



**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.**
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задонченко В.С.
Колпаков Е.В.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Шевченко Н.М.

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)
Ревитшвили 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 Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaur (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cerelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (53)

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.

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, Gilyarovskiy 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** *Гуревич М.А.*
Нарушения сердечного ритма и их коррекция
при хронической сердечной недостаточности

- 5** *Gurevich M.A.*
Cardiac arrhythmias and their treatment
in chronic heart failure

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ORIGINAL STUDIES**

- 9** *Лещинский Л.А., Мультановский Б.Л., Петров А.Г.*
Влияние артериальной гипертензии на
стресс-индуцированные аритмии у больных
ишемической болезнью сердца
- 14** *Коц Я.И., Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., Маслова Н.В.*
Состояние вазорегулирующей функции
эндотелия при гипертонической болезни
и хронической сердечной недостаточности
- 20** *Хозяинова Н. Ю., Царева В. М.*
Структурно-геометрическое ремоделирование
и структурно-функциональная перестройка
миокарда у больных артериальной
гипертензией в зависимости от пола и возраста
- 25** *Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В.*
Артериальное ремоделирование у больных
артериальной гипертензией пожилого и
старшего возраста
- 28** *Воронкова Н.Б., Хрусталева О.А.*
Влияние артериальной гипертензии
и абдоминального ожирения на течение
и клинические проявления деформирующего
остеоартроза коленных суставов у женщин
- 32** *Аршин Е.В., Туев А.В., Шёкотов В.В.*
Ремоделирование и диастолическая функция
левого желудочка у больных артериальной
гипертензией с ревматоидным артритом
- 38** *Липовецкий Б. М.*
Поражения аорты и ее брахиоцефальных
ветвей при дислипидемических состояниях

- 9** *Leshchinsky L.A., Multanovsky B.L., Petrov A.G.*
Arterial hypertension and stress-induced
arrhythmias in coronary heart disease patients
- 14** *Kots Ya.I., Denisov E.H., Bakhtiyarov R.Z., Maslova N.V.*
Vasoregulating endothelial function in essential
arterial hypertension and chronic heart failure
- 20** *Khozyainova N.Yu., Tsareva V.M.*
Gender and age-specific structural and geometric
myocardial remodeling in arterial hypertension
- 25** *Agafonov A.V., Tuev A.V., Nekrutenko L.A., Bochkova Yu.V.*
Arterial remodeling in older patients with arterial
hypertension
- 28** *Voronkova N.B., Khrustalev O.A.*
Arterial hypertension and abdominal adiposity
effects on knee osteoarthritis clinics in females
- 32** *Arshin E.V., Tuev A.V., Shchekotov V.V.*
Left ventricular remodeling and diastolic function
in patients with arterial hypertension
and rheumatoid arthritis
- 38** *Lipovetsky B.M.*
Aorta and brachiocephalic artery pathology
in dyslipidemia



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 41** Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А.,
Волов Н.А., Ильина Е.Е.,
Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л.
Оценка влияния миокардиальных
цитопротекторов на процессы перекисного
окисления липидов у больных стабильной
стенокардией до и после хирургической
реваскуляризации миокарда

- 41** Gordeev I.G., Bekchiu E.A., Lusov V.A., Volov N.A.,
Il'ina E.E., Lebedeva A.Yu., Klykov L.L.
Myocardial cytoprotectors and lipid peroxidation
in stable angina patients before and after
myocardial revascularization

- 47** Барабашкина А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л.,
Мишина И.Е.
Новые подходы к лечению артериальной
гипертензии в период беременности

- 47** Barabashkina A.V., Tkacheva O. N., Vertkin A.L.,
Mishina I.E.
New ways to arterial hypertension therapy in preg-
nancy time

- 53** Коняхин А.Ю., Радзевич А.Э., Аркадьева Г.В.,
Шмелева Н.В., Каменева Т.Р., Антонова Е.С.
Влияние системной энзимотерапии на
клинические и гемореологические показатели
у больных ИБС: стенокардией напряжения

- 53** Konyakhin A.Yu., Radzevich A.E., Arkadyeva G.V.,
Shmeleva N.V., Kameneva T.R., Antonova E.S.
Systemic enzyme therapy and clinical and
hemorheological parameters in coronary heart dis-
ease patients with effort angina

- 58** Татарский Б.А.
Использование ингибиторов АПФ при
лечении пароксизмальной формы
фибрилляции предсердий

- 58** Tatarsky B.A.
ACE inhibitors in the treatment of paroxysmal
atrial fibrillation

- 63** Елисеева Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П.,
Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.
Микрогемодинамические эффекты индапами-
да у больных гипертонической болезнью

- 63** Eliseeva L.N., Baste Z.A., Oransky S.P., Blednova
A.Yu., Avakimyan Z.A.
Indapamide microhemodynamic effects in patients
with essential arterial hypertension

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC METHODS

- 67** Мазур В.В., Мазур Е.С.
О возможности исследования коронарного
резерва с помощью трансторакальной
доплерэхокардиографии

- 67** Mazur V.V., Mazur E.S.
Coronary reserve assessment with transthoracic
Doppler echocardiography

МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

REHABILITATION METHODS

- 72** Клеменков С.В., Разумов А.Н., Серебряков В.Г.,
Каспаров Э.В., Явися М.В., Клеменков А.С., Ку-
бушко И.В.
Длительное применение хлоридных натриевых
ванн в реабилитации больных стабильной
стенокардией

- 72** Klemenkov S.V., Razumov A.N., Serebryakov V.G.,
Kasparov E.V., Yavisya M.V., Klemenkov A.S.,
Kubushko I.V.
Long-term course of sodium chloride bathes in the
rehabilitation of stable angina patients

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ****BRIEF REPORTS**

- 76** Зязин С. В.
Выявление групп риска по артериальной гипертензии среди молодых лиц с вегетососудистой дистонией

- 76** *Zyazin S.V.*
Assessment of high blood pressure risk among young people with vegeto-vascular dystonia

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**LITERATURE REVIEWS**

- 79** Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В.
Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний

- 79** *Orlov V.A., Gilyarevsky S.R., Urusbieva D.M., Daurbekova L.V.*
Adverse effects of ACE inhibitors and cardiovascular treatment tactics

- 91** Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э.
Клинико-гемодинамические результаты после протезирования клапанов сердца; коррекция гемостаза антикоагулянтами

- 91** *Arkadieva G.V., Radzevich A.E.*
Clinical and hemodynamic results of heart valve replacement; hemostasis correction with anticoagulants

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

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт, кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение

Известна провоцирующая роль многих аритмий в развитии и, особенно, в прогрессировании сердечной недостаточности (СН). Тяжелые, опасные для жизни аритмии могут быть самостоятельным факторами формирования СН. К таким аритмиям относятся пароксизмальные тахикардические формы суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочков, желудочковые экстрасистолы высоких градаций и ряд других нарушений ритма.

По результатам Фремингемского исследования, наличие ХСН увеличивает риск внезапной смерти в 6-9 раз (Kannel W.B. et al., 1988).

Анализ причин смерти от ХСН по материалам международного многоцентрового исследования MERIT-HF (1999) представлены ниже.

Частота случаев смерти от прогрессирующей СН увеличивается с риском тяжести ХСН: с 12% при II ФК до 29% при III ФК и до 56% при IV ФК. Частота же случаев, определенных как «внезапная сердечная смерть» (ВСС) уменьшается с 64% при умеренной ХСН (II ФК) до 33% при наиболее тяжелой (IV ФК).

В развитии угрожающих жизни аритмий участвуют электрическая нестабильность сердца, дисфункция ЛЖ, характер ишемии миокарда.

Перечень угрожающих аритмий (В.Л. Дощицын, 1999; с некоторыми изменениями):

- пароксизмы желудочковой тахикардии с постепенным учащением ритма, переходящие в трепетание желудочков;
- эпизоды политопной желудочковой тахикардии, в частности, двунаправленной-веретенообразной («пируэт»);
- тахикардия уязвимого периода, начинающаяся с ранней желудочковой экстрасистолы;
- ранние («R на T»), групповые и политопные желудочковые экстрасистолы (III-IV градации по классификации Лауна и Вольфа);
- сочетание различных видов желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол;
- острое нарушение внутрижелудочковой проводимости с постепенным прогрессирующим расширением комплекса QRS > 0,16 с и последующим возникновением трепетания и мерцания желудочков;

— синдром WPW с трансформацией пароксизма трепетания или мерцания предсердий в желудочковую фибрилляцию;

— мерцательная аритмия с высокой (> 200 в мин) частотой желудочкового ритма и расширением комплексов QRS, их деформацией по типу синдрома WPW;

— короткие, спонтанно прекращающиеся эпизоды фибрилляции или асистолии желудочков у больных с синдромом WPW, удлинением интервала Q-T, CCCU и A-V блокадами.

Перечисленные аритмии, опасные для жизни и способные усугублять СН, должны быть по возможности купированы медикаментозными и инструментальными средствами. Чрезмерно активное антиаритмическое лечение, по данным литературы, даже повышает смертность больных с СН. Возможность подобного негативного действия особенно возрастает при лечении тяжелых желудочковых нарушений ритма (ЖНР) в случаях значительного поражения миокарда с СН.

Причиной неблагоприятных исходов СН, кроме аритмий, могут быть и другие факторы:

- снижение сократимости ЛЖ;
 - СН с ФВ < 40%;
 - ишемия миокарда с атеросклеротическим сужением коронарных артерий > 50%;
 - симптомная и безболевая ишемия миокарда — маркер внезапной смерти (треугольник риска внезапной смерти — ишемия миокарда, электрическая нестабильность, дисфункция ЛЖ — Goldstein S. et al., 1994);
 - нарушение вегетативной регуляции сердца с преобладанием симпатической активности (снижение вариабельности синусового ритма, увеличение продолжительности и депрессии интервала QT — дополнительные показатели электрической нестабильности миокарда);
 - выраженная гипертрофия ЛЖ (АГ, ГКМП).
- Взаимосвязь СН и желудочковых аритмий может быть представлена следующим образом:
- связь нарушений гемодинамики и частоты (выраженности) аритмий при ХСН;
 - влияние улучшения гемодинамики на сокращение желудочковых аритмий при ХСН;

— необходимость антиаритмического лечения больных с ХСН;

— возможность влияния антиаритмических препаратов на депрессию насосной функции ЛЖ и прогрессирование ХСН;

— анализ результатов длительного применения антиаритмических средств при ХСН.

Частота желудочковых расстройств ритма III и выше градаций (30 желудочковых экстрасистол и более в час, парные желудочковые экстрасистолы или «пробежки» желудочковой тахикардии) у пациентов с ХСН высока. Так, более 90% больных ИБС и ДКМП с проявлениями ХСН II-IV ФК имеют выраженные желудочковые аритмии. Желудочковые аритмии III-IV градаций (в том числе, «пробежки» желудочковой тахикардии) достоверно преобладают у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ < 40%) и давлением «заклинивания» легочной артерии выше 25 мм рт. ст.

Потенциально злокачественные желудочковые экстрасистолы, возникающие с частотой более 10 в минуту у больных, имеющих органические заболевания сердца со снижением сократимости левого желудочка.

В практическом плане несомненное значение имеет анализ факторов риска внезапной аритмической смерти, их проявления и методы выявления у пациентов СН.

Факторами риска внезапной аритмической смерти чаще являются электрическая нестабильность миокарда, дисфункция ЛЖ, ишемия миокарда. Их проявления заключаются в появлении угрожающих желудочковых аритмий, снижении вариабельности ритма, удлинении Q-T, уменьшении сократимости миокарда с симптомами нарастающей СН, ангинозном синдроме.

Методами выявления подобных ситуаций являются длительная регистрация ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты, ЭхоКГ, электрофизиологическое исследование сердца.

Желудочковые аритмии высоких градаций — важнейшие признаки электрической нестабильности. Другие маркеры этого состояния — нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма с преобладанием симпатической активности со снижением вариабельности синусового ритма и барорецепторной чувствительности; увеличение продолжительности и депрессии интервала Q-T; появление поздних желудочковых потенциалов, регистрируемых с помощью ЭКГ высокого разрешения.

Рефрактерность к лекарственному антиаритмическому лечению связана с тяжестью поражения миокарда — низкой ФВ, выраженной СН — III-IV ФК, обширным постинфарктным кардиосклерозом, постинфарктной аневризмой ЛЖ, использова-

нием ряда медикаментозных средств.

Пять основных классов лекарств рекомендованы и должны использоваться в лечении пациентов с ХСН: иАПФ, БАБ, диуретики, антагонисты альдостерона и сердечные гликозиды.

1. *Ингибиторы АПФ* являются основным средством лечения ХСН. За счет снижения блокады РААС и предотвращения электролитных нарушений они сокращают риск желудочковых аритмий у больных с ХСН и дисфункцией ЛЖ.

Ингибиторы АПФ (каптоприл) уменьшают число желудочковых экстрасистол у больных с ХСН на 29%. Эналаприл снижает вероятность «пробежек» желудочковой тахикардии на 54% через год и на 48% — через 2 года терапии.

По данным Л.И. Ольбинской и соавт. (2001), через 48 нед. непрерывного лечения больных с ХСН II-III ФК (NYHA) с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ < 45% рамиприлом (тритаце) зарегистрировано уменьшение количества желудочковых аритмий высоких градаций, парных желудочковых экстрасистол — на 53,2% и эпизодов желудочковой тахикардии — на 63,6%.

Эффект иАПФ связывают не столько с антиаритмическим действием, сколько с нормализацией нейрогуморального статуса и устранением электролитных нарушений.

Бета-блокаторы наиболее эффективны в лечении ХСН: бисопролол (исследование CIBIS-II), метопролол сукцинат (форма с замедленным выведением препарата; исследование MERIT-HF) и карведилол (исследование COPERNICUS). В этих исследованиях БАБ снижали риск смерти в пределах 34-35%, уменьшение риска внезапной смерти оказалось еще большим: при применении бисопролола — на 41% и метопролола с замедленным выведением препарата — на 44%, что косвенно подтверждает антифибрилляторную активность этих препаратов при ХСН.

