВРС, предварительную обработку ЭКГ-сигнала (идентификация каждого из текущих кардиоциклов, включая и эктопические) проводят в режиме “закрытой программы” и представляют пользователю уже сформированный ряд интервалов  $RR_{i,n}$  и рассчитанные показатели ВРС. Естественно, что дальнейшая идентификация интервалов RR между синусовыми сокращениями ( $RR_N$ ), диагностика предэкстрасистолических интервалов ( $RR_K$ ), полных компенсаторных пауз ( $RR_{ПК}$ ) или выпадений желудочковых комплексов ( $RR_d$ ) и интервалов между

синусовым сокращением и артефактом, имитирующих интервалы RR синусового происхождения, которые также следует отнести к группе “коротких” ( $RR_K$ ), становится возможной только путем оценки распределения длительностей текущих интервалов RR.

Решением этой задачи занимаются на протяжении 40 лет. В 1960-е годы были разработаны первые мониторные методы автоматического выявления аритмий [12], когда в качестве информативных признаков было предложено использовать длительности соседних  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$  интервалов, преобразованные во вторичные признаки – их разницу ( $RR_i - RR_{i+1}$ ) или частное от деления ( $RR_i/RR_{i+1}$ ) – метод, который получил название “скаттерографии” и нашел широкое распространение как за рубежом, так и у нас в стране [14].

Из клинической электрокардиографии известно, что для “нормального” синусового ритма характерно непостоянство величины длительностей текущих интервалов  $RR_{i,n}$ . Последнее является проявлением синусовой аритмии и расценивается как естественное физиологическое явление. Фактически для синусово-

го ритма справедливо выражение:  $RR_i \neq RR_{i+1} \neq RR_{i+2} \dots$

С другой стороны, экстрасистола – это преждевременное сокращение, что и характеризуется “укороченным” предэкстрасистолическим интервалом ( $RR_K$ ). Степень преждевременности появления экстрасистолического сокращения может быть различной.

На практике мы всегда имеем две причины “укорочения” интервала  $RR_i$ , первая из которых является отражением синусовой аритмии, а вторая – паталогическое “укорочение” интервала  $RR$  ( $RR_K$ ) в результате появления экстрасистолического сокращения.

Таким образом, в общем виде решающее правило для диагностики экстрасистол может быть представлено в виде неравенства:

$$RR_i - RR_{i+1} > C,$$

где  $C$  – пороговая величина, которая должна служить критерием дифференциального деления “физиологического” и “паталогического” укорочения  $i$ -интервала  $RR$ .

Такое, или подобные ему выражения, применялись и ранее для автоматического распознавания экстрасистолических сокращений. Из-за высокой надежности автоматического выделения зубца “R”, даже на фоне имеющихся помех, этот подход применяется и сегодня [9].

По данным некоторых авторов [13] оценка только длительностей интервалов  $RR_i$ ,  $RR_{i+1}$  позволяет выявить желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы в 92-96% случаях. Г.И. Сидоренко с соавт. (1980) [8], используя алгоритм, обеспечивающий функциональную взаимосвязь величины допустимой разницы между  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$  с текущей частотой сердечных сокращений, нашли, что диагностика экстрасистолических сокращений возможна более чем в 99% случаев.

В другой работе этих же авторов показана зависимость частоты выявления экстрасистол от их формы: точность выявления одиночных экстрасистол составляет 98%, ранних экстрасистол – 95%, групповых – 80% [7].

Однако, надо заметить, что при оценке только длительностей интервалов  $RR$  нельзя распознать поздние экстрасистолы и выскальзывающие сокращения. Это закономерно, так как эти эктопические сокращения не сопровождаются значительными изменениями длительности последовательных интервалов  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$  [11].

Нельзя дифференцировать желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, используя наличие или отсутствие полной компенсаторной паузы, хотя некоторые авторы допускают такую возможность [3]. Для распознавания групповых экстрасистол требуется введение дополнительных логических операций,

чтобы избежать ошибочной оценки при сравнении между собой двух  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$ , являющихся предэкстрасистолическими интервалами.

Особое место занимает вопрос ложного отнесения синусовых интервалов  $RR$  к классу предэкстрасистолических – “гипердиагностика”, которая, как считают некоторые авторы [4], в зависимости от величины выбранного порогового значения допустимой разницы между соседними интервалами  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$ , может достигать 37,6%.

Известно, что в одной и той же записи ЭКГ длительность предэкстрасистолических интервалов  $RR(K)$  может быть различной. Естественно, что при фиксированной величине порогового значения разницы между соседними  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$ , для деления на “физиологическую” и “паталогическую” преждевременность наступления сокращения, некоторые экстрасистолы (R/T, ранние) могут быть распознаны, а другие (поздние) – нет. Это подтверждает то, что надежность диагностики факта экстрасистолической аритмии выше, чем надежность обнаружения каждой экстрасистолы. Это, вероятно, значимо при проведении скрининговых исследований, но является недостатком процедуры фильтрации КИГ для оценки ВРС.

Естественно, что степень непостоянства величины синусовых интервалов  $RR$  влияет как на процент правильно распознанных экстрасистол, так и на “ложное отнесение” синусовых интервалов к классу “аритмичных”.

Прямыми факторами, влияющими на нестабильность временных характеристик синусовых интервалов  $RR$ , является сама форма синусового ритма [5], которая подразделяется на “ригидную”, нормальную и синусовую аритмию. Величина разницы между соседними синусовыми сокращениями тесно коррелирует с числом сердечных сокращений: чем чаще ритм – тем меньше предел физиологической разницы интервалов  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$  и наоборот, с возрастом обследованных и функциональным состоянием системы кровообращения.

В доступной нам литературе мы не нашли исследований, посвященных комплексному изучению влияния этих факторов на методику выбора величины порогового значения разницы между соседними интервалами  $RR_i$  и  $RR_{i+1}$  для дифференциального деления их на “синусовые” и “аритмичные”.

Кроме того, судить об эффективности использования того или иного “диагностического критерия” возможно только при условии проведения эксперимента на одной и той же выборке больных.

Целью нашей работы было изучение эффективности дифференциального деления интервалов  $RR_{i,n}$  на классы “синусовых” и “аритмичных” с использованием в качестве обучающей выборки одного и того же массива интервалокардиограмм.

**Материал и методы**

В основу работы положены результаты обследования 560 человек, в состав которых вошли 217 клинически здоровых добровольцев (ЗД), 121 больной острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 222 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и постинфарктным кардиосклерозом (ХИБС).

В группу ЗД вошли 128 мужчин и 89 женщин, средний возраст – 32,4±2,3 года. В группу больных ОИМ вошли 86 мужчин (средний возраст – 59,8±3,3 года) и 35 женщин (средний возраст – 62,4±2,9 лет).

Среди 222 больных ХИБС мужчин было 156, женщин – 66 человек, средний возраст – 58,9±4,5 лет.

Фоновым ритмом во всех случаях был синусовый ритм (73,7%) и синусовая аритмия (26,3%). Лица с мерцательной аритмией (постоянной и пароксизмальной), желудочковой и наджелудочковой тахикардией, А-V блокадой высоких градаций, синоатриальной блокадой в исследование не включались.

В группе ЗД количество зарегистрированных интервалов RR составило 21700. Экстрасистолических сокращений не было. В группе больных ОИМ число интервалов RR составило 37435, из которых 796 были отнесены к классу экстрасистол (2,1%).

Среди больных ХИБС число интервалов RR составило 32412, из которых к классу экстрасистолических были отнесены 1694 сокращения (5,2%).

За единичные экстрасистолы мы принимали те случаи, когда на 100 RR имелась одна экстрасистола; за множественные экстрасистолы – случаи, когда на 100 RR было 2 и более экстрасистолы; за групповую экстрасистолию – принимались 2 и более экстрасистолы, следующие одна за другой. Кардиоинтервалограммы (КИГ), в которых регистрировались более трех следующих одна за другой экстрасистол, из анализа исключались (табл. 1).

Это было связано с тем, что наличие “куплетов” экстрасистол, коротких пароксизмов тахикардии может менять характер работы всей сердечно-сосудистой системы и, как следствие этого, исказить показатели ВРС.

Для регистрации КИГ был использован цифровой электрокардиограф VDC-804, предназначенный для регистрации ЭКГ и КИГ и их долговременного хранения. Точность измерения интервалов RR – 4 мсек.

Для контроля предусмотрена возможность “просмотра” как ЭКГ, так и КИГ. Проводится визуальная диагностика экстрасистолических сокращений, полных компенсаторных пауз, выпадений желудочковых комплексов и “артефактов”, принятых за кардиоцикл и вошедших в массив КИГ. Все “аритмичные” интервалы маркируются.

Регистрация КИГ проводилась с 9 до 12 часов дня, в положении лежа, после не менее чем пятиминутного пребывания в покое.

**Таблица 1**

**Характер экстрасистолической аритмии отдельно по группам обследованных**

Характер экстрасистолии	Группа обследованных	
	ОИМ	ХИБС
желудочковая:	627 (78,7%)	1132 (66,8%)
единичная	168 (26,8%)	534 (47,2%)
множественная	338 (53,9%)	496 (43,8%)
групповая	121 (19,3%)	102 (9,0%)
наджелудочковая:	169 (21,3%)	562 (33,2%)
единичная	31 (18,3%)	230 (40,9%)
множественная	102 (60,4%)	204 (36,3%)
групповая	36 (21,3%)	128 (22,8%)

**Таблица 2**

**Величина ранговой корреляции между изучаемыми признаками**

Интервалы и их отношения	$\overline{RR}$	BP	H <sub>RR</sub>	возраст
RR <sub>i</sub> /RR <sub>i+1</sub>	0,33	0,76	0,74	-0,48
RR <sub>i</sub> - RR <sub>i+1</sub>	0,55	0,83	0,80	-0,47
RR-RR <sub>i</sub>	0,64	0,90	0,81	-0,49

**Результаты и обсуждение**

В основу дифференциальной диагностики синусовых и “аритмичных” интервалов RR, с использованием в качестве информативного признака длительности самих интервалов, положен поиск “порогового” значения (“С”), позволяющего оптимально провести деление “синусовых” и “несинусовых” интервалов RR с минимизацией ошибок I-го и II-го рода.

Для этого мы выбрали три вида вторичного преобразования смежных интервалов RR<sub>i</sub> и RR<sub>i+1</sub>: RR<sub>i</sub>/RR<sub>i+1</sub> (для удобства бралось отношение большего к меньшему), |RR<sub>i</sub> - RR<sub>i+1</sub>| и  $\overline{RR}$ -RR<sub>i</sub>,  $\overline{RR}$  – среднее значение интервалов RR, по всей записи КИГ и определяли степень их ранговой корреляции (по Спирмену) с такими величинами, как  $\overline{RR}$ , BP – вариационный размах (RR<sub>max</sub> - RR<sub>min</sub>), H<sub>RR</sub> (энтропия) – как интегративный показатель функционального состояния системы кровообращения, и возраст. В литературе имеются указания на то, что степень физиологического непостоянства интервалов RR зависит от частоты сердечных сокращений ( $\overline{RR}$ ) [4], степени синусовой аритмии (СА), выраженной через величину BP (вариационного размаха) [5], функционального состояния сердечно-сосудистой системы, о чем косвенно можно судить по величине энтропии (H<sub>RR</sub>) [1] и возраста [6].

Для вычисления коэффициентов ранговой корреляции нами была использована исходная выборка КИГ. Среди КИГ с наличием экстрасистолической аритмии “выбирались” те отрезки КИГ, которые не содержали экстрасистолических сокращений; необходимым условием была фиксированная длина ана-

Таблица 3

**Частота появления (в %) различных величин отношения  $RR_i/RR_{i+1}$   
в зависимости от значения вариационного размаха**

$RR_i/RR_{i+1}$ BP (сек.)	$\leq 1,09$	1,0-1,14	1,15-1,17	1,18-1,19	1,2-1,24	$\geq 1,25$
$\leq 0,1$	95,5	0,5	-	-	-	-
0,11-0,20	98,4	0,9	0,5	0,1	-	-
0,21-0,30	93,3	3,9	1,2	1,1	0,5	-
0,31-0,39	87,7	4,2	3,5	1,4	1,2	2,0
$\geq 0,40$	76,8	5,4	8,1	3,2	2,7	3,8

Таблица 4

**Частота появления (в %) различных величин отношения синусового интервала  
( $RR_i$ ) к предэкстрасистолическому ( $RR_{i+1}$ )**

$RR_i/RR_{i+1}$	$\leq 1,09$	1,0-1,14	1,15-1,17	1,18-1,19	1,2-1,24	$\geq 1,25$
N	59	91	132	298	1886	2831
%	1,11	1,71	2,48	5,61	35,5	53,3

лизируемого участка КИГ, равная 100 RR, что позволяло провести сравнимое определение величины BP. Ряд КИГ не отвечали этим условиям, поэтому 67 КИГ были исключены из анализа.