Таким образом, БАБ должны применяться у всех больных с ХСН, не имеющих для этого противопоказаний, особенно важно их использование для уменьшения риска внезапной сердечной смерти и купирования желудочковых аритмий.

3. *Применение диуретиков*, особенно при развитии чрезмерного диуреза и электролитных нарушений, опасно появлением или нарастанием жизнеопасных нарушений ритма. Поэтому рекомендуется назначение невысоких доз диуретиков, что исключает массивную потерю жидкости и электролитов, и их сочетание с иАПФ и/или антагонистами альдостерона, которые сокращают гормональные и электролитные сдвиги.

4. *Повышенное внимание следует уделять антагонистам альдостерона*. Их назначение дополнитель-

но к другим нейрогормональным модуляторам (иАПФ, БАБ) в России явно недостаточно.

По данным исследования ЭПОХА–ХСН, спиронолактон назначается менее чем 10% больных с ХСН (В.Ю. Мареев, 2003).

Результаты исследования RALES указывают, что 12,5–50 мг спиронолактона у пациентов с ХСН III–IV ФК позволяют на 27% снизить риск смерти от любых причин и на 25% уменьшить риск внезапной сердечной смерти (Pitt B. et al., 1999).

Применение малых доз спиронолактона, по рекомендациям Европейского общества кардиологов и Российского общества специалистов по сердечной недостаточности, совместно с иАПФ, у больных со значительной ХСН является обязательным.

Таким образом, применение антагонистов альдостерона в комбинации с иАПФ и БАБ позволяет снизить риск аритмических осложнений и улучшить прогноз больных с ХСН и дисфункцией ЛЖ.

5. *Применение дигоксина* у больных ХСН рекомендовано в невысоких дозах (до 0,025 мг/сут) при концентрациях препарата в плазме крови, не превышающих 0,9 нг/мл. Результаты исследования DIG при использовании дигоксина в таких дозах позволили снизить риск смерти больных ХСН на 6,3%. При увеличении доз и концентрации дигоксина в плазме до 1,2 нг/мл это позитивное действие препарата утрачивается, а при увеличении концентрации дигоксина выше 1,2 нг/мл его применение сопровождается достоверным (на 11,8%) ростом частоты случаев смерти больных с ХСН (Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al., 2003).

В настоящее время можно считать установленным, что при комплексном лечении хронической СН необходимо учитывать назначение антиаритмических препаратов, направленных на устранение опасных для жизни желудочковых аритмий и уменьшение числа случаев внезапной (аритмической) смерти.

Антиаритмическая терапия при СН представляет большие трудности, что связано с отрицательным инотропным действием многих достаточно эффективных антиаритмических препаратов. Имеет значение также выраженная дисфункция ЛЖ (фракция выброса меньше 30–35%), в условиях которой препараты оказывают аритмогенное (проаритмическое) действие.

Антиаритмические препараты I и III классов (по классификации E. Vaughan Williams), эффективные при желудочковых аритмиях, оказывают кардиодепрессивное действие (дизопирамид, флекаинид, энкаинид, пропафенон, этацин и др.). Подавляя желудочковые аритмии у больных, перенесших инфаркт миокарда, достаточно эффективные препараты I класса нередко увеличивают смертность (ме-

та-анализ результатов контролируемых исследований; Тео К.К. et al., 1993; Hennekens С.Н., 1996).

Подтверждена довольно высокая антиаритмическая активность классического препарата III класса — амиодарона (кордарона) — 55% и соталолола (обладающего свойствами антиаритмического препарата III класса и β -адреноблокатора) — 50% при СН III–IV ФК и желудочковых аритмиях IV градации и выше.

Подавление желудочковой экстрасистолии при лечении амиодароном достигает 90–95%, соталолом — 75%.

Добавление БАБ к амиодарону приводит к снижению риска аритмической смерти в 1,8 раза и риска смерти от всех причин — в 1,4 раза.

Использование препаратов антиаритмического действия у больных с ХСН должно начинаться с малых доз с медленным титрованием, что позволяет уменьшить риск побочных эффектов. Восьмикратное снижение доз препаратов по сравнению со средними терапевтическими позволяет избежать депрессии насосной функции сердца и прогрессирования ХСН.

Медленное титрование в течение нескольких недель позволяет достигать минимальных терапевтических доз (50–100 мг/сут. для метопролола и 160–320 мг/сут. для соталолола), причем это способствует не снижению, а даже увеличению фракции выброса при длительной терапии β -адреноблокаторами и амиодароном.

Общими показаниями к назначению антиаритмической терапии при ХСН являются:

- неблагоприятное прогностическое значение аритмии (злокачественные и потенциально злокачественные аритмии);
- негативное влияние аритмии на гемодинамику;
- плохая субъективная переносимость аритмии.

Отрицательные результаты исследований CAST и SWORD с антиаритмическими препаратами I и III классов, которые повышали риск смерти больных, перенесших ОИМ и имевших дисфункцию ЛЖ, привели к пересмотру положения о несомненной пользе ряда антиаритмиков. Основной опасностью антиаритмических препаратов является их способность к проаритмическому действию, проявляющемуся в виде «пробежек» ЖТ с изменяющейся проводимостью типа «torsades des pointes».

Своеобразным «золотым стандартом» антиаритмического лечения с определенными оговорками остается амиодарон (кордарон). Уникальные его свойства, кроме селективного удлинения процессов реполяризации и потенциала действия, заключаются в блокаде α - и особенно — β -рецепторов. В настоящее время при ХСН амиодарон используют в невы-

соких дозах — 200–300 мг/сут, что уменьшает число побочных явлений, наблюдаемых довольно часто при использовании дозы 600 мг/сут и выше. Эффективность кордарона обусловлена не его чисто антиаритмическими свойствами, которые даже выше у некоторых новых антиаритмиков III класса (дофетилид, нибентан и др.), а заметным сокращением числа осложнений антиаритмической терапии.

Диапазон электрофизиологических эффектов амиодарона гораздо шире «чистых» антиаритмических препаратов III класса, которыми являются d-соталол, дофетилид, ибутилид.

По сути, амиодарон обладает электрофизиологическими свойствами препаратов всех четырех основных классов антиаритмических препаратов по классификации E. Vaughan Williams с дополнениями B. Singh — D. Harrison (1998).

При анализе результатов исследования GESICA (Doval H.C. et al, 1994; Nul D.R. et al., 1997) обнаружено, что амиодарон улучшает выживаемость преимущественно в подгруппе больных с исходной тахикардией (ЧСС в мин 90 и более). Под влиянием терапии амиодароном общая смертность снизилась, в среднем, на 45%, частота внезапной смерти — на 54%, смертность от прогрессирующей ХСН — на 40%. Однако, отмечалась тенденция к увеличению смертности при лечении амиодароном в подгруппе больных с исходной частотой СС менее 76 в мин.

По сводным данным пяти рандомизированных исследований, у больных с ХСН добавление амиодарона (200–400 мг/сут) приводит к достоверному снижению смертности — в среднем, на 17%. Однако, отмечено довольно частое возникновение побочных эффектов — в среднем, 29,4% (1997), вынуждающее отменять препарат.

Таким образом, при ХСН амиодарон является полезным у пациентов с мерцанием предсердий или высоким риском его развития, у больных с пароксизмом мерцания, у ряда пациентов с ХСН III–IV ФК, низкой ФВ ЛЖ, значительной дилатацией левого предсердия.

Основные побочные эффекты амиодарона достаточно часты и серьезны:

- снижение функции щитовидной железы;
- гипертиреозидизм;
- периферические нейропатии;
- инфильтраты в легких;
- брадикардия;
- ухудшение функции печени.

Суммарно эти опасные побочные реакции развивались у 16,1% больных с ХСН или после ОИМ в сравнении с 3,5% в группе плацебо.

Опасность появления многочисленных экстракардиальных побочных эффектов амиодарона сохраняется, к сожалению, и при применении невысоких доз (200–300 мг). Положительное влияние амиодарона на прогноз постинфарктных больных является, главным образом, при одновременном использовании БАБ, которые остаются основной группой препаратов для снижения риска внезапной смерти и сердечно-сосудистой смерти при постинфарктной дисфункции ЛЖ.

Следует заключить, что, несмотря на многие позитивные качества, назначение амиодарона больным с ХСН III–IV ФК иногда может способствовать ухудшению прогноза и даже увеличению риска смерти.

Относительно безопасным антиаритмическим препаратом III класса является соталол, обладающий, как и амиодарон, дополнительным механизмом действия — блокадой β_1 - и β_2 -рецепторов. По-видимому, блокада β -рецепторов играет важную роль в эффектах этих препаратов, особенно у больных с ХСН.

Медленное титрование соталола (как любого БАБ), начиная с дозы 80 или 40 мг/сут), и использование его в дозах не более 160 мг/сут позволяет снизить риск проаритмий (Ю.Н. Беленков и соавт., 1996).

У пациентов с ХСН необходимо очень медленно титровать дозы антиаритмиков и БАБ. Лечение метопрололом начинают с 6,25 мг/сут, соталолом — с 40 мг/сут, что, в среднем, в 8 раз меньше обычных терапевтических доз. Подобная тактика лечения больных ХСН с желудочковыми аритмиями способствует снижению ЧСС, улучшению ФК ХСН и качества жизни пациентов уже в 1-й месяц лечения. В эти сроки уже проявляется антиаритмическое действие соталола, что практически важно, так как антиаритмический эффект кордарона отмечается только после 3 мес. лечения, а гемодинамический — к концу первого года лечения.

При СН антиаритмические препараты, по-видимому, за исключением амиодарона, соталола и, возможно, дофетилида, следует назначать только при опасных для жизни нарушениях ритма.

По электрофизиологическим свойствам дофетилид относится к антиаритмическим препаратам III класса.

В многоцентровом исследовании DIAMOND—MI (Kober L., 1998) показано, что относительный риск общей смертности и смертности от сердечных причин в группе пациентов, леченных дофетилидом, был достоверно ниже, чем в контрольной группе, он снижал потребность в госпитализации больных с СН.

В многоцентровом исследовании DIAMOND-CHF лечение дофетилидом привело к достоверному уменьшению числа госпитализаций в связи с ХСН, отмечено частое восстановление синусового ритма у пациентов с мерцательной аритмией. По-видимому, дофетилид является эффективным средством для лечения и профилактики мерцания предсердий у пациентов с тяжелой ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Большое значение придается синдрому удлинения интервала Q-T, сочетанию удлиненного интервала Q-T стандартной ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий типа «пируэт» (torsades des pointes).

Желудочковые тахикардии типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков. Удлинение интервала Q-T может возникать при очаговых и диффузных формах ИБС, КМП, диффузных мио- и перикардитах и др., а также при длительном приеме диуретиков, использовании хинидина, новокаинамида и др.

Увеличение депрессии интервала Q-T в ночные и ранние утренние часы повышает риск внезапной смерти у больных ИМ, ХСН. При этом синдроме нередко отмечается выявление дефицита магния. В лечении используются БАБ и препараты магния (магний оротат по 2 табл. 3 раза в день, магнерот).

Мерцательная аритмия также заметно повышает риск смертности за счет нарастания ФК ХСН и тромбоэмболий.

Ускоренный желудочковый ритм при тахисистолической форме мерцания предсердий может способствовать желудочковой дисфункции, гипокинезии и дилатации камер сердца (обратимая аритмогенная кардиомиопатия).

При мерцательной аритмии у пациентов с ХСН следует решить ряд вопросов:

- вариант мерцательной аритмии — пароксизмальный, постоянный;
- возможность и целесообразность восстановления синусового ритма;
- возможность пролонгирования синусового ритма;
- выбор метода лечения мерцательной аритмии (инструментальная или медикаментозная кардиоверсия, поддерживающая гемодинамику медикаментозная терапия).

При пароксизмальной форме мерцательной аритмии показана попытка кардиоверсии электроимпульсным или медикаментозным способом на фоне антитромботической терапии. Специальной терапии заслуживает постоянная форма мерцательной аритмии (длительность — более 7-10 дней).

Известно, что большая часть ВСС (включая

жизнеопасные желудочковые аритмии) приходится на ранние утренние и частично — на ночные часы. Это связывают с повышением концентрации в крови норадреналина, увеличением ЧСС, АД, повышением агрегации тромбоцитов, снижением фибринолитической активности крови. Из этого следует, что медикаментозные средства нужно назначать с учетом «прикрытия» этих наиболее уязвимых часов.

Выделяются три основные группы признаков ВСС:

- нарушения ритма и проводимости (жизнеопасные желудочковые аритмии, нарушения А-V и внутрижелудочковой проводимости);
- нарушения функции ЛЖ (снижение ФВ, СИ, кардиомиопатия);
- сохраняющаяся ишемия миокарда (депрессия или подъем сегмента ST при проведении мониторинга ЭКГ по Холтеру, стресс-теста при ЭхоКГ и др.).

К числу современных методов прогнозирования ВСС относятся ЭКГ ВР —ППЖ (ЭКГ высокого разрешения с определением поздних потенциалов желудочков), анализ состояния функции ВНС (вегетативной нервной системы) по параметрам вариабельности сердечного ритма и барорефлекса, вариабельность интервала Q-T, отношения QT/RR (значение чувствительности депрессии интервала Q-T больше, чем увеличение длительности интервала Q-T).

В последние годы появился весьма активный метод лечения жизнеопасных аритмий при СН — постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Снижение риска смерти при постановке ИКД наблюдается, прежде всего, у больных, получавших одновременно терапию БАБ.

Несмотря на положительное влияние на риск внезапной смерти, ИКД не является альтернативой антиаритмической терапии, а служит дополнением к ней, существенную роль при этом играет назначение БАБ.

Постановка ИКД позволяет снижать риск смерти от всех причин и внезапной (аритмической) смерти у больных с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ даже при отсутствии желудочковых аритмий. Оптимальным является сочетание ИКД с терапией БАБ.

Результаты исследования SCD-HeFT (Bardy G.H., 2004) подтвердили, что постановка ИКД должна рассматриваться лишь как один из компонентов комплексного лечения больных ХСН. При сочетании ИКД с приемом БАБ снижение риска смерти у больных с ХСН достигало 32%, а при изолированной имплантации дефибриллятора снижение риска становилось минимальным (8%) и недостаточным.

При лечении антиаритмическими препаратами жизнеопасных нарушений ритма, обусловленных ХСН, следует, по-видимому, руководствоваться принципами известного аритмолога Р.Н. Фогорас (1999):

— избегать назначения антиаритмических препаратов всегда, когда это возможно.

— установить «агрессивность» лечения в соответствии с целью лечения.

— подвергнув больного риску, связанному с использованием антиаритмических препаратов, необходимо принять все меры предосторожности для снятия этого риска.

Поступила 12/11-2004

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

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

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос по электронной почте cd@medi.ru
по почте 121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU
по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:
Фамилию ИО, специальность, место работы, должность, точный почтовый адрес для отправки CD, телефон, e-mail (если есть)
Запрос может содержать список лиц _____
Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Лещинский Л.А., Мультановский Б.Л., Петров А.Г.
Ижевская государственная медицинская академия

Резюме

Для изучения влияния артериальной гипертонии (АГ) на стресс-индуцированные аритмии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) было обследовано 196 мужчин с ранее установленным диагнозом ИБС и АГ разной степени тяжести; всем обследованным проведены эхокардиография, велоэргометрическая проба (ВЭП), вычислялись дисперсия скорректированного интервала QT в покое и в ходе проведения ВЭП, время восстановления исходной дисперсии и сегмента ST.

В результате анализа полученных результатов установлено, что АГ и, в наибольшей степени, ТАГ, является фактором риска развития стресс-индуцированной ЖЭС у больных ИБС, способствуя возникновению последней за счет развития ГЛЖ, ведущей к увеличению электрической гетерогенности миокарда. Электрическая гетерогенность миокарда у больных ИБС со стресс-индуцированной ЖЭС, по сравнению с больными без таковой, достигает в ходе проведения пробы с физической нагрузкой большей степени и развивается уже на ранних этапах ВЭП, что может быть использовано для прогнозирования нарушений ритма при физической нагрузке.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, стресс-индуцированная аритмия.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), как изолированная, так и в сочетании с депрессией сегмента ST, является наиболее частым нарушением сердечного ритма при проведении нагрузочных проб [1]. ЖЭС, индуцированная физической нагрузкой, может быть первым или единственным проявлением ишемической болезни сердца (ИБС) [12, 14]. Ее потенциальная опасность определяется тем, что она является фактором риска жизнеопасных аритмий, считающихся в 75 – 90 % случаев причиной внезапной смерти у больных ИБС [6]. Известно, что артериальная гипертония (АГ) способствует росту электрической гетерогенности миокарда, являющейся, в свою очередь, одним из основных факторов риска ЖЭС [13], поэтому изучение влияния АГ на стресс-индуцированные аритмии представляется обоснованным и имеющим практическое значение.

Материалы и методы

Обследовано 196 мужчин трудоспособного возраста с ранее установленным, по общепринятым критериям, диагнозом ИБС, разделенных на 4 группы: у пациентов группы 1 (65 человек) АГ отсутствовала, группы 2 (41 человек) была выявлена мягкая АГ (АГ 1 степени, МАГ), группы 3 (43 человека) – умеренная АГ (АГ 2 степени, УАГ), группы 4 (47 человек) – тяжелая АГ (АГ 3 степени, ТАГ). Тяжесть АГ (степень повышения АД) определялась согласно общепринятой классификации. Группы были сопоставимы по возрасту, клинически определявшемуся функциональ-

ному классу стенокардии (по классификации ВКНЦ, 1984) и степени выраженности хронической сердечной недостаточности, а также не имели достоверных различий по параметрам липидного обмена и частоте, размерам и локализации ранее перенесенного инфаркта миокарда.

Определение дисперсии интервала QT проводилось по общепринятой методике [2, 15]: измеряли интервал QT в 12 отведениях на ЭКГ, записанных до начала и в ходе исследования; конец зубца Т определялся как точка, где зубец Т возвращался к изолинии ТР, или в случаях, если до возвращения зубца Т к изолинии регистрировался зубец U, как самая глубокая точка между ними. В исследование не включались больные с фибрилляцией предсердий и уширением комплексов QRS > 0,12 сек, величины интервалов QT в экстрасистолических комплексах, перед ними и за ними не оценивались. Корректированный интервал QT (QTc) определялся по формуле Базетта (Bazett H.C., 1920: $QTc = QT / \sqrt{RR}$), дисперсия QTc (dQTc) определялась как разница между максимальным и минимальным значениями QTc в 12 отведениях одной ЭКГ.

Всем больным была проведена велоэргометрическая проба (ВЭП) по ступенеобразной методике на аппарате фирмы Monarch (Швеция) в положении «сидя» со снятием ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Исследования проводились в первую половину дня, после легкого завтрака; в день исследования лекарственные препараты принимались после

Таблица 1

Результаты обследования больных в зависимости от наличия и тяжести артериальной гипертензии

	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	p
ММЛЖ, г	211,0±6,92	235,8±10,57	248,5±11,15	286,6±14,42	p1-2<0,05 p1-3<0,01 p1-4<0,001 p2-4<0,05 p3-4<0,05
проба(+), % (чел.)	75,4±5,3 (49)	78±6,5 (32)	74,4±6,7 (32)	82,9±5,5 (39)	нд
КДР, см	5,36±0,08	5,41±0,14	5,42±0,12	5,44±0,12	нд
ФВ, %	64,2±2,26	63,45±3,54	63,38±4,28	59,16±3,91	нд
Е/А	0,97±0,04	0,87±0,05	0,82±0,06	0,7±0,06	p1-3<0,05 p1-4<0,01 p2-4<0,05
ВИР	92,1±4,3	101,4±6,9	107,9±6,5	123,8±7,4	p1-3<0,05 p1-4<0,01 p2-4<0,05
dQTc-исх., мсек ^{1/2}	49,6±4,2	52,9±5,3	54,1±5,4	60,1±5,9	нд
ТФН, Вт	98,2±6,4	96,8±6,7	92,5±6,1	83,1±6,3	нд
ЖЭС, % (чел.)	1,5±1,5 (1)	2,4±2,3 (1)	4,7±3,2 (2)	12,8±4,8 (6)	p1-4<0,05 p2-4<0,05
депрессия ST, % (чел.)	58,5±6,1 (38)	61±7,6 (25)	67,4±7,3 (29)	76,6±6,1 (36)	p1-4<0,05
dQTc-нагр, мсек ^{1/2}	69,2±5,9	77,8±6,5	85,4±7,3	105,7±7,7	p1-4<0,001 p2-4<0,01
TST, мин	1,46±0,18	1,77±0,24	2,08±0,25	2,21±0,24	p1-4<0,05 p1-3<0,05
TdQTc, мин	3,21±0,28	3,74±0,31	4,26±0,33	5,34±0,41	p1-4<0,001 p2-4<0,01 p3-4<0,05 p1-3<0,05

Примечание: нд – нет достоверных различий между группами.

проведения ВЭП. Использовалась схема дозирования нагрузки: 25-50-75-100-125 Вт при продолжительности каждой ступени 3 мин; ЭКГ регистрировалась до ВЭП, в конце каждой ступени и после окончания исследования на 1,2,3,5,7,10 и 20-й минуте отдыха. АД и ЧСС определялись до нагрузки, в конце каждой ступени и в восстановительный период, прекращение пробы и оценка ее результатов осуществлялись по общепринятым [1] критериям. При проведении ВЭП учитывались толерантность к физической нагрузке (ТФН), а также наличие или отсутствие ЖЭС в ходе выполнения пробы (на исходной ЭКГ ЖЭС не было). Для оценки способности сердечно-сосудистой системы к восстановлению после физической нагрузки учитывались восстановительные периоды сегмента ST и dQTc (соответственно, TST и TdQTc), рассчитывавшиеся как период времени от прекращения нагрузки до достижения сегментом ST исходного уровня или до достижения dQTc уровня, соответствовавшего исходному, ±5 %.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось по общепринятой методике на аппарате Sonos-100 (Hewlett Packard, США), о состоянии систолической функции левого желудочка (ЛЖ) судили по величинам его конечно-диастолического объема (КДО) и фракции выброса (ФВ), диастолической — по определявшемуся с помощью доплер-эхокардиографии (ДоЭхоКГ) в постоянно-волновом режиме соотношению максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (Е/А) и времени изометрического расслабления ЛЖ (ВИР); массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereaux.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Excel.

Результаты

Как видно из представленных данных (табл. 1), у больных ИБС, по мере появления и роста тяжести АГ, достоверно возрастала ММЛЖ, что сопровождалось, при отсутствии значимых изменений систолической функции ЛЖ (отсутствие достоверных межгрупповых различий КДР и ФВ), ростом нарушений его диастолической функции (достоверное снижение Е/А и рост ВИР), при этом указанные изменения в наибольшей степени проявлялись у больных ИБС в сочетании с ТАГ. Исходно (в покое) межгрупповых различий в степени электрической гетерогенности миокарда (по показателю dQTc) не было. При проведении ВЭП группы не отличались между собой по ТФН, однако по мере появления и роста тяжести АГ частота возникновения ЖЭС на высоте нагрузки возрастала, достигая достоверно наиболее высоких значений у больных ИБС в сочетании с ТАГ ($p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$). Следует отметить, что у всех обследованных ЖЭС сочеталась с диагностически значимой депрессией сегмента ST, частота появления которой также имела тенденцию к росту, достигая максимума у больных ИБС в сочетании с ТАГ ($p_{1-4}<0,05$). Аналогичным образом возрастала, по мере появления и роста тяжести АГ, и степень электрической гетерогенности миокарда на высоте нагрузки ($p_{1-4}<0,001$; $p_{2-4}<0,01$), а также время восстановления в покое сегмента ST и dQTc.

Для анализа взаимосвязи стресс-индуцированной ЖЭС с показателями функционального состояния миокарда результаты обследования изучались в зависимости от наличия или отсутствия нарушений ритма при физической нагрузке. Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что у больных со стресс-индуцированной ЖЭС и без таковой не было достоверных межгрупповых различий как систоли-

Таблица 2

Результаты обследования больных в зависимости от наличия или отсутствия желудочковой экстрасистолии

	ЖЭС “-“	ЖЭС “+”	p
КДР, см	5,4 ± 0,03	5,41 ± 0,22	нд
ФВ, %	62,7 ± 0,73	61,7 ± 5,1	нд
ММЛЖ, г	240,8 ± 2,1	274,3 ± 24,7	нд
Е/А, ед	0,86 ± 0,02	0,75 ± 0,12	нд
ВИР, мсек	104,7 ± 2,1	113,2 ± 14,9	нд
ТФН, Вт	93,2 ± 2,2	89,6 ± 12,4	нд
TST, мин	1,8 ± 0,07	2,56 ± 0,31	p<0,05
TdQTc, мин	3,93 ± 0,13	6,41 ± 0,97	p<0,05
dQTc-исх, мсек ^{1/2}	53,7 ± 1,2	55,7 ± 7,1	нд
dQTc-1ст, мсек ^{1/2}	61,8 ± 1,4	80,8 ± 7,9	p<0,05
dQTc-1ст/dQTc-исх, ед	1,15 ± 0,06	1,45 ± 0,11	p<0,05
dQTc-нагр, мсек ^{1/2}	81,7 ± 1,6	111,9 ± 11,3	p<0,05

Примечание: нд – нет достоверных различий между группами.

ческой, так и диастолической функций ЛЖ, а также его массы. ТФН между группами также не различалась, однако восстановительный период у больных со стресс-индуцированной ЖЭС был более длительным: по сравнению с больными без нарушений ритма у них имелось достоверное увеличение TST (p<0,05). Степень электрической гетерогенности миокарда, исходно не имевшая межгрупповых различий, в обеих группах характеризовалась тенденцией к росту при физической нагрузке, однако у больных со стресс-индуцированной ЖЭС нарастание dQTc уже на первой ступени ВЭП было более выраженным (достоверное различие dQTc-1ст/dQTc-исх, p<0,05), чем у больных без таковой, и достигало в ходе исследования достоверно более высоких значений (p<0,05). Следует отметить также, что и восстановление исходного уровня электрической гетерогенности миокарда занимало у больных со стресс-индуцированной ЖЭС достоверно более длительное время (p<0,05).

При корреляционном анализе функционального состояния миокарда и стресс-индуцированной ЖЭС (табл. 3) не было выявлено взаимосвязи последней с показателями систолической функции ЛЖ; нарушения ритма сердца на высоте нагрузки в незначительной степени коррелировали с показателями диастолической функции ЛЖ и в несколько большей – с его массой. Достоверной взаимосвязи между стресс-индуцированной ЖЭС и ТФН обнаружено не было. Степень электрической гетерогенности миокарда с наличием стресс-индуцированной ЖЭС исходно (в покое) коррелировала в малой степени, однако, по мере роста физической нагрузки в ходе выполнения ВЭП, степень их взаимосвязи достоверно (по z – критерию Фишера: p₇₋₈<0,01; p₈₋₉<0,01) возрастала, достигая наибольшей выраженности на высоте нагрузки; следует отметить, что степень увеличения пространственной вариабельности интервала QT на

Таблица 3

Взаимосвязь между стресс-индуцированной желудочковой экстрасистолией и показателями функционального состояния миокарда

n	Показатель	r
1	КДР	нд
2	ФВ	нд
3	ММЛЖ	+0,236
4	Е/А	+0,171
5	ВИР	+0,165
6	ТФН	нд
7	dQTc-исх	+0,291
8	dQTc-1ст	+0,511
9	dQTc-нагр	+0,702
10	dQTc-1ст/dQTc-исх	+0,668
11	TdQTc	+0,312
12	TST	+0,303

Примечание: нд – коэффициент корреляции недостоверен.

первой ступени ВЭП (dQTc-1ст/dQTc-исх) также была в достаточно высокой степени взаимосвязана с ее конечным результатом в одном из его аспектов (наличие или отсутствие ЖЭС на высоте нагрузки). Наличие стресс-индуцированной ЖЭС коррелировало также с последующим временем восстановления сегмента ST и исходной степени электрической гетерогенности миокарда.