Из представленных данных (табл. 2) видно, что все три из предложенных вторичных преобразований последовательности интервалов RR, имеют достоверную связь с вариационным размахом (BP) и энтропией ( $H_{RR}$ ) ( $p < 0,01$ ). Иными словами, степень непостоянства “синусовых” интервалов во многом определяется характером синусового ритма (“ригидный”, нормальный, синусовая аритмия) и функциональным состоянием системы кровообращения. С величиной среднего значения интервалов RR ( $\overline{RR}$ ) и возрастом такой тесной связи нет.

На примере отношения  $RR_i/RR_{i+1}$ , в связи с тем, что оно имеет меньшую корреляционную связь с BP и H (RR), мы исследовали характер частотного распределения величины этого отношения по диапазонам с различными значениями величины BP.

Полученные результаты (табл. 3) подтверждают факт, что чем больше величина вариационного размаха (BP), а, следовательно, и степень выраженности синусовой аритмии, тем чаще встречаются значения  $RR_i/RR_{i+1}$  больших величин.

Так, например, для КИГ с величиной  $BP \leq 0,1$  с, 95,5% отношений синусовых интервалов ( $RR_i/RR_{i+1}$ ), имели значение меньше или равное 1,09, а при  $BP \geq 0,40$  с. – только 76,8%.

Сопоставив данные табл. 3 и табл. 4, можно определить диагностическую ценность конкретной величины отношения  $RR_{i+1}/RR_{i+1}$  (“С”), как порогового значения для дифференциального деления синусовых и предэкстрасистолических интервалов RR.

Если за пороговую величину “С” для дифференциального деления физиологического и патологического укорочения длительности i-го интервала RR принять значение  $\geq 1,25$ , то 46,7% истинно предэк-

страсистолических (табл.4) будут ложно отнесены к классу синусовых (гиподиагностика), но 5,8% (согласно данным табл.3) синусовых интервалов RR будут отнесены к предэкстрасистолическим (гипердиагностика).

В свое время Б.М. Цукерман с соавт. показали, что 83% всех синусовых интервалов при пороговом отношении  $RR_{i+1}/RR_{i+1} \geq 1,1$  принадлежат к классу синусовых [10].

Согласно нашим данным, этот процент будет больше и составит 98,89% (табл. 4). Но даже в случае нерезко-выраженной синусовой аритмии, когда вариационный размах составляет 0,21-0,30 с (табл.3), число ложного отнесения синусовых интервалов RR к классу экстрасистолических составляет 6,7%.

Эффективность использования того или иного диагностического решающего правила может быть выражена через “чувствительность”, “специфичность” и “показатель полезности” [2]. Нами были вычислены эти показатели для “случайного потока” обследованных, то есть, когда отсутствовала априорная информация о характере синусового ритма, для различных величин “С”.

Как видно из табл. 5, оптимальным пороговым значением величины отношения  $RR_i/RR_{i+1}$  может быть величина 1,18, когда обеспечиваются сравнительно высокие показатели чувствительности (94,8%) и специфичности (94,9%).

Таблица 5

**Чувствительность, специфичность и показатель полезности (ПП) диагностического признака  $RR_i/RR_{i+1}$  в распознавании предэкстрасистолических интервалов RR(к) при различной величине “С”**

“С”	$\geq 1,1$	$\geq 1,15$	$\geq 1,18$	$\geq 1,20$
чувствительность (%)	98,89	97,18	94,8	88,8
специфичность (%)	89,16	92,32	94,98	89,8
ПП	0,88	0,89	0,89	0,78

Таблица 6

**Частота появления (в %) различных величин  $RR_i/RR_{i+1}$  по группам кардиоинтервалограмм в зависимости от характера синусового ритма**

Характер синусового ритма	КИГ (n)	BP(сек)	$RR_i/RR_{i+1}$					
			$\leq 1,09$	1,1-1,14	1,15-1,17	1,18-1,19	1,2-1,24	$\geq 1,25$
ригидный	120	0,04-0,05	96,7	3,3	-	-	-	-
нормальный	220	0,06-0,2	87,1	6,2	4,8	1,4	0,5	1,4
синусовая аритмия	110	$\geq 0,21$	61,8	10,9	11,8	7,3	3,6	4,6

**Примечание:**  $RR^S$  – интервал синусового происхождения.

Дополнительно нами было исследовано, каким будет число (%) истинно-отрицательных ответов в диагностике экстрасистолических сокращений отдельно по группам “ригидного” синусового ритма, нормального синусового ритма и синусовой аритмии (табл. 6).

Из представленных данных (табл. 6) видно, что при пороговой величине  $C \geq 1,18$ , которая обеспечивает максимальную чувствительность и специфичность при “случайном потоке” обследованных, в диагностике экстрасистолических сокращений (табл. 5), в случаях “ригидного” синусового ритма в класс экстрасистол не попадает ни одно синусовое сокращение.

При нормальном синусовом ритме число ложноположительных ответов составляет 3,3%, а при синусовой аритмии значительно возрастает – 15,5%.

Используемый подход в диагностике предэкстрасистолических интервалов  $RR(K)$  может быть привлечен и к идентификации “укороченных” интервалов  $RR(K)$  между синусовыми сокращениями и “шумовым артефактом”, что позволяет провести кластеризацию синусовых и патологически “укороченных” интервалов  $RR$ . Однако при решении задачи выделения как

групповых экстрасистол, так и полных компенсаторных пауз и случаев выпадения желудочковых комплексов, как это было отмечено выше, требуется введение проверки ряда логических условий, что может рассматриваться как самостоятельная задача.

**Выводы**

1. При автоматической оценке variability ритма сердца (BPC) по кардиоинтервалограммам, имеющим экстрасистолы и “артефакты”, возможно проведение эффективной фильтрации сигнала.

2. Кластеризация синусовых и “несинусовых” интервалов  $RR$  возможна путем оценки информации, заложенной в смежных интервалах  $RR$  ( $RR_i$  и  $RR_{i+1}$ ).

3. Вторичное преобразование типа  $RR_i/RR_{i+1}$  (отношение большего к меньшему) при пороговом значении равном или большем 1,18, обеспечивает оптимальное соотношение чувствительности (94,8%) и специфичности (94,9%), при показателе полезности равном 0,89, в распознавании патологически укороченных интервалов  $RR(K)$  на фоне синусового ритма и синусовой аритмии.

**Литература**

1. Асриева А.А., Фитилева Е.Б., Бадалян Е.А., Авдеева М.А., Фитилева Л.М. Энтропия сердечного ритма – один из показателей ритмограммы – в клинической оценке больных хронической ишемической болезнью сердца. // Кардиология. 1990. - №6. – с. 98-100;
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев. “Морион”. 2000. – 319 С.;
3. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Богданов Д.В., Зарипова Г.Р. Ритмокардиографическая диагностика нарушений сердечного ритма. – В сб. Новые технологии в медицине/ Труды научно-практической конференции. Трехгорка. 1998. – с. 21-24;
4. Никитин Я.Г. Проблема мониторинга больных с нарушениями сердечного ритма и их решение при помощи портативных автономных систем – микрокардиографов. Автореф ... докт. наук. Минск. 1992. – 58 С.;
5. Овсянгер И.А. К вопросу о клинической оценке ритмической деятельности sinoаурикулярного узла в норме и патологии. – в сб.: Ритм сердца в норме и патологии. Вильнюс, 1970. – с. 162-170;
6. Панова Н.А., Бородинов В.А., Олешневич Т.Г. Возрастные особенности статистических характеристик сердечного ритма. – В сб.: Функциональные особенности сердца при физиологических нагрузках в возрастном аспекте. Ставрополь. 1975. – с. 95-102;
7. Сидоренко Г.И., Никитин Я.Г., Якубович В.М. и др. Опыт клинического применения и перспективы разработки кардиомонитора. // Кардиология. – 1987. - №5. – с. 5-8;
8. Сидоренко Г.И., Якубович В.М., Никитин Я.Т., Усачев О.И. Проблема создания портативных кардиомониторов. // Кардиология. – 1980. - №12. – с. 31-33;
9. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Рахматулов Ф.К., Морозова О.И. Избранные методы исследования в кардиологии. – 1999. – 191 С.;
10. Цукерман Б.М., Финкельштейн И.Е. Исследование закономерностей распределения интервалов R-R ЭКГ для разработки способов автоматической диагностики нарушений ритма сердца. // Кардиология. – 1987. - №7. – с. 22-25;
11. Чирейкин Л.В., Шурыгин Д.Я., Лабугин В.К. Автоматический анализ электрокардиограмм. 1977. - 248 С.;
12. Harrison D.C., Sanders W.T. Perspectives on Cardiovascular Monitoring in 1977. // Med. Instrument., 1977. 11, 5. – p. 265-303;
13. Manoli S., Wuthnow M., Schroder D.C. Real time evaluation of an electrocardiogram using a personal computer. // Proc. 9th Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care, Baltimore, Md, Nov. 10-13, 1985. – p. 50-53;
14. Stinton P., Tinker J., Vickery J.C., Yahe S.P. The scatterogram. A new method for continuous electrocardiographic monitoring. // Cardiovasc. Res. 1972, Vol. 6-№5. – p. 598-604;
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. // Circulation.-1996.-Vol.93.-P.1043-1065.

### Abstract

*Heart rate variability analysis requires the following: registered rhythm must be sinus one, regular or arrhythmic; cardiac arrhythmias should be diagnosed automatically and interpolated without disturbing RR interval dynamic row.*

*The study included 560 patients: 217 clinically healthy volunteers, 121 patients with acute myocardial infarction, and 222 individuals with chronic coronary heart disease (CHD). Basal rhythms were sinus rhythm (73,7%), or sinus arrhythmia (26,3%). Patients with atrial fibrillation, ventricular and supraventricular tachycardia, sinoatrial and AV blockade were excluded.*

*Differential diagnostics of sinus and arrhythmic RR intervals was based on searching the cut-off point, discriminating sinus or non-sinus RR intervals. Similar approach could be applied to identifying shortened intervals between sinus impulse and “noise” artifacts. This gives a chance to cluster sinus and pathologically shortened RR intervals.*

*In automatic assessment of heart rate variability, on cardiointervalograms with extrasystoles and artifacts, effective signal filtration could be performed. Clustering sinus and non-sinus RR intervals can be achieved by analyzing information on adjacent RR intervals. Secondary modification, like  $RR_i/RR_{i+1}$ , with cut-off point no less than 118, provides optimal balance of sensitivity (94,8%) and specificity (94,9%), with utility coefficient 0,89, during diagnosing pathologically shortened RR intervals in sinus rhythm or sinus arrhythmia.*

**Keywords:** *heart rate variability, cardiointervalograms, automatic diagnostics of extrasystoles, signal filtration.*

*Поступила 25/01-2004*

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ****ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАК СПОСОБ  
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ИДЕНТИЧНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА  
И ПРЕПАРАТА-ДЖЕНЕРИКА**

*Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П.*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Назначая медикаментозное лечение, практический врач проходит несколько этапов: он должен выбрать группу препаратов, которая оптимальна для данного больного, внутри группы выбрать конкретный препарат, наконец, выбрать лекарственную форму этого препарата. На заключительном этапе этого процесса врач должен остановиться на лекарстве с конкретным названием, при этом нередко ему приходится делать выбор между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком.

Как известно, под оригинальным препаратом понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, прошедшее все фазы клинических испытаний и, как правило, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, и эти копии называются дженериками.

В идеале под дженериком понимают препарат с доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом [1], однако терапевтические свойства дженериков в мире изучаются редко, поскольку существующие правила их регистрации не предусматривают обязательного проведения клинических испытаний. Соответствие дженерика оригинальному препарату доказывают, в первую очередь, на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности или биоэквивалентности.

Биоэквивалентность изучают, проводя сравнительные испытания фармакокинетики разовых доз оригинального препарата и дженерика на здоровых добровольцах. Обязательно использование рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата ( $C_{max}$ ) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация-время», так называемую AUC (area under curve).

Можно дискутировать о том, насколько биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) гарантирует эквивалентность терапевтическую. Существует ряд конкретных причин, вследствие которых могут наблюдаться определенные различия в клинической эффективности оригинального препарата и препарата-дженерика, даже если они признаны биоэквивалентными [2]. Здесь, однако, необходимо сказать о другом: в том случае, когда препараты

признаны биоэквивалентными, они на самом деле не обязательно абсолютно идентичны и с точки зрения фармакокинетики. Обусловлено это, в первую очередь, тем, что критерии биоэквивалентности весьма условны, они предполагают достаточно широкий диапазон для значений основных показателей (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время», максимальная концентрация, скорость всасывания), в который должны уложиться фармакокинетические параметры тестируемого препарата.

Критерии биоэквивалентности, принятые в России, представлены в табл. 1. Считается, что 90% значений  $C_{max}$  и AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата.