Обсуждение

Несмотря на то, что в целом роль желудочковых нарушений ритма у больных ИБС доказана, остается много нерешенных вопросов, связанных, прежде всего, с их ранним выявлением [6]; используемые в настоящее время факторы риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных ИБС обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью, что, в свою очередь, побуждает к поиску новых маркеров электрической нестабильности миокарда [17].

Говоря о стресс-индуцированной ЖЭС, важным представляется вопрос о наличии ее связи с ишемией миокарда; у обследованных нами больных с учетом признаков, характерных для «ишемической» ЖЭС (появление и исчезновение эктопических комплексов параллельно с таковым ишемической депрессии сегмента ST) такая связь представляется реально существующей [6].

Отсутствие взаимосвязи между наличием стресс-индуцированной ЖЭС и показателями систолической функции ЛЖ свидетельствует, на наш взгляд, о том, что колебания последних в пределах (как это было у обследованных нами больных), принятых за норму значений не влияют на вероятность развития желудочковых нарушений ритма при физической нагрузке и не являются в их отношении прогностически значимыми; подобное заключение не противоречит, а, в некотором смысле, даже подтверждает «от противного» мнение о том, что риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных ИБС ассоциируется со значительным снижением ФВ — до 30-40% [9].

Известно, что между гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) и желудочковыми нарушениями ритма существует явная взаимосвязь [18]; выявленная нами достоверная ($p < 0,01$), хотя и невысокая, прямая корреляция между ММЛЖ и стресс-индуцированной ЖЭС также свидетельствует в пользу утверждения о том, что вероятность возникновения аритмии, по мере развития ГЛЖ, повышается, однако отсутствие межгрупповых, в зависимости от наличия или отсутствия стресс-индуцированной ЖЭС, различий ММЛЖ и во многом определяемых ею показателей диастолической функции ЛЖ, не позволяет говорить о ней как о единственном и решающем показателе, непосредственно детерминирующем возможность развития аритмии при физической нагрузке. При появлении и росте тяжести АГ, развивающаяся ГЛЖ способствует появлению желудочковых нарушений ритма [10] за счет отмеченного рядом исследователей повышения электрической гетерогенности миокарда [11, 18]; в то же время, она увеличивается и при ИБС [8], и, вероятно, именно «наложением» у обследованных нами пациентов друг на друга 2-х факторов, каждый из которых повышает пространственную вариабельность интервала QT, можно объяснить отсутствие межгрупповых различий ММЛЖ.

Выявленное нами, как и другими авторами [2, 15], увеличение, вне зависимости от наличия стресс-индуцированной ЖЭС, электрической гетерогенности миокарда при физической нагрузке у больных ИБС можно, вероятно, считать одним из отличительных признаков патологии коронарных сосудов, поскольку известно, что у здоровых людей dQTc при нагрузке не возрастает [7]; в то же время, установленный нами

у больных со стресс-индуцированной ЖЭС факт «опережающего» роста электрической гетерогенности миокарда, достигающей в конечном счете достоверно больших значений, чем у больных без аритмий (подобных данных в литературе мы не нашли), заслуживает внимания в плане возможного практического использования. На наш взгляд, более быстрый рост пространственной вариабельности интервала QT у больных со стресс-индуцированной ЖЭС по сравнению с больными без таковой и увеличивающаяся по мере нагрузки взаимосвязь между возникновением аритмии и dQTc (которую можно объяснить тем, что усиление электрической гетерогенности миокарда является, как было сказано выше, одним из основных факторов риска стресс-индуцированной ЖЭС, непосредственно приводящих к ее развитию [16, 18]), может быть использована для прогнозирования их возникновения уже в ходе проведения 1-й ступени ВЭП.

Данные, представленные в зависимости от наличия и тяжести АГ, позволяют не только говорить о том, что при повышении тяжести АГ достоверно повышается вероятность возникновения стресс-индуцированной ЖЭС, но и предположительно высказаться о механизме этого повышения. Достоверный, по мере возникновения и тяжести АГ, рост ММЛЖ имеет одним из своих следствий рост электрической гетерогенности миокарда, что связано с развивающимися процессами ремоделирования ЛЖ, приводящими к неоднородности перфузии сердечной мышцы [3]; в то же время, последнюю можно рассматривать как одно из проявлений известного феномена несбалансированного роста, заключающегося в том, что при гипертрофии органа масса и функциональные возможности структур, отвечающих, в частности, за микроциркуляцию, возрастают в меньшей мере, чем его масса [4]. При нагрузке последствия феномена несбалансированного роста проявляются в большей степени, чем в покое; это вызывает у больных с увеличенной ММЛЖ (по сравнению с больными без таковой) ускоренный и более выраженный рост электрической гетерогенности миокарда, что, в свою очередь, приводит к увеличению у них частоты стресс-индуцированной ЖЭС по сравнению с больными без ГЛЖ. Поскольку развитие ГЛЖ, как, в частности, следует и из полученных нами данных, связано с наличием и тяжестью АГ, прежде всего — с развитием ТАГ. Последнюю, на наш взгляд, следует считать одним из важных факторов риска стресс-индуцированной ЖЭС у больных ИБС.

Достоверный, по мере появления и роста тяжести АГ, рост TST и TdQTc, а также более длительный восстановительный период у пациентов со стресс-индуцированными ЖЭС является, на наш взгляд, дополнительным подтверждением тезиса о более значи-

тельных изменениях миокарда у этих категорий больных и может, вероятно, свидетельствовать об определенном истощении компенсаторных механизмов, способствующих восстановлению исходных электрофизиологических свойств сердечной мышцы; относительно связи нарушений ритма и продолжительности ишемических изменений сегмента ST сходного мнения придерживаются и другие авторы [5]; в то же время, и сама стресс-индуцированная ЖЭС может, за счет нарушения гемодинамики, способствовать удлинению восстановительного периода [16].

Выводы

1. Артериальная гипертония и, в наибольшей степени, тяжелая АГ, является фактором риска развития

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Михеева Т.Г. Функциональные пробы в кардиологии. Лекции III, IV // Кардиология, 1995;12:83-93.
2. Васильева Е.Ю., Артамонов В.Г., Карпман М.Л., Шпектор А.В. Динамика дисперсии скорректированного интервала QT при стресс-тесте и его диагностическое значение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;1:75-80.
3. Кузин А.И., Камерер О.В., Габбасова Л.А., Дружков М.А. Параметры перфузии миокарда в покое и их клиническая оценка у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал 2004;2:16-19.
4. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце // Новосибирск, «Наука», 1991, 352с.
5. Пшеничников И.Н., Шипилова Т.А., Лаане П.Т. Значение безболевой ишемии в определении ближайшего прогноза у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией // Кардиология, 1996; 7: 11-15.
6. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий // Вестник аритмологии, 2002; 30: 31-40.
7. Шпектор А.В., Артамонов В.Г., Карпман М.Л., Васильева Е.Ю. Диагностическое значение динамики дисперсии интервала QTc при проведении теста с физической нагрузкой у больных ИБС // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов, 10-12.10.2000;169.
8. Bruyne M.C., Hoes A.W., Kors J.A., et al. QTc dispersion as predicts cardiac mortality in the elderly // Circulation 1998;97:467-472.
9. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E. et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in multicenter unsustained tachycardia trial // Circulation, 2002 Nov; 106(19): 2466-2472.
10. Elliott P., Sharma S., Varnava A. et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol., 1999; Vol.33: 1596-1601.
11. Galinier M., Blanesu S., Fourcade J. et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension // Eur. Heart J. 1997;18:1484-1491.
12. Fejka M., Corpus R.A., Arends J., et al. Exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia: a significant marker of coronary artery disease? // J. Interv. Cardiol., 2002 Jun; 15(3): 231-235.
13. Figueredo E.G., Ohnishi Y., Yoshida F., Yokoyama M. Usefulness of beat-to-beat QT dispersion fluctuation for identification patients with coronary heart disease at risk for ventricular arrhythmias // Am. J. Cardiol., 2001 Dec 1; 88(11): 1235-1239.
14. Frankis J.P., Pothier C.E., Blackstoun E.H., Lauer M.S. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death // The New England J. of Med., 2003; 9: 781-790.
15. Koide Y., Yotsukura M., Yoshino H., Ishikawa K. Value of QT dispersion in the interpretation of treadmill exercise electrocardiograms of patients without exercise-induced chest pain ST-segment depression // Am.J.Cardiol. 2000;85(9):1094-1099.
16. Members of Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy: emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias // Cardiovasc. Res., 2001; vol.52: 345-360.
17. Myebug R.J., Spooner P.M. Opportunities for sudden death prevention: directions for new clinical and basic research // Cardiovasc. Res., 2001 May; 50(2): 177-185.
18. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy // Europace, 2000; vol.2; 3: 216-223.

Abstract

To investigate arterial hypertension (AH) influence on stress-induced arrhythmias in coronary heart disease (CHD) patients, we examined 196 males with previously verified CHD and various stages of AH. All participants underwent echocardiography, bicycle stress test (BST); corrected cQT (cQT) dispersion at baseline and during BST, as well as recovery time of initial dispersion and ST segment, were calculated.

AH, especially severe AH, was a risk factor for stress-induced ventricular extrasystolia (VES) in CHD patients, by promoting left ventricular hypertrophy (LVH) and myocardial electrical heterogeneity. In CHD patients with stress-induced VES, comparing to VES-free individuals, myocardial electric heterogeneity was maximal during stress tests, increasing at the very beginning of the tests. These results can be used in predicting cardiac arrhythmias incidence during physical stress.

Keywords: Arterial hypertension, coronary heart disease, stress-induced arrhythmia.

Поступила 18/01-2005

СОСТОЯНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Коц Я.И., Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., Маслова Н.В.

Оренбургская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, Оренбург.

Резюме

Исследовалось состояние механизмов регуляции тонуса сосудов у больных гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью с помощью ультразвука высокого разрешения. Установлено, что у пациентов с ГБ происходят выраженные нарушения эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов при достаточной сохранности эндотелий-независимых механизмов. У больных с хронической сердечной недостаточностью происходит нарушение как эндотелий-зависимых, так и эндотелий-независимых сосудистых реакций. Обнаруженные изменения в вазомоторных реакциях сосудов предшествуют морфологическим изменениям сосудистой стенки.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, вазорегуляция сосудистого тонуса, функция эндотелия.

В настоящее время известно, что сосудистый эндотелий активно участвует в регуляции тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); клеточной пролиферации (синтез/ингибирование факторов пролиферации); гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [1, 7, 9].

Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой прежде всего понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны (оксид азота-NO, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрий-уретического пептида, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин-1, супероксид-анион, тромбосан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [6, 8].

В то же время, остается недостаточно изученным участие эндотелиальных механизмов в регуляции тонуса сосудов при ГБ (гипертоническая болезнь) и ХСН (хроническая сердечная недостаточность).

Цель исследования — изучение состояния эндотелиальных механизмов регуляции тонуса сосудов при ГБ и ХСН.

Материал и методы

Изучалась сосудодвигательная функция эндотелия у пациентов с ГБ и ХСН. Исследование проводилось на 10 больных мужского пола с ГБ I-II стадии (классификация ВОЗ), с длительностью заболевания от 2 до 10 лет и 20 больных ХСН I-III функциональных классов по классификации NYHA. В исследование не включали больных с сахарным диабетом,

симптоматической гипертонией, заболеваниями крови, почечной и печеночной недостаточностью. Исследование проводили по методу D.S.Celermajer et al. [5] с использованием ультразвука высокого разрешения. Измерение диаметра плечевой артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7Мгц на ультразвуковой системе «Acuson 128XP» (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба на правой конечности. Исследование проводили в триплексном режиме. САД измеряли по методу Короткова после предварительного нахождения обследуемого в состоянии покоя — лежа на протяжении 10 минут, затем регистрировали с помощью ультразвуковой локацией диаметр сосуда. Далее выше места локации накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до тех пор, пока давление его не становилось на 50 мм рт. ст. выше уровня САД. Это приводило к компрессии плечевой артерии и временному прекращению кровотока, которое поддерживалось в течение 3 минут (рис. 1).

Возникающая окклюзия временно выключала механическую стимуляцию эндотелия [3], а, возможно, и некоторые другие факторы стимуляции эндотелиальной секреции, например изменение режима оксигенации. Прекращение кровотока по плечевой артерии отслеживали с помощью цветного доплеровского картирования потока. По завершении компрессии воздух из манжеты выпускали и в течение первых 15 секунд — в фазу реактивной гиперемии (рис. 2) — регистрировали диаметр сосуда.

Спустя четверть часа, по мере восстановления изначального диаметра артерии, пациент получал сублингвально 500мкг нитроглицерина, следовавшая за этим реакция артерий записывалась на протяжении 5 минут. Нитроглицерин вызывал эндотелий-независимую вазодилатацию, что использовалось в качестве

контроля за состоянием гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Ультразвуковым способом измерялась толщина слоя интима-медия общей сонной артерии. Данный показатель использовался в качестве маркера атеросклеротических изменений сосудистой стенки у обследованного контингента лиц.

Обработка данных проводилась на ЭВМ с помощью программы «Биостатистика 4.03 для Windows» с использованием t-критерия Стьюдента.

Контрольную группу составляли двенадцать практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 46 лет.

Результаты и обсуждение

Компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока на правой плечевой артерии (рис.3) приводила к увеличению просвета сосуда у всех обследованных контрольной группы, при этом дилататорная реакция составляла 0,7 мм, а просвет сосуда увеличивался с 4,0 до $4,7 \pm 0,3$ мм, что соответствует 17,5% (в норме прирост диаметра сосуда составляет 10% и выше от изначального) и позволяет оценивать состояние эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

Введение 500 мкг нитроглицерина позволяло отслеживать состояние не зависящих от эндотелия компонентов сосудистого тонуса.

В контрольной группе это выражалось в дилататорной реакции в 0,9 мм и приводило к увеличению просвета сосудов на 22,5 %. Исследование сосудодвигательных реакций у больных с гипертонической болезнью показало, что формирование тонуса сосудов у них нарушено. В частности, компрессионное воздействие, приводящее к временному исключению влияния артериального давления на эндотелий сосудистой стенки и последующее восстановление кровотока, не приводило к выраженной дилататорной реакции, а в ряде случаев происходила даже вазоконстрикция. В среднем, диаметр сосудов увеличивался на $0,4 \pm 0,05$ мм, что составляет 57,1% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Столь выраженное (на 42,9%) редуцирование ответных реакций гладкомышечных клеток сосудистой стенки свидетельствует о существенных изменениях в эндотелий-зависимых механизмах регуляции сосудистого тонуса у больных гипертонической болезнью. Вместе с тем, реакции гладкомышечных клеток плечевой артерии на введение нитроглицерина у этой же группы больных сохранялись в значительно большей мере и составляли 77,8% или $0,7 \pm 0,3$ мм по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Это позволяет думать о достаточной степени сохранности эндотелий-независимых механизмов регуляции тонуса сосудов при артериальной гипертензии.

Существенные изменения в механизмах регуля-

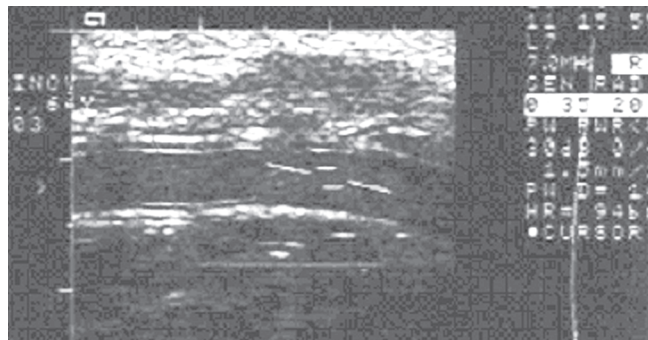


Рис. 1 Фаза окклюзии ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией. Регистрируется отсутствие сигнала кровотока.

ции тонуса сосудов были выявлены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Так, из 20 обследуемых у 11 была обнаружена вазоконстрикторная реакция на компрессионную пробу, а в остальных случаях возникавшая вазодилататорная реакция была слабо выражена и существенно уступала таковой в контрольной группе. В среднем диаметр плечевой артерии уменьшался с 4,8 мм до $4,3 \pm 0,02$ мм ($p < 0,05$), что составляло 71,4% по сравнению с контрольной группой. Такое изменение выраженности (на 28,6%) и направленности реакций сосудистой стенки при хронической сердечной недостаточности свидетельствует о значительном изменении эндотелий-зависимых механизмов регуляции у лиц с данной патологией. В то же время, реакции сосудодвигательного аппарата на введение нитроглицерина не претерпевали существенных изменений и приводили хотя и к менее выраженной, но все же вазодилатации.

Наряду с этим, измерение слоя интима-медия у больных с ГБ и ХСН показало, что толщина слоя оказалась равной, соответственно, $0,75 \pm 0,07$ мм и $0,76 \pm 0,58$ мм, что достоверно не отличалось от показателя интима-медия у здоровых лиц контрольной группы, у которых этот показатель составил $0,72 \pm 0,18$ мм ($p > 0,05$). Это позволяет предположить, что обнаруженные изменения реакций сосудистой стенки у па-

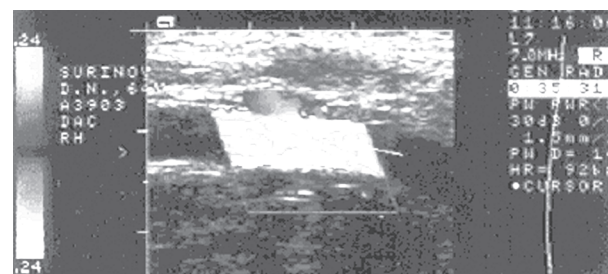


Рис. 2 Фаза гиперемии ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией. Первые 15с после спуска воздуха из манжеты регистрируется максимальная скорость кровотока и цветное окрашивание просвета артерии.

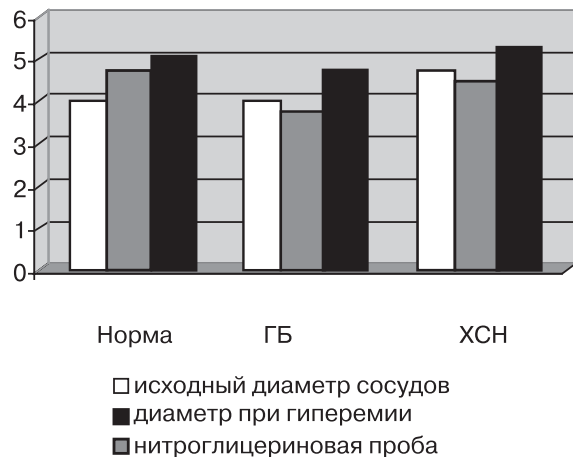


Рис.3. Изменения диаметра плечевой артерии при проведении пробы.

Примечание: разница статистически достоверна по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

циентов с ГБ и ХСН формируются до развития выраженных морфологических изменений сосудистой стенки.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности происходят существенные изменения в механизмах формирования тонуса сосудов. И, прежде всего, это относится к эндотелий-зависимым механизмам регуляции, с помощью которых реализуются региональные влияния на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Такие взаимоотношения эндотелия сосудистой стенки с сосудодвигательным аппаратом оказываются возможными благодаря их секреторной активности, обусловленной эндокринными функциями эндотелиоцитов, выделяющих вазоактивные вещества дилататорной (простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, оксид азота, натрий-уретический пептид типа С, адреномедулин) и констрикторной (эндотелин-1, простагландин H2) групп [1]. Таким образом, эндотелиальные клетки, выполняя различные функции, являются точкой приложения нервной и гуморальной регуляции тонуса сосудов. Наибольшим влиянием на регионарную гемодинамику отличаются ок-

сид азота и эндотелин, баланс взаимодействия которых обеспечивает соответствие между метаболическими потребностями тканей и величиной кровотока через сосуд. Возникновение гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности нарушают привычное взаимоотношение эндотелина и оксида азота в регуляторном влиянии на тонус сосудистой стенки, что и приводит к явной или скрытой несостоятельности гемодинамики.

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при ГБ окончательно не выяснены, однако придается значение снижению активности NO-синтазы, что приводит к снижению продукции NO, а также повышенной его инактивации свободными радикалами — продуктами перекисного окисления липидов [4].

Предполагается также, что в основе развития эндотелиальной дисфункции у больных ХСН могут быть несколько механизмов: 1) сниженное высвобождение NO в ответ на рецептор- или поток-обусловленное воздействие; 2) дефицит исходного субстрата — L-аргинина; 3) увеличенная инактивация NO свободнорадикальными веществами; 4) повышенная активность ренин — ангиотензиновой системы (РАС) и, соответственно, увеличенный распад брадикинина; 5) повышение уровня эндотелина-1, что ведет к значительному повышению сосудистого сопротивления [2].

Выявление причин и механизмов такой несостоятельности эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов при вышеназванной патологии позволит найти новые пути к диагностике и лечению возникающих нарушений.

Выводы

1. У больных ГБ происходит существенное нарушение механизмов регуляции тонуса сосудов с преобладанием нарушения эндотелий-зависимых механизмов.

2. У больных с ХСН также происходит нарушение механизмов регуляции тонуса сосудов как в отношении эндотелий-зависимых, так и эндотелий-независимых компонентов.

3. У больных ГБ и ХСН нарушение эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов предшествует развитию морфологических изменений в сосудистой стенке.

Литература

1. Затеишикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998.- № 9.- С. 68-80.
2. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы. // Сердечная недостаточность. 2002.- Т.3.- №1.- С. 23.
3. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А. «Дисфункция эндотелия» в патогенезе атеросклероза и его осложнений // Креmlевская медицина. Клинический вестник, 1999, №2.- С. 2-19.
4. Cadrillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A. et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension // Circulation. -1998.-97.-P.851- 6.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992.- Vol. 340 (8828). - P.1111-1115.
6. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // FASEB J. 1989.-Vol.3-P. 2007-2018.
7. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium// Clin Cardiol. 1997.-Vol. 20 (11 Suppl 2): II-P.3-10.
8. Vanhoutte P.M., Mombouli J.V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // Prog. Cardiovasc. Dis., 1996.-Vol.39.-P. 229-238.
9. Vaughan D.E., Rouleau J-L., Ridker P.M. et al. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction // Circulation, 1997.-Vol. 96-P.442-447.

Abstract

Mechanisms of vascular tonus regulation in patients with essential arterial hypertension (EAH) and chronic heart failure (CHF) were examined by high-definition ultrasound method. EAH patients demonstrated substantially disturbed endothelium-dependent mechanisms of vascular tonus regulation, with intact endothelium-independent mechanisms. In CHF individuals, both endothelium-dependent and independent vascular reactions were disturbed. The observed changes in vasomotor reactions might precede morphological changes in vascular wall.

Keywords: Arterial hypertension, chronic heart failure, vascular tonus regulation, endothelial function.

Поступила 25/02-2004

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

cardio.medi.ru ~ Кардиология на MEDLRU - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Address <http://cardio.medi.ru/> Go Ссылки

cardio.medi.ru Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения! Соглашение об использовании

Кардиологические программы компаний

Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca

SCHWARZ PHARMA

RANBAXY

Журналы и сайты

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.

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

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

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

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

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

Сердечно-сосудистые средства

Ингибиторы АПФ

[Капотен](#)
[Коверекс](#)
[Моэкс](#)
[Моноприл](#)
[Тениоми](#)
[эналаприл](#)
[Берлиприл 5](#)
[Инвори](#)
[Корприл](#)
[Эналаприл-акри](#)

Антагонисты рецепторов ангиотензина

[Атакан](#)
[Теветан](#)

Бета-адренблокаторы

[Акрипидол](#)
[Анаприлин](#)
[Атенолол-акри](#)
[Вискен](#)
[Коргард](#)
[Небилет ретард](#)
[Обидпан](#)
[Сандонорм](#)

[метопролол](#)

Internet

СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ, И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА

Хозяинова Н. Ю., Царева В. М.

Смоленская государственная медицинская академия, кафедра терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС

Резюме

В работе изучены особенности ремоделирования сердца, вариабельности сердечного ритма, дисперсии интервала QT, эктопической активности миокарда у больных артериальной гипертонией (АГ) в зависимости от пола и возраста. Обследовано 387 больных АГ (189 – мужчин, 198 – женщин). Группу контроля составили 195 практически здоровых лиц (99 – мужчин, 96 – женщин). Всем пациентам проводились эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Полученные результаты показали, что у больных АГ мужчин преобладает активация симпатического тонуса, дисперсия скорректированного интервала QT, чаще регистрируются угрожаемые желудочковые аритмии, что ассоциируется с высоким риском внезапной аритмической смерти и сопровождается неблагоприятными концентрическими типами ремоделирования ЛЖ. У женщин 50–59 лет преобладает эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. Более выраженные структурно-функциональные нарушения у мужчин связаны с частым сочетанием АГ и ИБС (85%) по сравнению с женщинами, у которых АГ в 92% носит изолированный характер.

Ключевые слова: ремоделирование, артериальная гипертония, вариабельность сердечного ритма, дисперсия интервала QT, эктопическая активность миокарда, половые различия.

Прогноз артериальной гипертонии (АГ) в значительной мере определяется структурно-геометрической и функциональной перестройкой сердца и сосудов, определяемой термином «ремоделирование» сердечно-сосудистой системы, включающим процессы гипертрофии миокарда, дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии, нарушению систолической и диастолической функций [5]. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при АГ является, с одной стороны, осложнением АГ и предвестником клинических проявлений хронической сердечной недостаточности, а с другой стороны – фактором прогрессирования АГ и предиктором декомпенсации сердечной деятельности.

Особенности ремоделирования сердца наиболее детально изучены у больных инфарктом миокарда, тогда как при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, например АГ, характер патологических изменений изучен в меньшей степени [2]. По данным литературы, основным проявлением структурно-геометрических изменений ЛЖ у больных АГ является концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), которая формируется как адаптивная реакция миокарда на нагрузку давлением и обеспечивает поддержание соответствия сократительной функции ЛЖ возросшей постнагрузке [4]. При этом прогрессирующая ГЛЖ может сопровождаться нарушением автоматизма, возбудимости и сократимости миокарда, а также относительной гипоксией миокарда [6].

В настоящее время остается спорным вопрос об изменениях показателей ремоделирования сердца в зависимости от пола и возраста [7, 10]. Не определена

взаимосвязь структурно-функциональных показателей сердца и вариабельности сердечного ритма (ВСР), дисперсии скорректированного интервала QT, эктопической активности миокарда у больных АГ.

Цель исследования – изучение влияния пола и возраста на структурно-геометрическое ремоделирование сердца у больных АГ и определение взаимосвязи структурно-функциональных показателей сердца и ВСР, дисперсии скорректированного интервала QT, эктопической активности миокарда.

Материал и методы

В исследование было включено 387 больных АГ (189 – мужчин, 198 – женщин), группу контроля составили 195 практически здоровых лиц (99 – мужчин, 96 – женщин). Контрольная и основная группы рандомизировались таким образом, чтобы они были сопоставимы по возрасту и полу. Между мужчинами и женщинами основной группы достоверных различий по возрасту, стажу АГ и уровню АД не выявлено ($p > 0,05$). При сборе анамнеза анализировались «традиционные» факторы риска, включая злоупотребление солью (исследовался порог вкусовой чувствительности к поваренной соли – ПВЧПС).

Из исследования исключались пациенты с симптоматической АГ, гемодинамически значимыми врожденными и приобретенными пороками сердца, клинически выраженной ИБС, рестриктивными и обструктивными формами кардиомиопатии, перикардитами, мерцательной аритмией, легочной гипертензией, почечной и печеночной недостаточностью.