В некоторых, в том числе европейских, странах критерии биоэквивалентности еще более мягкие: для всех указанных параметров допустим доверительный интервал 70 — 143%. Понятно, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови больных (а соответственно, и в эффективности!) могут составлять около 20 — 30%. Допустим теперь, что в стране, проводящей исследование биоэквивалентности, не зарегистрирован оригинальный препарат (ситуация не слишком частая, но и не исключительная). Тогда исследование будет выполнено относительно уже разрешенного дженерика, который, в свою очередь, на максимально возможную величину может отличаться от оригинального препарата. Простой математический расчет приводит в таком случае к удручающему результату: потери в уровне препарата в организме пациента и, естественно, в эффективности могут составить около 50%! Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супергенерика») также может быть связано с серьезными проблемами — в первую очередь, с тяжестью и частотой развития нежелательных побочных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

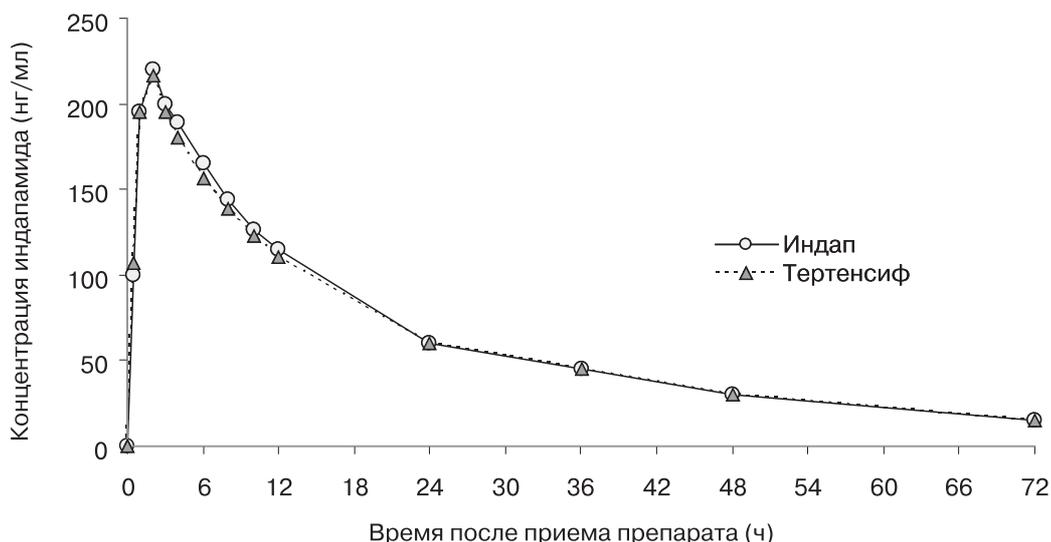
Все сказанное свидетельствует о том, что знакомство с результатами исследований по биоэквивале-

Таблица 1

Критерии биоэквивалентности для Российской Федерации

Параметр	Доверительный интервал (%)
Площадь под фармакокинетической кривой: $AUC_{\text{тест}} / AUC_{\text{референс}}$	80 – 125
Максимальная концентрация: $C_{\text{max, тест}} / C_{\text{max, референс}}$	70 – 143
Скорость всасывания: $(C_{\text{max}}/AUC)_{\text{тест}} / (C_{\text{max}}/AUC)_{\text{референс}}$	80 – 125

**Примечание:** тест – тестируемый дженерик, референс – сравниваемый препарат (как правило, оригинальный).



**Рис.** Концентрация индапамида в крови 24 здоровых добровольцев после однократного приема 5 мг оригинального препарата (тертенсиф) и 5 мг дженерика (индап).

ности является обязательным для клиницистов (конечно, при условии их осведомленности в отношении хотя бы базовых параметров фармакокинетики). Тем не менее, несмотря на то, что данные биоэквивалентности существуют практически для любого препарата-дженерика, они недоступны практически врачам. Существующие справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности конкретных дженериков, ни по их фармацевтическим свойствам. Интересно, однако, что в этих справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, побочных действиях, противопоказаниях. Источники этих различий нам не известны, однако важно, что они создают абсолютно ложное впечатление о том, что каждый из этих дженериков проходил клинические испытания.

Приведем конкретный пример исследования биоэквивалентности одного из дженериков индапамида. Последний является хорошо изученным, весьма эффективным и безопасным гипотензивным препаратом, поэтому заслуженно пользуется большой популярностью среди врачей. Наличие многочисленных дженериков создает достаточно острую конкуренцию между ними, причем для доказательства того, какой из этих дженериков лучше, далеко не всегда используют методически строгие подходы [3]. Очевидно, что сравнение разных дженериков должно начинаться именно с рассмотрения данных об их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату. Однако именно этих данных мы не видим ни в одной из публикаций, сравнивающих между собой разные дженерики индапамида.

В представляемом исследовании изучались два препарата индапамида: капсулы по 2,5 мг (Индап –

Таблица 2

Фармакокинетические параметры индапамида при приеме Индапа и Тертенсифа

Параметр	Индап (тест)	Тертенсиф (референс)	Среднее значение биодоступности	Доверительный интервал
$AUC_0$ (нг·ч/мл)	4422 ± 1293	4254 ± 1068	102 %	99 – 108 %
$C_{\text{max}}$ (нг/мл)	238 ± 48	218 ± 40	109 %	104 – 114 %
$t_{\text{max}}$ (ч)	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,7	-	-
$t_{1/2}$ (ч)	19,1 ± 8,1	20,4 ± 11,9	-	-

компании PRO. MED CS Praha) и таблетки по 2,5 мг, покрытые оболочкой, Тертенсиф (компания Servier). Последний является оригинальным препаратом индапамида, распространяемым под таким названием в Чешской республике – там, где проводилось это исследование. В России этот же препарат известен под названием Арифон.

Исследование продемонстрировало, что средние фармакокинетические профили обоих препаратов практически полностью совпали, это хорошо видно на приведенном рисунке. Значения фармакокинетических параметров тоже были очень близкими (табл. 2). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дженерик индапамида –

Индап – биоэквивалентен оригинальному препарату индапамида.

Приведенный пример наглядно иллюстрирует, насколько необходима публикация даже благоприятных результатов. Врач, назначающий тот или иной препарат, должен знать не только сам факт, что препарат разрешен к применению и, значит, чему-то биоэквивалентен, но и каков уровень этой эквивалентности, насколько грамотно и тщательно выполнено исследование.

В заключение отметим, что в условиях существующей системы регистрации лекарственных средств публикация фирмами-производителями дженериков данных по биоэквивалентности представляется нам совершенно необходимой.

### Литература

1. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении// Фарматека -2003; 3:103-104.
2. С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, В.Г.Белолипецкая. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач?// Кардиоваскулярная терапия и профилактика- 2004; 4:с.
3. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.)// Южно-Российский медицинский журнал -2004;4:с.

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### СМЕРТНОСТЬ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И У ЛИЦ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГЛЮКОЗЕ

Палфёрова Е. А.

Бутурлиновская ЦРБ, Воронежская область, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО

#### Резюме

*Проведен анализ смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) в Бутурлиновском районе Воронежской области за период с 1993 г. по 2003 г. Подтверждена высокая летальность этой категории больных. Установлено, что основные показатели смертности сопоставимы с данными литературы. Выявленная (в 2001-2003 гг.) тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в целом и от инфаркта миокарда в частности, у больных с СД 2 и НТГ, требует дальнейшего динамического наблюдения.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистая смертность.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2), признанный ВОЗ неинфекционной эпидемией нашего времени [1-3], представляет собой одну из актуальнейших проблем общественного здравоохранения. Как известно, наличие СД 2 свидетельствует о 2-4 кратном увеличении риска [4, 5] и существенном ухудшении прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно макрососудистые осложнения (ИБС, цереброваскулярные заболевания) являются главной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти этой категории больных. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) также относится к широко распространенным состояниям и ассоциируется с относительно высоким риском развития ССЗ и смертности от них [6, 7].

Проведенные исследования (UKPDS, MRFIT, HOT, HOPE, HPS и др.) и их результаты изменили подходы к лечению пациентов с диабетом 2 типа. Стали более «жесткими» новые критерии компенсации диабета (ВОЗ, 1998). Основой для лечения больных с артериальной гипертонией в настоящее время являются международные рекомендации, принятые ВОЗ/МОАГ в 1999г. Доказана эффективность гиполипидемической и дезагрегантной терапии в профилактике и лечении ССЗ. Однако сохраняется разрыв между передовыми научными представлениями и реальной практикой лечения больных. Проблема высокой кардиоваскулярной заболеваемости и летальности пациентов с СД 2 и НТГ остается не до конца решенной и находится в центре внимания исследователей.

Целью данной работы явилось ретроспективное изучение смертности от заболеваний системы кровообращения больных с СД 2 и НТГ в Бутурлиновском

районе Воронежской области за период с 1993г по 2003г включительно, так как смертность считается наиболее достоверным показателем состояния здоровья населения и позволяет косвенно судить об уровне оказания медицинской помощи и эффективности профилактических мероприятий.

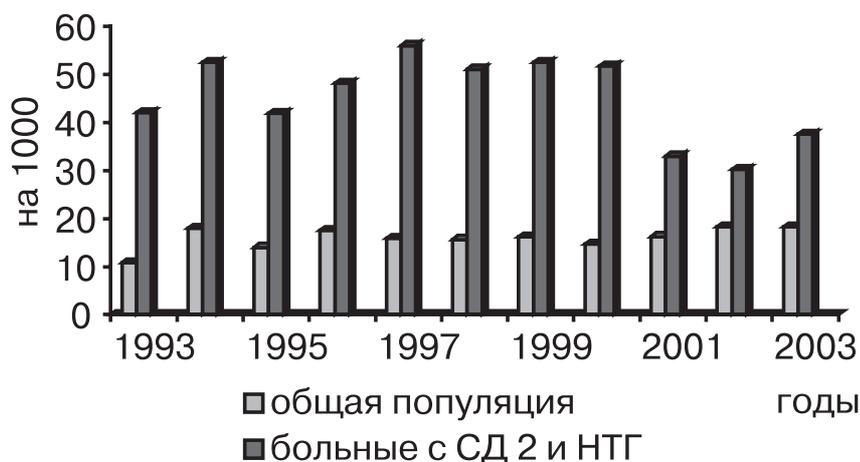
#### Материал и методы

В статье представлены результаты анализа статистических отчетов эндокринологической и терапевтической служб Бутурлиновской ЦРБ за 1993 – 2003гг., а также данные, полученные в процессе изучения карт регистрации и снятия с учета умерших в 2003г (национальный регистр сахарного диабета). Была изучена структура и динамика сердечно-сосудистой смертности в общей популяции и у больных с СД 2 и НТГ. Кроме того, произведена сравнительная оценка показателей кардиоваскулярной летальности в зависимости от пола больных, наличия дополнительных факторов риска, а также степени тяжести и длительности течения диабета или НТГ.

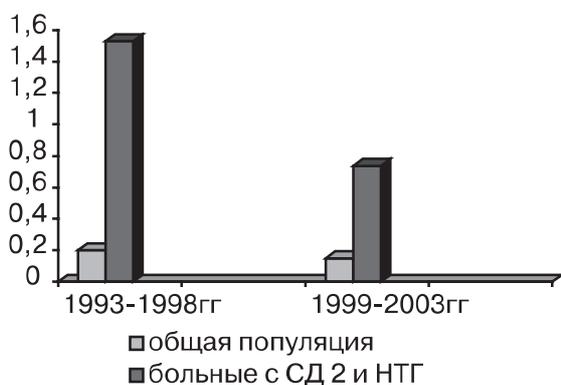
#### Результаты и обсуждение

Исследование показало, что за 11 лет распространенность СД 2 в Бутурлиновском районе увеличилась более чем в полтора раза. Это заболевание зарегистрировано у 2,6 % жителей района, а у 0,4 % — НТГ. Диабет стал выявляться на более ранних стадиях. Если до 1997 г. легкая форма составляла 15,3 % от общего числа СД 2, то к 2003 г. на ее долю приходится 43%.

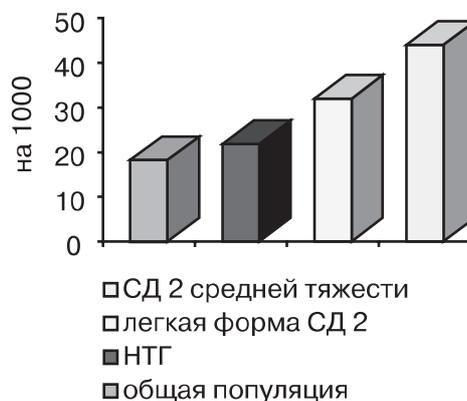
Как и во всем мире, основной причиной смертности населения района являются болезни системы кровообращения [8, 9]. В общей популяции на их долю в разные годы приходится от 52 % до 61 % всех



**Рис. 1.** Статистика смертности от болезней системы кровообращения в общей популяции Бутурлиновского района (на 1000 взрослого населения) и у больных с СД 2 и НТГ.



**Рис. 2.** Смертность от инфаркта миокарда на 1000 человек в год в общей популяции и у пациентов с СД 2 и НТГ.



**Рис. 3.** Смертность от ССЗ лиц с НТГ и СД 2 (в зависимости от степени тяжести нарушений углеводного обмена) в 2003 г.

причин смерти. У больных с СД 2 и НТГ этот коэффициент значительно выше — колеблется в пределах 82,5 — 93 % (в среднем, 84,7 %). Причем, уровень смертности от ССЗ у больных СД 2 и НТГ в несколько раз превышает популяционный (рис.1). Следует отметить, что в 2001 г наметилась тенденция к некоторому уменьшению сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 и НТГ. В 2001-2003 гг. она впервые за 11 лет стала ниже 40 случаев на 1000 больных и превышает аналогичный показатель в общей популяции не в 3-4, а в 1,5-2 раза.

Смертность пациентов с СД 2 и НТГ определяется суммарно, так как до 2001 г. умершие с НТГ в статистических отчетах отдельно не учитывались (входили в число умерших с СД 2).

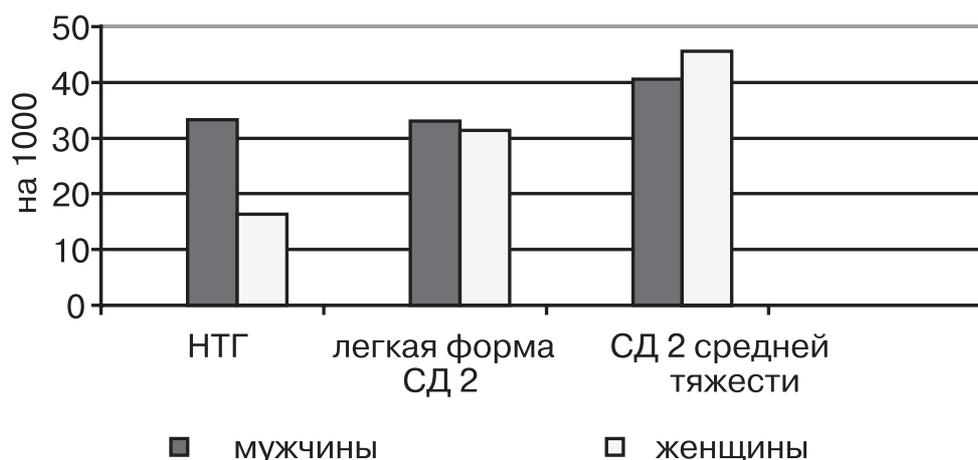
По данным мировой статистики, 75% сердечно-сосудистой смертности у больных диабетом 2 типа связаны с заболеванием сердца, а 25% — с инсультом [10]. В Бутурлиновском районе на долю хронических форм ИБС приходится, в среднем, 65-70 % случаев

кардиоваскулярной летальности, ОИМ — 2-6 %, ОНМК — 25-35%.

Проведенное исследование позволило сравнить показатели смертности от инфаркта миокарда и инсульта у больных с СД 2 и НТГ с аналогичными показателями смертности в общей популяции. Было подтверждено, что наличие диабета в несколько раз увеличивает летальность при этих заболеваниях.

Обращает на себя внимание и требует дальнейшего динамического наблюдения тот факт, что за последние 5 лет — с 1999 г. по 2003 г. включительно — у лиц с СД 2 и НТГ уровень смертности от ОИМ снизился вдвое и составил 0,73 на 1000 больных в год (рис. 2).

В общем числе умерших от инфаркта миокарда больные с СД 2 и НТГ до 1999 г. составляли, в среднем, 15,9 %, за последующие 5 лет их доля уменьшилась до 11,7 %. Незначительно снизилась смертность от инфаркта миокарда и в общей популяции — с 0,2/1000 до 0,15/1000 в год. Можно предположить,



**Рис. 4.** Сердечно-сосудистая смертность в 2003 г. в зависимости от пола умерших и степени тяжести нарушений углеводного обмена.

что в повышении выживаемости таких больных определенную роль сыграло, кроме значительного прогресса в лечении острых коронарных состояний, выявление диабета на ранних этапах и реализация мероприятий, предусмотренных целевыми программами «Сахарный диабет» и «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». И все же летальность от ОИМ у больных СД 2 и НТГ по-прежнему остается высокой и превышает аналогичный показатель в общей популяции почти в 5 раз.

Что касается летальности при инсультах, у больных с СД 2 и НТГ (как и в общей популяции) она держится на стабильно высоком уровне, хотя и отмечается некоторое снижение — с 17,7 на 1000 человек в год в 1993-1998 гг. до 17,2 /1000 в год в 1999-2003 гг., и превышает средние значения в популяции в 2,6 раза. В течение 11 лет больные с СД 2 и НТГ составляли примерно 6,2 % от общего числа умерших от ОИМ.

При сравнительной оценке данных об уровне сердечно-сосудистой смертности пациентов с СД 2 и НТГ, умерших в 2003 г., было установлено, что уровень смертности от ССЗ увеличивается прямо пропорционально степени тяжести нарушений углеводного обмена при диабете (рис. 3).

Независимо от степени выраженности нарушений

углеводного обмена, более 70% умерших страдали при жизни ожирением и артериальной гипертензией, почти половина — стенокардией; 12,5% с СД 2 имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и/или инсульт.

Как известно, наличие диабета повышает риск развития ИБС у мужчин на 66%, а у женщин на 20,3% [4]. На диаграмме (рис. 4) представлены данные об уровне сердечно-сосудистой смертности больных с СД 2 и НТГ в зависимости от степени тяжести нарушений углеводного обмена и пола умерших в Бутурлиновском районе за 2003 г. По мере прогрессирования диабета, кардиоваскулярная летальность возрастает в большей степени у женщин.

Таким образом, в результате исследования установлено, что основные показатели сердечно-сосудистой смертности больных с СД 2 и НТГ в Бутурлиновском районе сопоставимы с данными литературы. Выявленная в 2001-2003 гг. тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и от инфаркта миокарда в частности, у больных СД 2 и НТГ может свидетельствовать об эффективности проводимых в районе лечебно-профилактических мероприятий, однако требует дальнейшего динамического наблюдения.

#### Литература

1. Zimmet P. Challenges in diabetes epidemiology — from West to the Rest//Diabetes Care. 1992; 15: 232-252.
2. McCarty D, Zimmet P. Diabetes 1994 to 2010: Global Estimates and Projections. Melbourne, Australia: International Diabetes Institute; 1994.
3. Amos A, McCarty D, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010//Diabetic Med. 1997; 14 (suppl 5): S1-85.
4. Barret-Connor E, Cohn B, Wingard DL, Ekelstein S. Why is diabetes mellitus a stronger risk factors for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study//JAMA. 1991; 265: 627-631.
5. Laasko M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes// Diabetes. Rev. 1997; 5: 294-315.
6. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarachi et al. Impaired glucose tolerance is a risk factors for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study// Diabetes. Care. 1999; 22: 920-924.
7. Perry RC, Baron AD. Impaired glucose tolerance. Why is not a disease? //Diabetes Care. 1999; 22: 883-885.
8. Murray CJL, Lopes AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Diseases Study// Lancet 1997; 349: 1269-1276.
9. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 году // Здравоохранение Российской Федерации - 2002; 1: 3-9, 2: 9-11, 41.
10. Amos A, McCarty D, Zimmet P.// Diabetic Med. 1997; 14 (suppl 5): S123-127.

**Abstract**

*The peculiarities of cardiovascular mortality of patients with type 2 diabetes mellitus and people with impaired glucose tolerance have been studied in Buturlinovka region of Voronezh district between 1993 and 2003. The high cardiovascular death rate of the patients of that category has been confirmed. It has been found that the general mortality rate is comparable with the literary findings. The detected in 2001 – 2003 tendency to the decrease in cardiovascular mortality of the patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance and mortality from infarcted myocardium requires the further dynamic observation.*

**Keywords:** diabetes, type 2; impaired glucose tolerance; cardiovascular mortality.

*Поступила 24/07-2004*

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС, ПСОРИАЗОМ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ

Егоренкова Л.В., Баранов А.П., Бузин А.Г., Корсунская И.М.\*

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; Российский Государственный медицинский университет МЗ и СР РФ\*

Взаимосвязь таких базисных патофизиологических процессов, как воспаление и атеросклероз, является предметом научных исследований последних лет. В настоящее время накоплено большое число экспериментальных и клинических доказательств, подтверждающих важную роль воспалительного процесса в патогенезе атеросклероза и его осложнений [1-5]. Хронический воспалительный ответ в сосудистой стенке вызывает формирование повреждения, которое сужает просвет артерии и способствует развитию в них атеросклеротических изменений [2].

Для лучшего понимания взаимосвязи атеросклероза и воспаления, Титов В. Н. предложил рассматривать атеросклероз не как нозологическую форму заболевания, а как синдром, имеющий единые с воспалением механизмы патогенеза. С этих позиций автор продемонстрировал единство воспаления и атеросклероза [6].

Ключевую роль в обоих патологических процессах играют клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные, гладкомышечные, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и, в меньшей степени, Т- и В-лимфоциты. В обоих случаях адгезию моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия активируют одни и те же белки клеточных взаимодействий: интегрин на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е-селектин на мембране эндотелия и Р-селектин тромбоцитов. При обоих синдромах происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами. Как при воспалении, так и при атеросклерозе активированные нейтрофилы в реакции «респираторного взрыва» усиливают образование супероксидантов и активируют перекисное окисление белков и липидов, причем одновременно с белками перекисному окислению подвергаются поли-ЖК кислоты в составе поли-ЭХ ЛПНП.

Кроме того, при обоих синдромах гибель функциональных фагоцитов путем некроза приводит к активации синтеза клетками хемиаттрактантов и секреции интерлейкинов. И при воспалении, и при атеросклерозе в ответ на секрецию клетками рыхлой соединительной ткани интерлейкина-6, гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы (С-реактивного протеина (CRP), сывороточного амилоида А (САА), гаптоглобина, альфа-1 ингибитора протеиназа, липопротеида и фибриногена). Также Титов В.Н.

обращает внимание на клиническое сходство данных синдромов, включающее продолжительное течение процессов с чередованием периодов обострения и ремиссии.

Синдром воспаления, согласно современным представлениям, лежит в основе патогенеза псориаза. Псориаз представляет собой генетически детерминированное иммунологическое воспалительное заболевание, характеризующееся патологической гиперпролиферацией и дифференциацией кератиноцитов, внутриэпидермальной аккумуляцией нейтрофильных гранулоцитов и дермальным воспалительным инфильтратом, состоящим, главным образом, из Т-клеток [7, 8]. Участие Т-клеток в развитии псориаза многие авторы рассматривают как проявление воспалительного процесса [9, 10, 7, 8]. Инфильтрация Т-клеток представляется предшественником гиперпролиферации кератиноцитов [7]. Активированные Т-лимфоциты секретируют цитокины и хемокины 2003 [11]. Эти молекулы выполняют ключевую роль в реализации механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток, в процессах регуляции, пролиферации, дифференцировки и миграции соматических клеток. Цитокины секретируют медиаторы, способные увеличивать репликацию кератиноцитов [11]. Репликация кератиноцитов способствует их пролиферации и приводит к неполной дифференциации [8]. На кератиноцитах наблюдается выработка рецепторов, которые повышают их чувствительность к стимуляции, а также запускают продукцию цитокинов. Все эти факторы способствуют поддержанию воспаления [8].

В процессе воспаления, как при атеросклерозе, так и при псориазе, принимают участие цитокины — молекулы, являющиеся посредниками межклеточных взаимодействий. Одним из ключевых цитокинов в патогенезе обоих заболеваний является ИЛ-6. Значение ИЛ-6 в развитии атеросклероза и его осложнений широко освещается в литературе последних десятилетий. Так, Buechler С. [12], сообщает о положительной корреляции уровней липопротеинов крови и этого провоспалительного цитокина. Результаты исследования Glowinska В. [4], проводимые у детей и подростков с факторами риска развития атеросклероза (ожирение, гипертензия, диабет), показали, что повышенный уровень ИЛ-6 у детей с наличием одного или нескольких

факторов риска атеросклероза может представлять собой имеющийся в организме воспалительный процесс, относящийся к ранней стадии атеросклероза. В исследовании Hillis G.S. [13], оценивающим раннюю прогностическую ценность провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с загрудинной болью, характерной для ИБС, среди обследованных пациентов наиболее высокие уровни IL-6 были ассоциированы с высоким риском серьезных сердечно-сосудистых событий в течение трех последующих месяцев. Многие авторы отмечают повышение концентрации IL-6 в крови по мере нарастания тяжести течения заболеваний сердца [14, 15]). Более того, провоспалительный цитокин IL-6, как подтверждает ряд исследований, является маркером высокого риска смерти от инфаркта миокарда [16]. Таким образом, плазменная концентрация IL-6 у пациентов с ИБС может давать важную информацию о риске развития осложнений заболевания; ориентируясь на этот показатель, можно судить о краткосрочном и долгосрочном прогнозе ИБС.