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате «Sonos-2500» (Hewlett

Таблица 1

Показатели структурно-геометрического ремоделирования сердца в различных возрастных группах у мужчин, больных артериальной гипертонией (M±SD)

Показатели	Возрастные группы			
	30-39 (n=29)	40-49 (n=45)	50-59 (n=56)	60-75 (n=59)
Средний возраст	35,2±2,4	47,1±2,5	56,3±2,9	65,9±5,4
ИММЛЖ (г/м ²)	132,3±6,4	136,5±8,9*	143,5±6,4***	154,6±7,1***
ИОТМ	0,45±0,08	0,47±0,1	0,49±0,12	0,46±0,11
ФВЛЖ (%)	66,4±6,2	66,6±8,5	62,5±9,2*	52,5±7,6*
Е/А лж	0,99±1,2	0,82±1,6	0,75±2,9*	1,51±1,4*
Е/А пж	0,98±1,7	0,97±1,2	0,96±2,1*	1,75±1,4*

Примечание: достоверность отличий между более старшей и младшей соседними возрастными группами: – * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

Paskard, США) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности. Объемные показатели и фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли по методу дисков (модифицированный алгоритм Simpson). Массу миокарда ЛЖ определяли по методике «площадь-длина», рекомендованной Американским обществом эхокардиографии и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Рассчитывали индекс относительной толщины миокарда (ИОТМ). Диастолическая функция левого желудочка (ДФЛЖ) анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока, диастолическая функция правого желудочка (ДФПЖ) – при регистрации транстрикуспидального диастолического потока в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Для суточной регистрации ЭКГ использовали систему холтеровского мониторинга XM DRG Mediarc Holter Win P-V («DRG International, Inc.», США). Определялись следующие показатели: SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех кардиоинтервалов RR (отражает суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения); PNN50 – доля соседних интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс (показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим); RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов RR (показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции).

Автоматически производился анализ процессов реполяризации желудочков. Рассчитывалась скорректированная величина интервала QT путём преобразования с помощью формулы Bazget: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, где QT_c – продолжительность скорректированного интервала QT, RR – длительность кардиоцикла. Дисперсия скорректированного интервала QT вычислялась по формуле: $QT_{cd} = QT_{cmax} - QT_{cmin}$, где QT_{cd} – дисперсия скорректированного интервала QT, QT_{cmax}

и QT_{cmin} – максимальная и минимальная продолжительность интервала QT, скорректированного с частотой сердечных сокращений.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6,0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95%-й интервал. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Mann–Whitney и Wilcoxon.

Результаты и обсуждение

По данным литературы, основным проявлением ремоделирования ЛЖ у больных АГ является утолщение стенок ЛЖ при неизменных или сниженных объемных показателях и сохраненной систолической функции [3]. При оценке эхокардиографических показателей были выявлены следующие особенности: в контрольной группе у мужчин, по сравнению с женщинами, выявлены достоверно более высокие значения ИММЛЖ ($102,5 \pm 13,8$ г/м² и $91,2 \pm 12,6$, соответственно; $p < 0,05$). У мужчин, по сравнению с женщинами, как в контрольной, так и в основной группах наблюдались более высокие значения показателей диастолической и систолической функций ($p > 0,05$), имеющие тенденцию к ухудшению с возрастом (табл.1).

У мужчин, больных АГ, ИММЛЖ и ИОТМ статистически достоверно выше, чем у женщин (ИММЛЖ у мужчин $138,5 \pm 7,8$ г/м² против $126,3 \pm 8,6$ у женщин, $p < 0,05$; ИОТМ у мужчин $0,48 \pm 0,11$ против $0,44 \pm 0,08$ у женщин, $p < 0,05$), которые, прогрессируя с возрастом, эти показатели указывают на преобладание неблагоприятного варианта концентрической ГЛЖ.

У женщин 50-59 лет в контрольной и основной группе, по сравнению с другими возрастными подгруппами, обнаружены достоверные различия по параметру ИОТМ ($< 0,45$), что указывает на преобладание у женщин эксцентрического варианта ремодели-

Таблица 2

Показатели структурно-геометрического ремоделирования сердца в различных возрастных группах у женщин, больных артериальной гипертензией (M±SD)

Показатели	Возрастные группы			
	30-39 (n=31)	40-49 (n=50)	50-59 (n=59)	60-75 (n=58)
Средний возраст	36,4±2,8	44,2±2,6	55,3±2,9	68,2±6,3
ИММЛЖ(г/м ²)	116,5±6,5	121,6±8,7	126,3±8,2*	138,96±6,2*
ИОТМ	0,42±0,09	0,43±0,11*	0,37±0,12***	0,47±0,08**
Е/А лж	0,85±1,4*	0,78±1,9*	0,7±1,7*	0,61±1,6*
Е/А пж	0,84±1,5*	0,76±1,5*	0,69±1,8*	0,57±1,5*

Примечание: достоверность отличий между более старшей и младшей соседними возрастными группами (* p < 0,05, ***p- < 0,001).

рования ЛЖ — за счет его полости — вероятно, вследствие возрастания венозного тонуса и объема циркулирующей крови (табл. 2).

Тенденция к объемной перегрузке левых камер сердца среди женщин 50-59 лет, возможно, связана со злоупотреблением соли. Подтверждением этому являются достоверно более высокие значения ПВЧПС среди женщин 50-59 лет, по сравнению с 40-49 летними (0,37±0,05 против 0,15±0,06, соответственно). Согласно данным литературы, возможная причина преобладания эксцентрического ремоделирования у данной категории лиц — дисфункция почечных канальцев (сниженный натрийурез) вследствие генетических особенностей, инфекции мочевых путей, тубулоинтерстициальных поражений, связанных с бесконтрольным приемом анальгетиков [1].

Наименее выраженные нарушения ДФЛЖ, обусловленные нарушением активной релаксации, чаще встречались в группе женщин, больных АГ (78%). У мужчин были выявлены более выраженные нарушения ДФЛЖ, связанные с повышенной жесткостью миокарда (66%). По литературным данным, в основе нарушения активной релаксации лежит перестройка непосредственно кардиомиоцитов, а к повышению жесткости миокарда приводит нарушение интерстициальных компонентов миокарда [5]. По-видимому, более выраженные нарушения ДФЛЖ у мужчин связаны с частым сочетанием АГ и ИБС (85%), по сравнению с женщинами, у которых АГ в 92% носит изолированный характер.

В контрольной и основной группе мужчин и женщин проводился регрессионный анализ для определения связи между возрастом, полом и основными параметрами ремоделирования сердца. В основной группе мужчин обнаружена прямая корреляция возраста с ИММЛЖ. Увеличение возраста на год ассоциируется с увеличением ИММЛЖ на 1,78 г/м² (ИММЛЖ = 59,025+1,783 возраст, p=0,0000) и ИОТМ на 0,2 единицы (ИОТМ = 41,543+0,198 возраст, p=0,03). У больных АГ мужчин увеличение возраста на год ассоциируется с уменьшением отношения Е/А на 0,2 единицы (Е/А = 1,943-0,179 возраст,

p=0,0000). В контрольной группе наблюдалась достоверная обратная корреляция возраста с индексом раннего наполнения ЛЖ и ПЖ — Е/А (r=-0,61; r=-0,54, p<0,05), ассоциированная с мужским полом. Полученные данные подтверждают, что даже у практически здоровых людей с возрастом наблюдается нарушение диастолического наполнения, обусловленное увеличением массы миокарда и снижением его эластичности.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ, в группе больных АГ мужчин отмечено достоверное снижение показателей ВСР по сравнению с женщинами. Суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) был снижен на 12,2%, показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим (PNN50) — на 23,7%, активность парасимпатического звена вегетативной регуляции (RMSSD) — на 15,6%. Полученные результаты свидетельствуют о вегетативном дисбалансе, проявляющемся в снижении тонуса парасимпатической нервной системы и повышении активности симпатического влияния у больных АГ, мужчин по сравнению с женщинами.

Анализируя данные о влиянии ГЛЖ на показатели ВСР, мы не обнаружили достоверной взаимосвязи между ними. Отсутствие взаимосвязи ИММЛЖ с параметрами временного анализа ВСР отражает, по нашему мнению, независимое прогностическое значение каждого из них. Это соответствует предположению о том, что эхокардиография и суточное мониторирование ЭКГ являются отражением различных аспектов деятельности сердечно-сосудистой системы [9].

В настоящее время одним из предикторов развития ряда серьезных осложнений, включая внезапную смерть, является дисперсия интервалов QT [8]. Показатели процессов реполяризации желудочков в группах больных АГ, в сравнении с пациентами контрольной группы, представлены в табл. 3.

При сравнительном анализе выявлены значимые различия в характере распределения показателей процессов реполяризации желудочков в двух группах.

Таблица 3

Показатели процессов реполяризации желудочков у больных артериальной гипертонией (М ± SD)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные АГ (n = 142)	p
QTc, мс	401,2 ± 8,9	411,0 ± 9,9	p < 0,05
QTcmax., мс	419,9 ± 14,1	438,1 ± 11,2	p < 0,001
QTcmin., мс	382,8 ± 9,2	371,5 ± 8,4	p < 0,05
QTcd, мс	39,1 ± 12,1	68,1 ± 13,7	p < 0,001

У больных АГ значения QTc, QTcmax, QTcmin и QTcd были достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Увеличение QTcd происходило как за счёт роста QTcmax, так и за счёт снижения QTcmin. Полученные результаты свидетельствуют о негетерогенности процессов реполяризации желудочков у больных АГ.

Представляло интерес проанализировать взаимосвязь QT скорректированного и его дисперсии с типом структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ. Линейной зависимости QTc и его дисперсии с ИММЛЖ в нашем исследовании выявлено не было. Однако у больных АГ с наличием концентрических типов ремоделирования ЛЖ значения QTc дисперсии были достоверно выше, чем у больных АГ с эксцентрическим ремоделированием. Повышение происходило как за счёт увеличения QTcmax, так и за счёт уменьшения QTcmin (табл.4). Это указывает на то, что величина QTcd не зависит прямо от значения ИММЛЖ, тем не менее, увеличение QTcd ассоциируется с концентрическим ремоделированием ЛЖ, которое является независимым прогностически неблагоприятным фактором у больных АГ.

Результаты анализа эктопической активности миокарда показали, что при суточном мониторингировании ЭКГ нарушения ритма выявлены у 90,8% больных АГ и у 66,7% пациентов контрольной группы. У практически здоровых лиц наджелудочковые аритмии встречались достоверно чаще — 56,7%, чем желудочковые — 13,3% (p < 0,01). Значимые наджелудочковые нарушения ритма (НЖНР) были только у 6,7% пациентов контрольной группы, а угрожаемые желудочковые нарушения ритма (ЖНР) вообще отсутствовали. Таким образом, все аритмии, выявленные у пациентов контрольной группы, являлись доброкачественными и не влияли на самочувствие и прогноз пациентов. Распространённость аритмий у пациентов контрольной группы соответствовала данным литературы [11]. При сравнении структуры НЖНР и ЖНР у больных АГ с группой контроля отмечено достоверно больше значимых НЖНР и угрожаемых ЖНР у больных АГ.

Нами проведен линейный регрессионный анализ взаимосвязи показателей гипертонического сердца (градаций ЖНР от ИММЛЖ) у мужчин и женщин, больных АГ. Определена статистически достоверная линейная связь в двух группах больных. Однако вли-

Таблица 4

Показатели процессов реполяризации желудочков в группе артериальной гипертонии в зависимости от структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ (М ± SD)

Показатели	АГ (n = 142)	
	Эксцентрический тип ремоделирования (n = 37)	Концентрические типы ремоделирования (n = 105)
QTc, мс	409,3 ± 9,2	411,9 ± 9,6
QTcmax., мс	439,6 ± 7,9	448,1 ± 8,6*
QTcmin., мс	372,5 ± 6,7	360,7 ± 7,2*
QTcd, мс	69,4 ± 7,2	86,4 ± 6,1**

Примечание: достоверность отличий между более старшей и младшей соседними возрастными группами (* — p < 0,05, ** — p < 0,01).

яние ИММЛЖ на ЖНР было в большей степени выражено у мужчин (-1,8840 + 0,021 • ИММЛЖ; r = 0,49; p = 0,0001), чем у женщин (-1,9203 + 0,039 • ИММЛЖ; r = 0,52; p = 0,0001). Таким образом, данные регрессионного анализа указывают на роль структурно-функциональной перестройки миокарда в генезе желудочковой эктопической активности, особенно у мужчин, подчеркивая ведущее значение мужского пола как независимого фактора прогрессирования гипертонического сердца.

Выводы

У больных АГ мужчин, по сравнению с женщинами, преобладает активация симпатического тонуса, больше дисперсия скорректированного интервала QT, чаще регистрируются угрожаемые желудочковые аритмии, что ассоциируется с высоким риском развития внезапной аритмической смерти и сопровождается неблагоприятными концентрическими типами ремоделирования ЛЖ.

У женщин 50-59 лет преобладает эксцентрическое ремоделирование ЛЖ за счет его полости вследствие возрастания венозного тонуса и объема циркулирующей крови.

Мужской пол — независимый и более уязвимый фактор прогрессирующего ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Более выраженные структурно-функциональные нарушения у мужчин связаны с частым сочетанием АГ и ИБС (85%), по сравнению с женщинами, у которых АГ в 92 % носит изолированный характер.

Литература

1. Бойцов С.А.// Consilium Medicum. — 2004. — Т.6. — №5. — С.315-319.
2. Козина А.А., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н.// Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, №4. — С. 124-127.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н.// Кардиология. — 2003. — № 10. — С.99-104.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н.// Кардиология. — 2003. — № 11. — С.98-101.
5. Шляхто Е.В., Конради А.О.// Сердце. — 2002. — Т.1. — № 5 (5). — С.232-234.
6. Шляхто Е.В., Конради А.О.// Артериальная гипертензия. — 2003. — Т.3. — № 9.
7. Bidoggia H., Maciel J., Capalozza N. et al.// Ann. Heart J. — 2000. — Vol.40. — P.678-683.
8. Chapman N., Mayet J., Ozkor M. et al.// Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol.14. — P.455-462.
9. Desai M., Li L., Desta Z., Malik M., Flockhart D.// Br. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol.55(6). — P.511-517.
10. Gryglewska B., Grodzicki T., Czarnecka D.// J. Hypertens. — 2000. — Vol.18(4). — P.461-464.
11. Ozdemir A., Telli H.H., Temizhan A.// Anadolu. Kardiyol. Derg. — 2002. — Vol.2(4). — P.293-299.