Роль IL-6 в патогенезе псориаза, а также псориатического артрита, отмечают многие современные исследователи, обращая внимание на увеличение экспрессии этого провоспалительного цитокина по мере нарастания тяжести псориатического поражения [17-19]). Так, результаты, полученные Sparado A. et al. [18], в ходе исследования уровней IL-6 и IL-2 у больных псориатическим артритом, выявили высокий уровень экспрессии этих цитокинов у больных этим заболеванием, а также корреляцию уровня IL-6 с количеством пораженных суставов и индекса тяжести заболевания (PASI), что подтверждают данные Yasumoto S., об увеличении сывороточного уровня IL-6 параллельно нарастанию тяжести заболевания [19].

Провоспалительный цитокин IL-2, продуцируемый Т-лимфоцитами, играет важную роль в патогенетических механизмах развития описываемых синдромов. Данные некоторых авторов указывают на прямое участие IL-2 в провоцирующем механизме развития острого коронарного синдрома [20]. Увеличение концентрации растворимых рецепторов IL-2 в крови является независимым прогностическим фактором агрессивного клинического течения дилатационной кардиомиопатии.

Работы, посвященные изучению роли IL-2 в развитии псориаза, представляют системную аппликацию Т-клеточного фактора роста IL-2 триггером псориатического воспаления и указывают на ключевую роль этого цитокина в инициации и поддержании повреждения при псориазе [21]. Высокий уровень продукции IL-2, являющегося митогенным по отношению к кератиноцитам, подтверждается многими исследователями [3, 15, 17].

Среди цитокинов, играющих важную роль в патогенезе псориаза и атеросклероза, одно из центральных

мест занимает интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Интерферон- $\gamma$  — один из трех типов интерферона человека, обладающий наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами, и в меньшей степени — противовирусной активностью; он способен повышать поверхностную экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах [11] и является митогенным по отношению к кератиноцитам. Как полагает Voorhees J.J. [21], высвобождение IFN- $\gamma$  из псориатических Т-клеток является основным фактором, запускающим и поддерживающим повреждение при псориазе. Многие авторы однозначно указывают на значительное повышение сывороточной концентрации интерферонов, в частности, при псориазе, и корреляции его уровня с тяжестью заболевания [22]. Более того, как указывают многие современные литературные источники, интерферон- $\gamma$  уменьшает синтез коллагена гладкомышечными клетками и активирует макрофаги, разрушающие коллаген и эластин, стимулирует систему свертывания крови и нарушает продукцию оксида азота клетками эндотелия [2]. Эти свойства IFN- $\gamma$ , как считают Adler A. et al., подтверждают ключевое значение интерферона- $\gamma$  в развитии коронарной болезни сердца (в частности — нестабильной стенокардии).

Среди цитокинов, имеющих значение в инициации патологического процесса при псориазе [23-26] и в патогенезе атеросклероза [1, 4, 5] современными исследователями отводится немалая роль фактору некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [27].

Фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) человека относится к группе цитокинов и является, в основном, эндогенным медиатором воспалительной реакции организма. TNF- $\alpha$  оказывает множественное действие на разные типы клеток, благодаря модуляции экспрессии генов ростковых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и острофазовых белков, участвует в воспалении и апоптозе [25]. В настоящее время считается признанным ключевое значение TNF- $\alpha$  в инициации воспаления и развитии иммунных реакций.

Многие авторы считают TNF- $\alpha$  ключевым цитокином иммунных механизмов, лежащих в основе псориатического повреждения [23]. TNF- $\alpha$  усиливает продукцию провоспалительных молекул, в частности, IL-1, IL-6, IL-8, NF- $\kappa$ B, вазоактивного интестинального пептида и молекул адгезии — таких, как интерцеллюлярные адгезивные молекулы-1, Р-селектин, Е-селектин, увеличивает экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах, типичных для псориатического повреждения и усиливает продукцию кератиноцитами IL-6, который, в свою очередь, еще более увеличивает пролиферацию кератиноцитов, и IL-8, который содействует аккумуляции гранулоцитов [11]. Усиление секреции TNF- $\alpha$  при псориазе демонстрируется многими исследователями. Так, Chodorowska G. с соавт., выявили зна-

чительное повышение плазматического уровня TNF- $\alpha$  в активной фазе заболевания и значительное его снижение в фазу ремиссии [24].

Подобно другим цитокинам, количественное содержание TNF- $\alpha$  в сосудистом русле существенно зависит от особенностей развития патологического процесса. Увеличение сывороточного уровня TNF- $\alpha$  у больных атеросклерозом на начальных этапах развития заболевания с прогрессирующим нарастанием его уровня по мере утяжеления процесса доказывают результаты многочисленных исследований. Так, результаты исследования Glowinska В. подтверждают наличие воспалительного процесса в организме детей и подростков, имеющих факторы риска атеросклероза (ожирение, гипертензия, диабет) [4]. Таким образом, концентрация TNF- $\alpha$  в крови положительно коррелирует с уровнем IL-6, а также с индексом массы тела человека и его артериальным давлением, что позволяет рассматривать TNF- $\alpha$  как важный предиктор риска развития атеросклероза и его осложнений на ранних этапах развития заболевания. При изучении влияния различных видов гиперлипидемии, как важного фактора в патогенезе атеросклероза на уровень TNF- $\alpha$  у пациентов со стабильной стенокардией, у всех пациентов отмечалась негативная корреляция TNF- $\alpha$  с ХС ЛПВП ( $p < 0,001$ ), и позитивная корреляция с уровнем ТГ крови ( $p < 0,001$ ) [5]. Также для всех больных ИБС был характерен высокий уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми. Эти данные подтверждают непосредственное участие провоспалительных цитокинов, наряду с липидами крови, в развитии атеросклероза. Волков В.И., Condraas V.M. также представляют сходные данные и отмечают значительное повышение уровня общего ХС и ХС ЛПНП и снижение уровня ЛПВП по мере нарастания концентрации TNF- $\alpha$  в крови [1, 27]. Исходя из вышеуказанных данных, можно сделать вывод о том, что атерогенный липидный профиль благоприятствует воспалительному процессу у пациентов с ИБС. Как мы отмечали ранее, подобно IL-6, сывороточный уровень TNF- $\alpha$  нарастает с утяжелением патологического процесса.

Среди других цитокинов, участвующих в развитии воспалительной реакции при атеросклерозе и псориазе современные авторы выделяют IL-18, IL-1, IL-8 и IL-10 [5, 14, 17, 22].

Таким образом, анализ значительного объема научной литературы последних лет приводит к выводу, что большинство исследователей получают сходные данные о повышении уровня основных провоспалительных цитокинов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также повышение различных классов TNF у пациентов с псориазической болезнью. Вместе с тем, состояние системы цитокинового ответа у пациентов с комбинацией атеросклеротического поражения

сердечно-сосудистой системы и распространенного псориаза еще недостаточно изучено.

Цель которого явилось выявление особенностей цитокинового ответа у пациентов с дислипидемиями, с ИБС и псориазом.

В исследование отбирали лиц мужского пола с верифицированными диагнозами псориаза и/или ИБС и нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия). Всего в исследование было включено 75 пациентов дерматологического отделения ГКБ №14 им. В.Г. Короленко и кардиологического отделения МСЧ №47. Из них: в первую группу вошли 15 пациентов – с ишемической болезнью сердца, во второй группе было 15 пациентов с различными формами псориаза и третью группу составили 45 пациентов, страдающих ИБС и псориазом. Средний возраст пациентов составил, соответственно: в первой группе (ИБС) –  $65,0 \pm 2,2$  лет, во второй группе (псориаз) –  $60,2 \pm 1,5$  лет, и в третьей группе (сочетание псориаза и ИБС) –  $63,0 \pm 2,4$  года. Длительность анамнеза заболевания составила: в первой группе –  $9,6 \pm 1,5$  лет, во второй группе –  $16,3 \pm 3,2$  лет, и в третьей группе –  $10,7 \pm 1,2$  года и  $18,8 \pm 2,4$  года, соответственно, для ИБС и псориаза.

Верификацию диагноза псориаза проводили анамнестически, клинически и с применением скарификационного теста. Диагноз ИБС верифицировали анамнестически, клинически и с помощью стресс-эхокардиографии по стандартному протоколу на аппарате производства GE Medical Systems, США.

Кровь для определения биохимических показателей и содержания цитокинов забиралась утром натощак и обрабатывалась в соответствии с требуемым протоколом. Биохимические исследования выполнялись на калиброванном автоматическом анализаторе производства Cobas Mira (Япония) в биохимической лаборатории МСЧ № 47 (Госпиталь Главмосстроя).

Определение уровня интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и уровня  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -IF) проводили с использованием твердофазного варианта иммуноферментного анализа ELISA на калиброванной тест-системе производства “Immunotech”, Франция, в лаборатории иммунохимии Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского.

Результаты определения основных показателей липидного обмена у обследованных пациентов приведены в табл. 1, из которой следует, что существенных различий по основным показателям липидного обмена между выделенными группами не было. Пациенты всех групп имели сходные повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов.

Полученные результаты исследования уровней основных провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6,

Таблица 1

Основные показатели липидного обмена у пациентов 3 групп

Показатель	Группа 1 (ИБС)	Группа 2 (псориаз)	Группа 3 (псориаз и ИБС)
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±0,41	4,4±0,30	5,1±0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,61±0,17	1,64±0,14	1,6±0,12

TNF-α и γ-IF) в группах обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Анализ уровней основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, TNF-α и γ-IF) у пациентов, страдающих ИБС (группа 1), дал следующие результаты. Уровень ИЛ-2 составил 66,04±3,85 пг/мл (при референтном интервале 30,0-60,0 пг/мл, p<0,05). Для ИЛ-6 средний уровень был 5,38±0,83 пг/мл (референтные значения 1,20-3,7 пг/мл, p<0,05). Среднее значение TNF-α составило 12,89±1,43 пг/мл (при референтных значениях 6,9-9,7 пг/мл, p<0,05). Уровень γ-IF у обследованных составил 29,56±2,08 пг/мл (референтный интервал – 18,1-31,2 пг/мл).

Результаты исследования основных провоспалительных цитокинов у пациентов группы 2, страдающих псориазом: уровень ИЛ-2 составил 71,14±1,95 пг/мл (при референтном интервале 30,0-60,0 пг/мл, p<0,05). Для ИЛ-6 средний уровень был 5,75±0,43 пг/мл (референтные значения – 1,20-3,7 пг/мл, p<0,05). Среднее значение TNF-α составило 11,08±0,53 пг/мл (при референтных значениях 6,9-9,7 пг/мл, p<0,05). Уровень γ-IF у обследованных составил 34,91±1,42 пг/мл (референтный интервал – 18,1-31,2 пг/мл).

Анализ уровней цитокинов у 45 пациентов, страдающих ИБС и псориазом, дал следующие результаты. Уровень ИЛ-2 составил 70,47±2,64 пг/мл (при референтном интервале 30,0-60,0 пг/мл, p<0,05). Для ИЛ-6 средний уровень был 5,85±0,34 пг/мл (референтные значения – 1,20-3,7 пг/мл, p<0,05). Среднее значение TNF-α составило 10,64±0,21 пг/мл (при референтных значениях 6,9-9,7 пг/мл, p<0,05). Уровень γ-IF у обследованных составил 37,98±0,97 пг/мл (референтный интервал 18,1-31,2 пг/мл, p<0,05).

Как следует из представленных данных, пациенты, всех групп имели статистически достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с референтными значениями, за исключением γ-IF в группе пациентов с ИБС. Существенных различий

между группами по показателям интерлейкинов и фактора некроза опухоли не выявлено. Следует отметить тенденцию к значительному росту уровня γ-интерферона у пациентов с псориазом – так, в группе 2 и группе 3 он значительно превышал референтные значения и был достоверно выше среднего значения в группе пациентов с ИБС (группа 1), находящегося в пределах границ референтного интервала.

Таким образом, можно констатировать, что у больных ИБС и псориазом, имеет место активация системы цитокинов по воспалительному типу, что манифестирует подъемом сывороточных провоспалительных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-6, TNF-α и иллюстрирует литературные данные об имеющем место воспалительном процессе, протекающем как на уровне сосудистой стенки – в случае ИБС – и в дерме и эпидермисе – в случае псориаза.

Значительно большие уровни γ-интерферона в сыворотке пациентов с псориазом и сочетанием псориаза и ИБС, по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС, свидетельствует о вовлечении в провоспалительный ответ модифицированных Т-клеток, синтезирующих γ-IF, потенцирующего повреждающее действие клеток, участвующих в воспалительном процессе.

Приведенные данные свидетельствуют об однонаправленных сдвигах, возникающих в системе цитокинов при наличии атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой стенки и псориазической болезни. Эти сдвиги отражают сходство – патогенетических механизмов поражения сосудистой стенки при ишемической болезни сердца и кожи – при псориазе. Таким образом, как литературные данные, так и полученные нами собственные результаты приводят к выводу о необходимости разработки и оценки объединенных патогенетических подходов к ведению больных, как с изолированными ИБС и псориазом, так и при сочетании этих двух заболеваний.

Таблица 2

Результаты исследования уровня цитокинов

Показатель	Группа 1 (ИБС)	Группа 2 (псориаз)	Группа 3 (псориаз и ИБС)
Интерлейкин-2, пг/мл	66,04±3,85	71,14±1,95	70,47±2,64
Интерлейкин-6, пг/мл	5,38±0,83	5,75±0,43	5,85±0,34
Фактор некроза опухоли α, пг/мл	12,89±1,43	11,08±0,53	10,64±0,21
γ-интерферон, пг/мл	29,56±2,08	34,91±1,42*	37,98±0,97*

**Примечание:** \* – различия с группой 1 достоверны (p<0,05).

### Литература

1. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца// Кардиология — 2002; 42(9): 12-6.
2. Adler A, George J, Keren G. The role of cytokines secreted by T cells in the pathogenesis of angina pectoris [Article in Hebrew]// Harefu. 2003 Sep; 142(8-9): 612-5; 645.
3. Auer J, Weber T, Berent R et al. Genetic polymorphisms in cytokine and adhesion molecule genes in coronary artery disease // Am. J. Pharmacogenomics. 2003;3(5): 317-28.
4. Glovinska B., Urban M. Selected cytokines ( IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes// [Article in Polish] Wiad. Lek., 2003; (56) (3-4): 109-16.
5. Misia-Stek K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T. et al. Hyperlipidaemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease//Acta. Cardiol. 2003 Feb; 58(1): 9-15.
6. Титов В.Н., Лисицин Д.М., Творогова М.Г., Корреляция гиперхолестеринемии и содержание в крови двойных связей полиеновых жирных кислот//Клин. Лаб. Диагн. 1999. 9: 28.
7. Kastelan M, Prpic Massari L, Paris A, Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis// Acta. Dermatovenerol. Croat. 2004 Mar; 12(1): 26-9.
8. Ortiz-Urda S, Rappersberger K. New immunosuppressive agents for treating psoriasis// Hantartz., 2003 Mar; 54(3): 360-6. Epub. 2003 Feb 18.
9. Assadulah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy — review of a new approach//Pharmacol. Rev. 2003 Jun; 55(2): 241-69.
10. Gudjohnsson J E, Johnston A, Sigmundsdottir H, et al. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis//Clin. Exp. Immunol. 2004 Jan; 135(1): 1-8.
11. Prinz J.C. The role of T-cells in psoriasis// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2003 May;17(3): 257-70.
12. Buechler C, Vllrich H, Aslanidis C et al. Lipoprotein (a) down-regulates lysosomal acid lipase and induces interleukine-6 in human blood monocytes//Biochim. Biophys. Acta. 2003Sep 23; 1642(1-2): 25-31.
13. Hillis G S, Terregino C A, Toggart P et al. Inflammatory cytokines provide limited early prognostic information in emergency department patients with suspected myocardial ischemia//Ann. Emerg. Med. 2003 Sep; 42(3): 337-42.
14. Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al. Concentrations of interleukins, interferon and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris// Am. J. Cardiol. 2003 Jan 15;91(2): 133-6.
15. Marchiniak A, Gerblinski I, Stefanski R et al. Predictive value of plasma interleukine-1, interleukine-6, interleukine-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction// J. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003 Jan; 109(1): 15-22.
16. Luc G, Bard J M, Juhan-Vague I et al. C-reactive protein, interleukine-6, and fibrogenes as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003 Jul 1: 23(7): 1255-61. Epub. 2003 May 29.
17. Assadulah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy — review of a new approach// Pharmacol. Rev. 2003 Jun; 55(2): 241-69.
18. Sparado A, Taccari E, Ricciari V et al. Interleukine-6 and soluble interleukine-2-receptor in psoriatic arthritis: correlation with clinical and laboratory parameters// Clin. Exp. Rheumatol. 1996 Jul-Aug; 14(4): 413-6.
19. Yasumoto S, Imayama S, Hori Y. Increased serum level of interleukine-6 in patients with psoriatic arthritis and thrombocytosis// J. Dermatol. 1995 Oct; 22(10): 718-22.
20. Tokac M. Ozeren A, Aktan M et al. The role of inflammation markers in triggering acute coronary events// Heart Vessels. 2003 Sep; 18(4): 171-6.
21. Voorhees J.J. Immunopathogenesis of psoriasis// Dermatology at the millennium. 2000: p. 481-482..
22. Jacob S. E., Nassiri M, Kerdel F. A. et al. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 strum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity// Mediators Inflammat. 2003 Oct; 12(5): 309-13.
23. Баринов Э.Ф., Романенко В.Н., Баринова М.Э. Роль тромбоцитарных факторов в регуляции псориагической воспалительной реакции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002 №5 с 70-74.
24. Chodorovska G, Wojnowska D, Juskiewicz-borowiec M. C-reactive protein and alfa2-macroglobulin plasma activity in medium severe and severe psoriasis// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2004 Mar; 18(2): 180-3.
25. Victor F C, Gottlieb A B. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis//J. Drugs Dermatol. 2002 Dec; 1(3): 264-75.
26. Krueger G, Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis//Arch. Dermatol. 2004 Feb; 140(2): 218-25.
27. Condraas Vm, Bosmans JM, Schuerwegh A. et al. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients. Differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy // Eur. heart. J. 2003 Dec; 24(24): 2221-6.

Поступила 15/07-2004

## МАГНИТОЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Некоркина О.А.

Государственная медицинская академия, Ярославль

Совершенствование методов лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) является одной из актуальных проблем кардиологии в связи с непрерывным ростом заболеваемости, высокими показателями инвалидизации и смертности у данной категории больных.

Современное медикаментозное лечение способно благоприятно влиять на выживаемость определенных групп больных с коронарной патологией и улучшать качество их жизни, но развитие рефрактерности к антиангинальным и антиаритмическим препаратам, а также их побочные эффекты, заставляют специалистов разрабатывать новые методы лечения больных ИБС [1, 13].

Кардиологическая практика последних лет показала перспективность применения в этом направлении магнитолазерной терапии (МЛТ).

Некоторые авторы предлагают использовать низкоэнергетическое лазерное излучение, обладающее такими свойствами, как когерентность, монохроматичность, поляризованность и направленность, что позволяет создать большую концентрацию энергии. Лазерное излучение усиливает основные биоэнергетические процессы, в том числе — окислительное фосфорилирование, увеличивает активность ферментов, в результате чего активизируются окислительно-восстановительные процессы и в тканях возрастает содержание аденозинтрифосфорной кислоты [20].

Авторы ряда публикаций рассматривают воздействие лазерного излучения на биообъект в рамках теории адаптации [7]. Они представляют схему эволюции формирования долговременной адаптации организма под влиянием курса лазерного облучения (ЛО), причем рост активности симпатикоадреналовой системы и повышение концентрации кортизола в крови у больных ИБС непосредственно после ЛО являются достаточно убедительным свидетельством стресс-реакции в ответ на воздействие низкоинтенсивного когерентного света [7].

Ишемическая болезнь сердца сопровождается нарушением клеточного метаболизма кардиомиоцитов. Отклонения в процессах энергопродукции, электролитный дисбаланс, нарушения окислительно-восстановительных, ферментативных и других реакций нередко являются определяющими для прогноза заболевания. Внутриклеточные физиологические сдвиги обусловлены поражением биологических мембран; именно эти биологические структуры в значительной мере определяют функции клетки. Коррекция струк-

турной организации биологических мембран может оказать позитивное влияние на функциональный статус клеток. С этой целью используются мембраностабилизирующие свойства низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [8].

Большинство авторов высказывают предположение о том, что оптическое возбуждение сопровождается активизацией процессов перекисного окисления липидов с продукцией синглетного кислорода. Свободнорадикальное окисление, являющееся общим звеном стрессорного действия, оказывает мощное деструктивное влияние на биомембраны [4, 7, 10].

Обнаруженные на субклеточном уровне изменения представляют собой проявление так называемой биохимической адаптации. Эти изменения характеризуются увеличением жидкостности мембраны, ростом активности встроенных в нее ферментов, оптимизацией электролитного обмена, окислительного фосфорилирования, энергоинформационных и других жизненно важных процессов, обеспечивающих полноценную адаптацию организма.

Позитивные физико-химические изменения мембраны сопровождаются повышением осмотической резистентности и деформируемости эритроцитов, препятствуя адгезии тромбоцитов, агрегации эритроцитов, способствуя улучшению микроциркуляции и более полной утилизации кислорода тканями.

Положительное влияние на микроциркуляцию подтверждают данные конъюнктивальной биомикроскопии. Лазеротерапия способствует нормализации соотношения артериоловеноулярных калибров, что наглядно демонстрирует максимальное снижение данного показателя на 74%. Ликвидация спастико-атонических состояний на уровне пре- и посткапилляров сопровождается оптимизацией перфузионного давления в микрососудистом русле, обеспечивая необходимую в каждой конкретной ситуации объемную скорость капиллярного кровотока. Это, в свою очередь, предупреждает внутрисосудистую агрегацию форменных элементов крови, в частности, появление, так называемого, сладж-синдрома, что подтверждается снижением индекса агрегации эритроцитов у больных через 1 месяц после курса лазерного облучения с 2, 18 до 0, 80 балла. Обнаруженные сдвиги в микроциркуляции создают условия для раскрытия ранее не функционировавших капилляров и оптимального времени прохождения крови через них. Под влиянием лазеротерапии происходит увеличение плотности капилляров бульбарной конъюнктивы. Есть основания полагать, что

кроме фоторелаксирующего действия на микрососуды, ЛО стимулирует новообразование капилляров и коллатералей [1, 5].

Структурно-функциональная стабилизация биомембраны характеризуется также ростом АТ-фазной активности, которая, в свою очередь, приводит к оптимизации электролитного баланса кардиомиоцитов, и, в частности, ограничивает поступление кальция в клетку. Это оказывает протекторное действие на миокард при его ишемии [8]. Изменения в структурно-функциональной организации биомембраны определяют особенности функционирования клеток и органов, состоящих из них. Имеется подтверждение в наличии тесных корреляционных связей между параметрами структурной реорганизации липидного бислоя мембраны эритроцита и изменениями показателей сердечной деятельности при выполнении холодной пробы, как у больных ИБС, так и у здоровых [4]. Стабилизация липидного бислоя клеточной мембраны под влиянием НИЛИ сопровождается оптимизацией биохимических процессов в кардиомиоцитах и улучшением показателей кардиогемодинамики у больных ИБС.

Под влиянием лазеротерапии улучшается функциональное состояние системы гемостаза и реологические свойства крови, что выражается в уменьшении скорости образования тромбина, тромбопластина и скорости образования фибриновых нитей, удлинении времени общей свертываемости крови, уменьшении максимальных тромбоцитарных констант тромбоэластограммы и концентрации фибриногена, повышении уровня физиологической активности крови, уменьшении агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов [12].

Конечный результат ЛО проявляется ответной реакцией всего организма в целом. В результате понижения рецепторной чувствительности, уменьшения интерстициального отека и напряжения тканей отмечается обезболивающее действие. Уменьшение длительности фаз воспаления и отека тканей дает противовоспалительный и противоотечный эффект. Повышение скорости кровотока, увеличение количества коллатералей улучшают регионарное кровообращение, что, вместе с ускорением метаболических реакций и усилением митотической активности клеток, способствует процессу физиологической и репаративной регенерации.

Увеличение толерантности к физической нагрузке на фоне лазеротерапии обеспечивается гемодинамическими сдвигами, напоминающими таковые при приеме обзидана. Вместе с тем, ЛО, обладая выраженной клинической эффективностью, лишено нежелательных свойств  $\beta$ -адреноблокаторов: негативного влияния на хроно- и инотропную функцию миокарда, углеводный и липидный обмены, бронхиальную проходимость [9].

Исследования подтверждают факт высокой клинической эффективности низкоинтенсивного инфракрасного ЛО у больных стенокардией напряжения. Антиангинальный эффект проявляется через 1 месяц после окончания десятидневного курса инфракрасного ЛО. Он наблюдается у 80-82% больных и сохраняется у 62, 5% пациентов через 6 месяцев. Действие квантовой энергии проявляется в большей мере у больных с тяжелой степенью коронарной недостаточности [6].

Проведенные исследования показывают, что повторные курсы ЛО способны обеспечить позитивные сдвиги в клинико-функциональном статусе больных коронарной болезнью в течение длительного времени и существенно улучшить прогноз заболевания. Перспективное наблюдение за больными ИБС, проходившими каждые 6 месяцев десятидневные курсы ЛО в течение 2 лет, позволило установить развитие стойкого антиоксидантного, гипотензивного, гипохолистеринемического, противовоспалительного, фибринолитического и других эффектов, которые, по-видимому, лежат в основе стабилизации липофиброзных бляшек венечных артерий и способны предупреждать возникновение острого коронарного синдрома [7].