Abstract

Heart remodeling, heart rate variability, QT dispersion, and myocardial ectopic activity were studied in arterial hypertension (AH) patients, according to their gender and age. In total, 387 individuals with AH were examined: 189 males, and 198 females. The control group included 195 relatively healthy persons (99 males, 96 females). All participants underwent echocardiography, and Holter ECG monitoring. Hypertensive males demonstrated sympathetic hypertonus, cQT dispersion, and higher rate of potentially dangerous ventricular arrhythmias, that was associated with increased risk of sudden arrhythmic death, and concentric left ventricular hypertrophy (LVH). In females aged 50-59, eccentric LVH was more prevalent. Greater structural and functional disturbances in males could be explained by more frequent (85%) combination of AH and coronary heart disease (CHD); 92% of females had isolated AH.

Keywords: Remodeling, arterial hypertension, heart rate variability, QT dispersion, myocardial ectopic activity, gender differences.

Поступила 12/11-2004

ПОДПИСКА — 2005

на июль — декабрь по Объединенному каталогу

На почте продолжается подписка на журнал "Российский кардиологический журнал" по Объединенному каталогу Пресса России "ПОДПИСКА-2005, второе полугодие".

Условия оформления подписки (аннотация, индекс(ы), стоимость) вы найдете в I томе каталога, на страницах, указанных в Тематическом и Алфавитном указателях

Контактные номера телефонов специалиста по распространению редакции и/или Агентства ИД "Экономическая газета" — (095) 151-3053.



АРТЕРИАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В.
Пермская государственная медицинская академия, Пермь

Резюме

Цель исследования — изучить ремоделирование и жесткость стенки артерий эластического и мышечного типов у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста (АГП) в сравнении с относительно здоровыми ровесниками. В исследование включены 66 пациентов с АГ и 28 человек с нормальным уровнем АД, сопоставимых по возрасту и полу. При помощи ультразвукового метода исследовались плечевая и общая сонная артерия: ультразвуковая анатомия сосудов, показатели жесткости (скорость распространения пульсовой волны, модули Юнга и Петерсона, циркуферентное напряжение). Выявлено увеличение жесткости артерий эластического и мышечного типов при АГП за счёт активного и пассивного компонентов. При АГП ремоделирование сонной артерии выражено сильнее, чем ремоделирование плечевой артерии. Наиболее чувствительным показателем, характеризующим ремоделирование артерий мышечного типа, является отношение стенка/просвет.

Ключевые слова: сосудистое ремоделирование, артериальная гипертония, жесткость артериальной стенки.

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) едва ли нуждается в объяснении. Особую подгруппу составляют пожилые больные АГ. На то есть ряд причин: это достаточно многочисленная (если не самая многочисленная) часть гипертензивной популяции [1], её отличает своеобразие патофизиологии и клиники [1, 2, 7].

Упомянутое своеобразие патофизиологии вкратце сводится к наличию сниженной податливости и повышенной жесткости артериального русла, ассоциированных с повышением АД, особенного пульсового. Основой этого является ремоделирование артерий.

В настоящее время повышение ригидности стенки крупных артерий при АГ не вызывает сомнений. С другой стороны, известно, что возраст также повышает артериальную жесткость. Представляет интерес соотношение этих двух процессов при артериальной гипертензии у пожилых (АГП). Перспективна раздельная оценка активной (внешней) и пассивной (внутренней) жесткости. Под первой понимают жесткость, вызванную гемодинамическими факторами (уровнем АД) и тонусом гладкой мускулатуры, под второй — обусловленную соединительно-тканым каркасом и ростом мышечной массы сосудистой стенки. Некоторые авторы отрицают существование пассивного (самостоятельного, первичного) компонента при АГП [2].

Раздельная оценка видов жесткости могла бы иметь значение для прогноза (активная жесткость зависит от давления, и, значит, снижается при любом снижении АД; пассивная, напротив, резистентна к гипотензивной терапии). С появлением в продаже препаратов, модулирующих соединительнотканый каркас стенки сосуда, подобная оценка позволила бы определять показания для такой терапии.

Цель исследования — изучение структурно-функционального состояния стенки сосудов эластического

и мышечного типов у больных АГП и относительно здоровых ровесников ультразвуковым методом.

Материалы и методы

Обследованы 94 человека пожилого и старшего возраста. Из них в группу относительно здоровых вошли 28 человек. Средний возраст в данной группе равнялся $64,8 \pm 0,6$ лет, систолическое АД (САД) — $120,35 \pm 8,1$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — $73,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. Группу пациентов с АГП составили 66 человек, средний возраст которых равнялся $66,9 \pm 0,68$ лет. Средние показатели АД в этой группе были следующими: САД — $168,4 \pm 2,8$, ДАД — $91,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. Средняя продолжительность заболевания равнялась $18,7 \pm 1,9$ лет. У 22 человек (32%) ранее наблюдались сердечно-сосудистые осложнения в виде инфаркта и инсульта, у 10 из них — инсульт.

При помощи ультразвукового дуплексного сканирования датчиком 10 МГц исследовались плечевая артерия (ПлА) и общая сонная артерии (ОСА) как представители сосудов мышечного и эластического типов, соответственно. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–5 см проксимальнее локтевого сгиба. ОСА исследовали в стандартной проекции.

В качестве показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки оценивались следующие параметры. Измеряли общую толщину сосудистой стенки и комплекс интима-медиа (ИМТ), диаметр артерий в систолу и диастолу, средний внутренний и средний наружный диаметры, рассчитывали удельный артериальный вес (АВ).

Для оценки жесткости сосудистой стенки использовали расчетные критерии: относительную толщину стенки (RWT), эластический модуль Петерсона (Е Петерсона), при расчете которого учитывается пульсовое давление и изменение диаметра артерий в сис-

Таблица 1

Результаты исследования структурно-функционального состояния плечевой артерии у больных артериальной гипертонией пожилого и старшего возраста и относительно здоровых ровесников

Показатель/группа	Пациенты с АГ	Здоровые	p
Внутренний диаметр в систолу	0,42±0,006	0,43±0,008	0,30
Внутренний диаметр в диастолу	0,37±0,006	0,39±0,009	0,20
Средний внутренний диаметр	0,39±0,006	0,41±0,008	0,24
Средний наружный диаметр	0,56±0,008	0,56±0,01	0,85
IMT	0,046±0,0021	0,049±0,0013	0,22
Общая толщина стенки	0,118±0,0038	0,105±0,0050	0,057
RWT	0,628±0,019*	0,535±0,0216	0,005*
ЦН	461,99±66,09	368,5±16,8	0,33
PWV	3,6±0,1*	3,1±0,17	0,03*
Е Петерсона	729,96±35,67*	491,08±41,98	0,0001*
Е Юнга	1152,9±62,99	976,5±98,96	0,127
Удельный артериальный вес	0,136±0,0054	0,124±0,0077	0,23

толу и диастолу, статический модуль Юнга (Е Юнга), дающий информацию о «внутренних» («пассивных») эластических свойствах материала сосудистой стенки независимо от геометрии сосуда; рассчитывали циркумферентное напряжение (ЦН). Скорость распространения пульсовой волны (PWV) рассчитывалась по уравнению Моенса-Кортевега. Согласно этому уравнению, $PWV = \frac{E \cdot h}{2 \cdot r \cdot c}$, где Е-модуль Юнга, r-радиус артерии, h-толщина артериальной стенки, c-плотность жидкости (крови).

Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Произведено сравнение состояния сосудистой стенки артерий мышечного и эластического типов у лиц старшего возраста с наличием артериальной гипертензии и нормотоников. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Достоверных отличий по показателям, характеризующим морфологию стенки, между пациентами с АГП и здоровыми ровесниками не выявлено. Исключение составила относительная толщина стенки, которая была больше в группе с АГП. Достоверно различались показатели жесткости между группами — эластический модуль Петерсона и PWV, оба выше у пациентов с АГ.

Оценка артерий эластического типа на примере ОСА дала следующие результаты (таблица 2). Выявлены достоверные отличия между группами по морфологическим характеристикам: так, у лиц с АГ больше толщина сосудистой стенки, просвет сосуда и, соответственно, наружный диаметр по сравнению с нормотониками.

Достоверно отличались группы и по артериальной массе: данная величина также была больше среди лиц с АГ. При исследовании показателей жесткости получено достоверное отличие между группами по RWT, модулю Петерсона и PWV: они были меньше у лиц с нормальным АД.

Проведенная нами оценка ультразвуковой анато-

мии артерий выявила структурную асимметрию между ОСА и Пла. Так, морфологическое состояние плечевой артерии (IMT, общая толщина стенки, диаметры) было почти одинаково в обеих группах.

Отличие заключалось лишь в достоверном ($p=0,007$) повышении относительной толщины сосудистой стенки у гипертоников. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными. Так, S. Laurent продемонстрировал в своей работе увеличение относительной толщины стенки плечевой артерии при АГ и связь такого увеличения со структурными изменениями, при отсутствии уменьшения диаметра просвета [3]. Существует мнение, что в проводящих артериях мышечного типа — таких, как плечевая артерия, артериальная перестройка выражена менее резко [6].

Полученные данные позволяют предположить, что наиболее чувствительным параметром в оценке ремоделирования Пла может быть относительная толщина стенки.

Жесткость плечевой артерии была при АГ достоверно выше по ряду параметров. Это, во-первых, эластический модуль Петерсона ($p=0,0001$), который говорит о снижении линейной растяжимости материала сосудистой стенки. Поскольку основной детерминантой такого повышения является АД, модуль Петерсона можно рассматривать как показатель «активной» артериальной жесткости.

Во-вторых, хотя модуль Юнга и не различался достоверно между группами, выявлено достоверное повышение скорости распространения пульсовой волны ($p=0,003$), рассчитанной по данным ультразвуковых измерений. Это может означать повышение пассивной артериальной жесткости при АГП.

При изучении морфологических характеристик ОСА получены достоверные отличия по общей толщине сосудистой стенки, которая была больше у пожилых гипертоников. При этом не выявлена достоверная разница между группами по IMT. Исходя из

Таблица 2

Результаты исследования структурно-функционального состояния общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста и относительно здоровых ровесников

Показатель	Пациенты с АГ	Здоровые	p
Внутренний диаметр в систолу	0,624±0,008	0,571±0,005	0,03*
Внутренний диаметр в диастолу	0,678±0,007	0,635±0,004	0,06
Средний внутренний диаметр	0,65±0,008	0,60±0,01	0,04*
Средний наружный диаметр	0,86±0,009	0,78±0,022	0,003*
IMT	0,067±0,001	0,069±0,001	0,68
Общая толщина стенки	0,15±0,003	0,113±0,001	0,001*
RWT	0,487±0,011	0,395±0,004	0,035*
ЦН	461,9±18,1	368,5±16,3	0,25
PWV	7,1±0,28	4,8±0,16	0,005*
Е Петерсона	1069,05±51,8	571,2±21,9	0,01*
Е Юнга	2814±587,7	1465±245,5	0,38
Удельный артериальный вес	0,275±0,007	0,211±0,01	0,003*

этого, можно предположить, что увеличение толщины происходит за счет изменения вещества соединительной ткани в составе адвентициальной оболочки. По данным ряда авторов, такие изменения действительно имеют место и связаны с эффектом статического утомления на фоне циклического растяжения во время сердечного цикла [4,5,6].

О наличии ремоделирования также говорит достоверное увеличение RWT и АВ у лиц с АГ. Изучение показателей жесткости показало достоверное увеличение модуля Петерсона и PWV, что предполагает увеличение ригидности артерий эластического типа при АГП по сравнению с нормотензивными ровесниками.

Выводы

1. Использование показателя RWT позволяет выявить ремоделирование артерий мышечного типа, в то время как диаметр просвета и толщина стенки могут оставаться в пределах нормы.

2. При АГП снижается растяжимость и мышечных, и эластических артерий, что характеризуется увеличением показателей жесткости: Е Петерсона, PWV; наличие подобных изменений в артериях мышечного типа трудно объяснить атеросклеротическим процессом. В общем повышении жесткости участвуют и активный, и пассивный компоненты.

3. Ультразвуковое исследование анатомии и жесткости периферических артерий у пожилых позволяет оценить их поражение как органов-мишеней при АГП.

Литература

1. С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Р. Г. Оганов, Д. Б. Шестов. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — №1. — с. 10-15
2. Bussy C., Boutouyrie P., Lacolley P. et al. Intrinsic Stiffness of the Carotid Arterial Wall Material in Essential Hypertensives // Hypertension. — 2000. — Vol. 35. — P. 1049
3. Laurent S., Hayoz D., Trazzi S. et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension // J. Hypertension. — 1993. — Vol. 11. — P. 89-98.
4. Nichols W.W., O'Rourke M.E. Vascular impedance. // In McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, (4 edn.), Edward Arnold, London, - 1998.
5. O'Rourke M.F. Arterial function in health and disease.- Edinburg: Churchill Livingstone, Inc. 1982.
6. O'Rourke M.F., Kelly R.P. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function // Hypertension. - 1993. — Vol. 11. — P. 327-337.
7. Shimada K et al. Pathophysiology and end-organ damage in elderly hypertensives // J. Hypertens. Suppl. — 1994. — 2(6). — P. 7-12.

Abstract

The aim of the study was to investigate remodeling and stiffness of elastic and muscle-type arterial walls in elderly arterial hypertension (ELAH) patients, in comparison with their relatively healthy peers. The study included 66 ELAH patients and 28 age- and gender-matched controls, with normal blood pressure (BP) levels. Ultrasound examination of brachial and common carotid arteries was performed; ultrasound vascular anatomy and stiffness parameters (pulse wave velocity, Yung and Peterson modules, circumference tension) were assessed. In ELAH, increased arterial stiffness, due to its active and passive components, was observed for both elastic and muscle-type arteries. In ELAH patients, carotid artery remodeling was more advanced than that for brachial artery. The most sensitive parameter of muscle-type artery remodeling was wall : lumen ratio.

Keywords: Vascular remodeling, arterial hypertension, stiffness.