В группе больных ИБС, прошедших повторные курсы ЛО в течение 2 лет, зарегистрирован 1 (2, 5%) случай инфаркта миокарда. В контрольной группе больных, находившихся на традиционном медикаментозном лечении, летальность за время наблюдения составила 14, 5% и каждый третий пациент перенес инфаркт миокарда [8].

Тем не менее, следует обращать внимание на то, что после 6-10 процедур ЛО может происходить обострение заболевания в виде учащения приступов стенокардии, а у больных IV функционального класса могут появляться очаговые повреждения миокарда. Реакция обострения сопровождается повышением ударного и минутного объема крови, что может усугубить дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки, а также нарастанием дефицита антиоксиданта альфа-токоферола и снижением активности гемопротеидных ферментов. В основе клинического эффекта лежат положительные изменения гемостаза и реологических свойств крови, микроциркуляции, а также мобилизация антиоксидантной защиты клетки [1, 4, 12].

Вторичное обострение развивается на начальных этапах лазеротерапии. Авторы, изучающие данный эффект, связывают его с активацией свободнорадикального окисления и рекомендуют сочетать ЛО с приемом антиоксидантов (витамины Е, А, С). Причина вторичного обострения, вероятно, обусловлена модификацией клеточной мембраны в первую фазу ЛО [4].

Условно выделяют 4 взаимосвязанные группы механизмов альтерации биомембран при стрессорном воздействии на организм (в данном случае – ЛО): 1) ин-

тенсификация перекисного окисления липидов; 2) активация мембраносвязанных фосфолипаз и липаз; 3) внедрение образующихся при этом лизоформ фосфолипидов в биомембраны; 4) растяжение и микроразрывы мембран в результате набухания клеток [4].

Профилактика возможных осложнений, помимо антиоксидантов (витамин Е в дозе 600 мг / сутки внутрь), должна включать ингибиторы липаз (1% раствор никотиновой кислоты в дозе 2 мл внутривенно) и фосфолипаз (делагил в дозе 500 мг / сутки), оказывающих весьма мощное деструктивное действие на мембрану. Кроме того, к профилактическим мероприятиям следует отнести восполнение полиненасыщенных фракций фосфолипидов (эссенциале в дозе 10 мл внутривенно) [4].

При сочетании ЛО с приемом фармакологических мембранопротекторов выраженные антиоксидантные тенденции и ингибирование фосфолиполиза сопровождаются позитивными сдвигами в липидном составе эритроцитарной мембраны: ростом содержания ненасыщенных фосфолипидов, снижением уровня лизолецитина (оказывающего деструктивное действие на биомембраны) и свободного холестерина на 11%. Указанные структурные преобразования в липидном составе сопровождаются изменением его физико-химических свойств, что находит отражение в снижении отношения холестерин / фосфолипиды на 13% [4].

Таким образом, в группе больных ИБС, у которых лазеротерапия проводится на фоне приема мембранопротекторов, к концу курса наблюдаются положительные изменения в липидном составе эритроцитарной мембраны по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе [1, 4].

В процессе осуществления лазерных физиотерапевтических воздействий, в связи с меняющимся состоянием барьерных функций организма, может изменяться чувствительность к фармакологическим препаратам, что дает возможность уменьшить дозу лекарственных средств. Лазерная терапия на медикаментозном фоне повышает эффективность комплексной терапии, особенно при более острых и сложных вариантах заболевания [2].

При использовании лазерного луча в сочетании с другими физическими факторами, например, постоянным магнитным полем (ПМП), работает принцип синергизма за счет однонаправленного действия этих лечебных средств, что ведет к потенцированию положительного лечебного эффекта и удлинению периода последействия. Такое сочетание позволяет уменьшить длительность процедуры и снизить энергетическую нагрузку на больного.

Воздействие ПМП на живую ткань способствует наведению электродвижущей силы, пропорциональной величине напряженности магнитного поля.

В механизме первичного действия магнитных полей

большое значение придается ориентационной перестройке жидких кристаллов, составляющих основу клеточной мембраны и многих внутриклеточных структур. Увеличение под влиянием магнитного поля ионной активности в тканях является предпосылкой к стимуляции биохимических процессов и клеточного метаболизма, что влечет за собой изменения на клеточном, системном и организменном уровне.

Действие магнитного поля на организм характеризуется:

- различиями в индивидуальной чувствительности и неустойчивостью реакций организма и его систем на воздействие магнитного поля;
- корректирующим влиянием магнитного поля на организм и его функциональные системы;
- воздействуя на фоне повышенной функции органа или системы, магнитное поле приводит к ее снижению, а в условиях угнетения функции – повышению;
- изменением направления фазности реакций организма под действием магнитного поля на противоположное;
- степенью выраженности терапевтического действия, на которую влияют физические характеристики магнитного поля, а именно, эффект и изменения в органах менее выражены при воздействии ПМП, чем переменного;
- многим реакциям организма присущ пороговый или резонансный характер (в меньшей степени – при использовании постоянного магнитного поля);
- следовым характером действия магнитного поля [17].

Под воздействием ПМП возникают четкие реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Отмечается снижение давления в системе глубоких и подкожных вен, а также в артериях. Одновременно повышается тонус стенок сосудов, происходят изменения упруго-эластических свойств и биоэлектрического сопротивления стенок кровеносных сосудов. Изменение гемодинамики, а именно – гипотензивный эффект, связано с развитием брадикардизирующего эффекта, а также за счет снижения сократительной функции миокарда. Это свойство нашло применение для снижения нагрузки на сердце при ИБС [17].

Действие магнитного поля на нервную систему заключается в стимуляции процессов торможения, что объясняет возникновение седативного эффекта и благоприятное действие магнитного поля на сон и эмоциональное напряжение. Под влиянием магнитного поля с индукцией малой интенсивности снижается тонус церебральных сосудов, улучшается кровоснабжение мозга, повышается устойчивость мозга к гипоксии.

Периферическая нервная система реагирует на действие магнитного поля понижением чувствительности периферических рецепторов, что обуславливает обезболивающий эффект.

Магнитное поле оказывает воздействие на состояние микроциркуляторного русла различных тканей. Во время и по окончании курса магнитотерапии происходит ускорение капиллярного кровотока, улучшение сократительной способности сосудистой стенки, увеличение кровенаполнения капилляров. Под влиянием ПМП имеет место повышение сосудистой и эпителиальной проницаемости. При воздействии ПМП отмечается усиление метаболических процессов, активация противосвертывающей системы, уменьшение внутрисосудистого пристеночного тромбообразования и снижение вязкости крови посредством влияния магнитных полей на ферментативные процессы, электрические и магнитные свойства элементов крови, которые принимают участие в гемокоагуляции [17].

Под воздействием магнитного поля происходит увеличение белка крови и его глобулиновой фракции, отмечается положительная динамика концентрации ионов натрия, калия, магния, железа в печени, сердце, мышцах.

Магнитные поля небольшой индукции стимулируют процессы тканевого дыхания, обмен нуклеиновых кислот и синтез белков, а также способствуют перекисному окислению липидов.

Считается доказанным седативное, гипотензивное, противовоспалительное, противоотечное, болеутоляющее, регенераторное, гипокоагуляционное и иммунореактивное действие магнитного поля на организм [17].

Несмотря на свое благоприятное действие на организм, магнитные поля от 70 мТл и выше становятся стрессорными агентами и отрицательно влияют на деятельность различных функциональных систем.

При сочетанном воздействии НИЛИ и ПМП на одну и ту же область биообъекта происходит не простое суммирование однонаправленного действия, а качественно новые процессы. Основные моменты механизма действия магнитолазерного излучения можно охарактеризовать следующим образом: увеличивается степень диссоциации электролитов тканей, происходит поляризация ионов в магнитном поле, уменьшается степень рекомбинации диссоциированных ионов. В результате этого лазерное излучение проникает глубже, чем без магнитного поля, действует эффективнее и способствует созданию более мощных тепловых, биохимических и электрических градиентов в тканях. Следствием этого является более выраженное противовоспалительное, противоотечное, анальгезирующее и стимулирующее регенерацию тканей действие, чем в случае изолированного лазерного или магнитного воздействия [14, 21].

Терапевтический эффект лазерного воздействия на ткани живого организма значительно возрастает в магнитном поле за счет усиления процессов метаболизма. Энергия квантов НИЛИ нарушает электролитические связи между молекулами воды и ионами. Постоянное

магнитное поле способствует этой диссоциации и одновременно препятствует рекомбинации ионов в процессе сочетанного воздействия. Постоянное магнитное поле придает определенную ориентацию молекулярным диполям, выступает в роли своеобразного поляризатора, выстраивая диполи вдоль своих силовых линий.

Сочетанное применение НИЛИ и ПМП при инфаркте миокарда существенно увеличивает проникающую способность лазерного излучения (до 70 мм), уменьшает коэффициент отражения на границе раздела тканей и обеспечивает максимальное поглощение лазерного излучения [14].

В результате магнитолазерного облучения тканей их атомно-молекулярные образования приходят в возбужденное состояние, что усиливает метаболические процессы. Это способствует появлению свободных форм вещества, биологически активных продуктов фотолитиза, изменению кислотности среды. За счет магнитолазерного воздействия изменяется энергетическая активность мембран в количественно большем отношении, происходят конформационные изменения жидкокристаллических структур и, в первую очередь, внутриклеточной воды. Усиление турбулентного процесса в протекающей крови и лимфе обеспечивает более полное реагирование питательных энергетических веществ в точках контакта со стенками капилляров. Увеличение энергоемкости сочетанных магнитолазерных процедур позволяет уменьшить дозу облучения при осуществлении лечебных воздействий, не снижая при этом терапевтическую эффективность [2].

Магнитолазерную терапию больным ИБС, включая инфаркт миокарда, проводят в комплексе с традиционной медикаментозной терапией, лечебной гимнастикой, тредмилтренировками, массажем [14, 15].

Задачи МЛТ больных ИБС следующие:

- оказать анальгезирующий и сосудорасширяющий эффект;
- способствовать снижению гиперкоагуляции крови, улучшить реологические свойства крови и микроциркуляцию;
- улучшить гемодинамику и сократительную способность миокарда;
- активизировать антиоксидантную систему;
- нормализовать липидный обмен.

В последнее время, на основании проведенных исследований, существенно сужен перечень противопоказаний для проведения МЛТ.

Абсолютными противопоказаниями для назначения МЛТ больным с коронарной патологией, кроме общепринятых, следует считать:

- осложненный инфаркт миокарда в острой стадии;
- наличие или подозрение на злокачественное новообразование;
- заболевание системы крови, патология системы гемостаза;

– тиреотоксикоз [14].

Согласно литературным данным, применение МЛТ эффективно у больных ИБС с нестабильной стенокардией, со стабильной стенокардией напряжения всех функциональных классов, с недостаточностью кровообращения, с нарушением ритма и проводимости, включая наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию, пароксизмальную мерцательную аритмию, нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса [1, 14].

Однако следует помнить, что больные ИБС, имеющие нестабильную стенокардию, недостаточность кровообращения III-IV функционального класса, тяжелые нарушения ритма и проводимости (частую политопную желудочковую экстрасистолию, аллоритмию, раннюю желудочковую экстрасистолию типа «R» на «T», тахисистолическую форму мерцательной аритмии, пароксизмальную желудочковую тахикардию, высокостепенные блокады проводящих путей), требуют осторожного и индивидуального подхода при назначении им МЛТ.

В случае острого инфаркта миокарда МЛТ следует начинать на 3-4 сутки от начала заболевания – по окончании острейшей стадии [14, 21]. У больных с хронической ИБС МЛТ можно проводить в условиях стационара, санатория, поликлиники, но с учетом вышеперечисленных противопоказаний.

Метод МЛТ предполагает контактное, стабильное (непрерывное) воздействие. Ряд авторов предлагают с этой целью использовать отечественные аппараты, в частности, «Изель» [21]. Магнитолазерный аппарат локального воздействия «Изель-2» имеет следующие основные технические характеристики:

- длина волны лазерного излучения –  $0,85 \pm 0,03$  мкм;
- диаметр потока излучения на выходе – 35 мм;
- плотность мощности излучения –  $2,97$  мВт / см<sup>2</sup>;
- индукция магнитного поля – 40 мТл;

Рекомендуется воздействие магнитолазером на рефлексогенные зоны сердца (зоны Захарьина-Геда): область грудины, верхушки сердца, левой лопатки и паравертебрально на шейный и верхнегрудной отделы позвоночника (С3-Тн5). Дополнительным воздействием на триггерные точки можно значительно повысить эффект МЛТ.

Процедуры проводятся ежедневно по 2 минуты на одну зону с 15-20-и минутным отдыхом по окончании сеанса и покоем в течение 2-х часов. Процедуры лучше проводить в одно и то же время. Это связано с тем, что основа механизма действия МЛТ в организме – сосудистые реакции и изменения метаболизма, а они имеют ритмический, фазовый характер. Курс МЛТ в большинстве случаев составляет 12-15 процедур [5, 8, 14, 21].

#### **Оценка эффективности МЛТ проводится**

*По клиническим данным:*

- улучшение общего состояния больного;
- уменьшение частоты приступов стенокардии;
- уменьшение дозы принимаемого нитроглицерина;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам.

#### **2. По данным лабораторных методов исследования:**

- оценка ферментной активности крови (креатинкиназы, первого изофермента, лактатдегидрогеназы, аспарагиновой аминотрансферазы, аланиновой аминотрансферазы);
- исследование липидного спектра крови (общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, индекса атерогенности).

#### **3. По данным инструментальных методов исследования:**

- электрокардиографический контроль;
- эхокардиографический контроль;
- пробы с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия).

Повторный курс МЛТ можно проводить через 1, 5-3 месяца после первого, профилактические курсы – 1-2 раза в год.

Таким образом, при использовании методики МЛТ в комплексном лечении больных ИБС имеет место улучшение микроциркуляции [1, 5, 8, 12, 21], повышение устойчивости миокарда к гипоксии и аноксии [7, 12, 14], улучшение реологических свойств крови и показателей липидного обмена [11, 12, 14, 16, 18, 19, 21], гипотензивный эффект [3, 5, 7, 12, 14], увеличение сократительной способности миокарда, уменьшение объема левого желудочка [3, 5, 8, 14], антиаритмический и обезболивающий эффекты [1, 2]. В сущности МЛТ обладает кардиопротекторным действием. Под ее воздействием отмечается положительная динамика в самочувствии больных: улучшается сон, уменьшается интенсивность загрудинных болей [1, 3], изменяется характер ангинозного приступа и распространенность болевой зоны в области сердца, повышается толерантность к физическим нагрузкам [1, 5, 6, 8, 9, 12, 14], что позволяет снизить дозу базисной антиангинальной медикаментозной терапии, в среднем, в 1, 8 раза [6, 14]. Лазерное излучение имеет также десенсибилизирующий эффект и способствует повышению общих и местных факторов иммунной защиты [2, 11, 21, 19].

Активно на процедуры МЛТ реагирует сосудистая система. Отмечается повышение скорости кровотока, увеличение числа функционирующих капилляров, появление почек роста капилляров и образование новых коллатералей в облучаемой ткани. Эти процессы способствуют усилению кислородного обмена и увеличению поглощения кислорода тканями [21]. Происходит оптимизация тонуса пре- и посткапилляров, улучшается текучесть крови, ее реологические свойства, сни-

жается общее периферическое сопротивление сосудов [8,12].

Механизм гипоагрегационного действия МЛТ связывают, в первую очередь, с влиянием на тромбоцитарные мембраны. Улучшение реологических свойств крови способствует снижению тромбоэмболических осложнений [21].

В показателях липидного спектра у больных зафиксировано снижение уровня холестерина на 18,6% и триглицеридов — на 33,3% [14]. Наблюдается снижение уровня общего холестерина крови с  $7,7 \pm 0,2$  ммоль / л до  $6,2 \pm 0,1$  ммоль / л; триглицеридов — с  $2,4 \pm 0,3$  ммоль / л до  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л. В некоторых случаях к концу курса лечения у ряда больных отмечается нормализация липидного спектра крови. Статистически достоверно уменьшается концентрация липопротеидов низкой плотности и увеличивается концентрация липопротеидов высокой плотности. Индекс атерогенности достоверно снижается на 16,7%. Нормализация показателей липидного обмена сохраняется до 6 месяцев [11, 19, 21].

На фоне МЛТ отмечается тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений, а также снижение систолического (на 15-20 мм рт. ст.) и диастолического (на 10-15 мм рт. ст.) артериального давления. Гипотензивное действие МЛТ в значительной мере обусловлено позитивными сдвигами на уровне микрососудов [5, 14, 21].

У больных ИБС, в лечении которых используется методика МЛТ, происходит укорочение конечно-диастолического размера и конечно-систолического размера левого желудочка на 8,7% и 10,6%, соответственно; скорость циркулярного сокращения миокарда возрастает на 25,8%, а степень укорочения передне-заднего размера полости левого желудочка во время систолы — на 21,2%; фракция выброса увеличивается на 28,6% [14]. Улучшение сократительной функции миокарда связывают с интенсификацией энергопродукции в результате увеличения числа митохондрий в кардиомиоцитах и ростом активности окислительно-восстановительных процессов, а также интенсификацией окислительного фосфорилирования.

Оптимизация кардиогемодинамики может быть обусловлена уменьшением постнагрузки и снижением ригидности миокарда. При этом следует ожидать улучшения перфузии субэндокардиальных слоев сердца. Позитивные сдвиги в показателях кардиогемодинамики сопровождаются улучшением функционального состояния больных ИБС [8]. Повышается также минутный и ударный объем крови, улучшается диастолическая функция левого желудочка [12, 16]. Грудная тетраполярная реография показывает увеличение ударного индекса на 12% и сердечного индекса — на 24%, при этом общее периферическое сопротивление сосудов снижается на 10% [14, 19, 21].

Улучшение показателей центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда у больных ИБС сопровождается повышением толерантности к физической нагрузке (по данным велоэргометрической пробы) с 350 до 500 кг/м•мин [19], а также длительным безлекарственным периодом [1].

По данным ряда авторов, при проведении раннего нагрузочного тестирования были зафиксированы положительные изменения показателей центральной гемодинамики у больных инфарктом миокарда, которым в ранние сроки от начала заболевания назначались процедуры МЛТ. У данных пациентов на 22-24 день после курса МЛТ значительно повышалась толерантность к физической нагрузке, увеличивалась мощность пороговой нагрузки на 38,8%, возрастал объем выполняемой нагрузки на 73,8%, а показатель двойного произведения соответствовал данным I функционального класса (до лечения этот показатель соответствовал II функциональному классу) [14]. Возникающая в данном случае экономизация работы сердца объясняется улучшением микроциркуляции, текучести крови и ее реологических свойств [8].

Данные суточного кардиомониторирования свидетельствуют о положительном влиянии МЛТ на проводящие пути сердца. Так, после курса МЛТ купируются не только суправентрикулярные экстрасистолы, но и желудочковые — высоких градаций, типа «залповых», спаренных, бигеминий и других, наиболее опасных для развития фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда. Под влиянием МЛТ отмечается более раннее формирование зубца Q, приближение сегмента ST к изолинии и сокращение количества ишемических эпизодов в течение суток. Эффективность антиаритмического действия приближается к 50% [14].

Альгезирующий эффект МЛТ объясняется стимуляцией образования эндорфинов и норадреналина под воздействием излучения [1].

Оценка изменения лейкоцитарной формулы общего анализа крови показывает достоверное снижение числа лейкоцитов только у группы больных ИБС, которым проводилась МЛТ. Имеет место снижение процентного содержания нейтрофилов и увеличение, по сравнению с исходным состоянием (до лечения), процентного содержания лимфоцитов, как проявление повышения активности стресслимитирующих систем под влиянием биоуправляемой квантовой терапии.

Согласно литературным данным, у больных ИБС, прошедших курс МЛТ, регистрируется достоверное увеличение разности температуры над тимусом относительно подключичной впадины, что указывает на стимуляцию клеточного иммунитета. Известно, что показатель косвенной оценки клеточного иммунитета определяется по разности температуры между зонами подключичной впадины и проекцией тимуса [11]. При этом отмечается уменьшение количества аутоантител,

в основном, за счет иммуноглобулинов класса IgM и IgA [19].

Приведенные данные позволяют использовать МЛТ, как стрессогенный фактор субпороговой мощности, в качестве эффективного метода кардиометаболической терапии.

На основании вышесказанного, не вызывает сомнений перспективность применения МЛТ для лечения, реабилитации, эффективной профилактики и улучшения прогноза больных с коронарной патологией. Несмотря на значительное количество исследований, дис-

куссионными остаются вопросы, касающиеся механизмов влияния НИЛИ и ПМП на организм человека, оптимальных режимов и доступов воздействия, феномена вторичного обострения, а также сочетания МЛТ с другими лечебно-реабилитационными мероприятиями. По-видимому, важной задачей специалистов в настоящее время является создание и внедрение в кардиологическую практику четких методических рекомендаций по применению МЛТ у данной категории больных не только с лечебной, но и с профилактической (антирецидивной) целью.

### Литература

1. Бабушкина Г.В., Картелишев А.В. Этапная комбинированная лазерная терапия при различных клинических вариантах ишемической болезни сердца. - Москва: ТОО "Фирма "ТЕХНИКА". -2000. -С. 5, 8, 10, 13, 15, 18 -38, 43.
2. Боголюбов В.М. (ред.). Медицинская реабилитация, том I. - Москва -Пермь: ИПК "Звезда". -1998. -С. 360 -361, 364.
3. Боголюбов В.М. (ред.). Медицинская реабилитация, том III. - Москва -Пермь: ИПК "Звезда". -1998. -С. 66.
4. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Механизмы развития вторичного обострения при лазеротерапии у больных ишемической болезнью сердца и возможные пути его профилактики // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -1999. -№5. -С. 3 -4.
5. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Изменение микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца под влиянием лазерного облучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -1999. -№1. -С. 5 -7.
6. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Клиническая эффективность однократного курса инфракрасного лазерного облучения больных стенокардией по данным шестимесячного наблюдения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -1999. -№2. -С. 5 -6.
7. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Клинический эффект низкоинтенсивного лазерного излучения как результат формирования адаптации организма // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -1999. -№4. -С. 49 -50.
8. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н. Эффективность лазеротерапии больных ишемической болезнью сердца // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -2003. -№4. -С. 10 -12.
9. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Сенаторов Ю.Н. Гемодинамические механизмы антиангинального действия кардиологических препаратов и лазерного излучения // Российский кардиологический журнал. -2003. -№1. -С. 42 -45.
10. Волотовская А.В., Улащик В.С., Филипович В.Н. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных ишемической болезнью сердца // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -2003. -№3. -С. 22 -25.
11. Загускина С.С., Терентьев В.П. Применение биоуправляемой квантовой терапии в реабилитации на санаторном этапе больных, перенесших инфаркт миокарда // Южно-Российский медицинский журнал. -2003. -№2. -С. 25 -29.
12. Кипшидзе Н.Н., Чапидзе Г.Э., Корочкин И.М. и др. Лечение ишемической болезни сердца гелий-неоновым лазером. -Тбилиси: Амирани. -1993. -С. 25, 120 -121, 125, 128, 132 -133, 142.
13. Клеменков С.В., Чашин Н.Ф., Кубушко И.В. и др. Влияние электромагнитных полей сверхвысокой частоты и физических тренировок на физическую работоспособность и экстрасистолию у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // Терапевтический архив. -2002. -№9. -С. 42 -45.
14. Лобов А.Н., Черепихина Н.Л., Поляев Б.А. и др. Тредмилтренировки в комплексной реабилитации больных острым инфарктом миокарда на стационарном этапе // ЛФК и массаж. -2002. -№1. -С. 22 -24.
15. Некоркина О.А. Программа восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца на амбулаторно-поликлиническом этапе / Материалы Всероссийского научного форума "Медицина. Спорт. Здоровье. Олимпиада.". Тезисы докладов. - Москва. -2004. -С. 64 -65.
16. Пономаренко Г.Н., Свистов А.С., Обрезан А.Г. и др. Инфракрасная лазеротерапия в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. -2003. -№3. -С. 18 -21.
17. Сучкова Ж.В., Малыгин А.Г. Аппараты нового поколения для локальной магнитотерапии и локального теплolecения / Сборник методических пособий. -Москва: ЗАО "Медицинская газета". -2001. -С. 4 -16.
18. Сычева Е.И., Карташова Т.А. Квантовая терапия в реабилитации кардиологических больных / Материалы V Российской научной конференции с международным участием "Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии": Тезисы докладов. - Москва. -2003. -С. 135 -136.
19. Хлюстов В.Н., Вавилов В.А., Алексеев С.А. Иммунокорригирующая терапия в реабилитации больных ИБС / Материалы III Международной конференции по восстановительной терапии (реабилитологии): Тезисы докладов. -Москва. -2000. -С. 78 -79.
20. Чейда А.А., Ефимова Е.Г., Алексеева Н.В. и др. Лазеротерапия болезней терапевтического профиля. Учебное пособие. -Иваново: Ив. ГМА. -2002. -6 -46.
21. Черепихина Н.Л., Сергеев Е.Ю., Вержховская Ю.О. и др. Магнитолазерная терапия в комплексной реабилитации острого инфаркта миокарда // Вестник РГМУ. -1999. -№1(6). -С. 19 -23.

Поступила 8/09-2004