Поступила 13/08-2005

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖЕНЩИН

Воронкова Н.Б.¹, Хрусталева О.А.²

Клиническая больница № 2 имени Н.И. Пирогова, Рыбинск¹;

Ярославская государственная медицинская академия, кафедра терапии ФУВ и ПП СЗ²

Резюме

Для оценки влияния артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на клинические проявления гонартроза, обследовано 3 группы женщин с гонартрозом, отличающихся по наличию АГ и ожирения. Анализ полученных результатов позволил сделать вывод о влиянии мягкой АГ на клинические характеристики гонартроза. Более опасным явилось сочетание АГ с абдоминальным типом ожирения, которое оказало характерное влияние не только на антропометрические данные, параметры внутрисердечного кровотока, усугубление нарушений углеводного и липидного обменов, но также на тяжесть клинических проявлений гонартроза, усиливая выраженность болевого синдрома и степень функциональной недостаточности суставов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, гонартроз.

Остеоартроз (ОА) коленных суставов привлекает к себе особое внимание из-за значительной распространенности, прогрессирующего течения и ранней инвалидизации, постоянства болевого синдрома, существенно нарушающего двигательную активность и качество жизни [1, 4, 7]. Не вызывает сомнения роль абдоминального ожирения в развитии и прогрессировании гонартроза. В сообщении ВОЗ 2000 года ожирение в современном мире сравнивается с эпидемией [2, 5]. Результаты выборочных исследований, проведенных в России, позволяют предположить, что в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеет избыточную массу тела и 25% — ожирение [2]. Неуклонный рост ожирения отмечается практически во всех странах мира. За последние 10 лет распространенность ожирения в мире выросла, в среднем, на 75%. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности периферических тканей, что играет пусковую роль в развитии сахарного диабета 2 типа [5, 6]. Инсулин обладает сосудистым протективным эффектом, способствуя высвобождению оксида азота эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации [6]. При наличии ИР происходит снижение продукции оксида азота, вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации. Свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтазы [5, 9].

В ряде хорошо контролируемых популяционных исследований была показана связь между ожирением, особенно абдоминальным, и частотой развития артериальной гипертензии. Величина АД возрастает пропорционально избыточной массе тела [5, 6]. Определенный вклад в генез и становление АГ вносит дисфункция эндотелия сосудов. Вместе с тем, влияние

артериальной гипертензии и сочетания ее с абдоминальным ожирением на клинические проявления и течение гонартроза изучено недостаточно.

Цель настоящего исследования — изучить характер влияния артериальной гипертензии и ее сочетания с андронным ожирением на клинические и функциональные проявления остеоартроза коленных суставов у женщин.

Материал и методы

Объектом исследования явились 79 женщин с гонартрозом в возрасте от 50 до 60 лет. Учитывая цель и задачи исследования, по наличию АГ и ожирения было выделено 3 группы больных.

В первую группу были включены 18 женщин, имеющих клинически выраженный и рентгенологически подтвержденный ДОА коленных суставов, не имеющих АГ и ожирения. Средний возраст составил $53,3 \pm 1,3$ лет.

Во 2-ю группу включили 21 из больных женщин (средний возраст — $54,3 \pm 1,5$), имевших сочетание гонартроза и артериальной гипертензии 1-2 стадии без наличия абдоминального ожирения.

В 3-ю группу вошли 50 женщин с клинически манифестным остеоартрозом коленных суставов, у которых АГ 1-2 стадии сочеталась с абдоминальным ожирением. Возраст больных — $53,5 \pm 0,7$ лет.

Обследование включало в себя антропометрические измерения: рост, массу тела, окружность талии и бедер, измерение сагиттального диаметра (СД) в см — в положении лежа на спине определяли условный перпендикуляр от верхнего края туловища на уровне подвздошного гребня до поверхности, на которой лежит обследуемый; вычисление индекса массы тела (ИМТ), соотношения окружности талии к окружности бедер. По результатам антропометрических изме-

Таблица 1

Антропометрические параметры, липидный профиль сыворотки крови и артериальное давление у больных гонартрозом

Показатель	1 группа (ДОА) n=18	2 группа (ДОА+АГ) n=21	3 группа (ДОА+АГ+Ожирение) n=50
Масса, кг	75,23±2,07	73,06±1,97	97,16±1,9***###
Объем талии, см	90,72±1,6	90,39±1,92	110,24±1,7***###
Объем бедер, см	108,56±2,1	107,41±1,91	118±1,5***###
Коэффициент ОТ/ОБ	0,838±0,012	0,842±0,011	0,93±0,009***###
ИМТ, кг/м ²	29,67±0,85	29,77±0,78	37,91±0,75***###
Холестерин, ммоль/л	5,04±0,223	4,909±0,19	6,42±0,154***###
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,849±0,23	2,868±0,84	3,86±0,157###
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,117	1,416±0,086	1,144±0,048**#
Триглицериды, ммоль/л	1,83±0,155	1,946±0,13	2,778±0,194***###
Коэффициент атерогенности	3,189±0,347	2,7±0,23	5,156±0,194***###
САД, мм рт. ст.	133,28±3,56	151±4,1***	159,5±0,47***###
ДАД, мм рт. ст.	88,33±2,02	91,857±2,2	100,22±0,96***###

Примечания: р - уровень значимости различия средних при сравнении 1-й и 2-й групп, 2-й и 3-й групп; * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$; # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$, ### - $p<0,001$ при сравнении 1-й и 3-й групп.

рений рассчитывались показатели объемов и массы жировой ткани в организме.

Объем общей жировой ткани (О ОЖТ, л) = 1,36 х масса тела (кг): рост (м) – 42,0;

Объем висцеральной жировой ткани (О ВЖТ, л) = 0,731 х СД – 11,5;

Объем подкожной жировой ткани (О ПЖТ, л) = объем ОЖТ – объем ВЖТ;

Масса ОЖТ (кг) = объем ОЖТ х 0,923;

Масса безжировой ткани (кг) = масса тела (кг) – масса ОЖТ (кг).

Всем больным определяли липидный спектр сыворотки крови - холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП, энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора фирмы “Витал диагностикум” (Россия) и рассчитывали ХС ЛПНП по формуле Friedwald et al.: ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС – (ТГ:2,2 + ХС ЛПВП) и индекс атерогенности по формуле: (ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом натошак, проводили тест на толерантность к глюкозе. Наличие ГЛЖ, состояние систолической и диастолической функции левого желудочка определяли с помощью двухмерной ЭхоКГ. Клинические проявления гонартроза оценивали по тесту WOMac, визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении, индексу Лекена, общей оценке боли по 3- балльной шкале, лестничной пробе. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ данных обследования выявил отсутствие значимых различий по антропометрическим показателям

и липидному спектру между 1 и 2 группами больных, но присоединение абдоминального ожирения обусловило высокодостоверные различия ($p<0,001$) по массе тела, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, уровню общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, коэффициенту атерогенности (табл.1).

Аналогичные закономерности выявлены среди групп больных при сопоставлении параметров внутрисердечной гемодинамики. Наличие мягкой артериальной гипертензии у больных с гонартрозом не вызвало изменений внутрисердечной гемодинамики, но присоединение абдоминального ожирения изменило картину в сторону превалирования всех параметров (табл.2).

Уровни глюкозы крови, оставаясь в пределах статистической нормы, претерпевали аналогичные изменения, возрастая в группе больных, имеющих абдоминальное ожирение (табл. 3).

Изучение клинических и функциональных характеристик гонартроза позволило выявить следующие особенности: не оказывая влияния на антропометрические параметры и показатели внутрисердечной гемодинамики, АГ вносит свой вклад в проявления гонартроза, утяжеляя его течение. В группе больных с артериальной гипертензией клиническими особенностями гонартроза явился более выраженный уровень суммарной боли по тесту WOMac: больные испытывают большую выраженность боли при ходьбе по ровной поверхности, подъеме по лестнице, ночной боли, боли в положении стоя. По уровню скованности достоверных различий не выявлено. Достоверно более тяжелым оказался гонартроз по тесту Лекена в этой же группе больных, сочетающих гонартроз и АГ (табл. 4). Сравнивая трудности при выполнении повседневной деятельности (между 1 и 2 группами) по

Таблица 2

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных гонартрозом

Показатель	1 группа (ДОА) n=18	2 группа (ДОА+АГ) n=21	3 группа (ДОА+АГ+Ожирение) n=50
Индекс КДРЛЖ	19,98±0,384	20,1±0,33	21,868±0,36***###
Индекс КСРЛЖ	12,838±0,3	12,81±0,226	14,361±0,348***###
Индекс ЗСЛЖ	4,6±0,168	4,586±0,117	4,863±0,08*
Индекс МЖП	4,535±0,127	4,497±0,08	4,801±0,08**
Индекс ФИ	25,6±0,52	26,232±0,55	24,281±0,5*
Индекс ЛП	13,568±0,285	13,668±0,24	15,984±0,263***###
Левое предсердие, мм	33,89±0,727	34,48±0,78	40,66±0,58***###
Масса ЛЖ, г	171,43±4,54	178,2±2,38	203,36±3,76***###

Примечания: р - уровень значимости различия средних при сравнении 1-й и 2-й групп, 2-й и 3-й групп; * - р<0,05, ** - р<0,01, *** - р<0,001; # - р<0,05, ## - р<0,01, ### - р<0,001 при сравнении 1-й и 3-й групп.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена и уровень мочевой кислоты у больных гонартрозом

Показатель	1 группа (ДОА) n=18	2 группа (ДОА+АГ) n=21	3 группа (ДОА+АГ+Ожирение) n=50
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,35±0,197	4,238±0,185	5,61±0,31***###
Глюкоза через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	5,928±0,228	5,413±0,247***	7,426±0,387***###
Мочевая кислота, ммоль/л	327,369±20,5	321,95±25,6	430,106±15***###

Примечания: р - уровень значимости различия средних при сравнении 1-й и 2-й групп, 2-й и 3-й групп; * - р<0,05, ** - р<0,01, *** - р<0,001; # - р<0,05, ## - р<0,01, ### - р<0,001 при сравнении 1-й и 3-й групп.

Таблица 4

Клинические особенности гонартроза в разных группах

Показатель	1 группа (ДОА) n=18	2 группа (ДОА+АГ) n=21	3 группа (ДОА+АГ+Ожирение) n=50
Тест Лекена, балл	8,611±0,75	10,905±0,8*	13,52±0,622*###
ВАШ, покой, мм	1,22±0,55	2,162±0,52	2,064±0,295
ВАШ, движение, мм	1,5±0,339	2,219±0,369	4,032±0,384***###

Примечания: р - уровень значимости различия средних при сравнении 1-й и 2-й групп, 2-й и 3-й групп; * - р<0,05, ** - р<0,01, *** - р<0,001; # - р<0,05, ## - р<0,01, ### - р<0,001 при сравнении 1-й и 3-й групп.

Таблица 5

Рассчитанные показатели объемов и массы жировой ткани у больных гонартрозом

Показатели объемов и массы жировой ткани	1 группа (ДОА) n=18	2 группа (ДОА+АГ) n=21	3 группа (ДОА+АГ+Ожирение) n=50
ООЖТ, л	22,819±2	21,354±1,87	41,24±1,488***###
ОВЖТ, л	0,765±0,15	0,892±0,198	2,382±0,107***###
ОПЖТ, л	22,056±1,93	20,46±1,77	38,389±1,372***###
МЖТ, кг	24,95±3,67	19,71±1,73	38,079±1,37***###
МБЖТ, кг	54,36±0,97	53,466±0,765	59,034±0,73***###

Примечания: р - уровень значимости различия средних при сравнении 1-й и 2-й групп, 2-й и 3-й групп; * - р<0,05, ** - р<0,01, *** - р<0,001; # - р<0,05, ## - р<0,01, ### - р<0,001 при сравнении 1-й и 3-й групп.

тесту Womac, выявлено преобладание выраженности только нескольких критериев (трудности при ходьбе, при вставании из положения лежа и испытываемые лежа и сидя в кровати). При сравнении лестничной пробы различия между группами больных достоверны (р<0,01 при подъеме, р<0,05 при спуске с лестницы). У пациенток с АГ отмечен более высокий уровень болезненности при пальпации по ходу суставной щели.

Таким образом, можно резюмировать, что даже мягкая артериальная гипертензия вносит свой весомый вклад в манифестацию гонартроза и усугубление функциональной недостаточности суставов.

Даже незначительное увеличение массы тела, а, тем более, ожирение существенно повышают риск возникновения синдромов и заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, кардиоваскулярные нарушения, артериальная гипертензия, нарушения липидно-

го обмена и др. Нами проанализировано влияние опасного сочетания артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов.

У больных с ожирением закономерно возросло количество жировой ткани с высокой достоверностью ($p < 0,001$), как подкожной, так и висцеральной; в группе женщин с АГ объем и масса жировой ткани не отличались от пациенток 1-й группы (табл. 5).

Наличие ожирения вносит еще более существенный вклад в выраженность проявлений гонартроза, усугубляя все его клинические и функциональные характеристики. Значительно возрастает выраженность боли, оцененная по 3-балльной шкале и болезненность по ходу суставной щели (рис. 1). Пациентки отмечают усиление болевого синдрома, по сравнению с больными 2-й группы, а различия их с 1-й группой по всем показателям высокодостоверны ($p < 0,001$).

Выводы

1. Влияние мягкой артериальной гипертензии на антропометрические параметры и показатели внутрисердечной гемодинамики не выявлено.

2. Анализ полученных результатов доказал, что даже мягкая артериальная гипертензия вносит свой вклад в течение и усугубление проявлений гонартроза, усиливая выраженность болевого синдрома.

Литература

1. Алексеева, Л.И. Остеоартроз — есть надежда на улучшение качества жизни. / Л.И. Алексеева, Л.И.Беневоленская // В мире лекарств. — 1999. - №2. — 40-42.
2. Аметов, А.С. Ожирение — эпидемия XXI века. /А.С.Аметов // Терапевтический архив. — 2002. - № 10. — с. 5-7.
3. Белоусов, Ю.Б. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии. / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич // Consilium medicum. — 2003. —Т. 5. -№ 9 — с.528-534.
4. Вялков, А.И. Основные задачи международной декады (The bone and joint decade 2000-2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России / А.И.Вялков, Е.И. Гусев, А.Б. Зборовский, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. — 2001. - № 2. — с. 4-8.
5. Гинзбург, М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. / М.М.Гинзбург, Г.С. Козупица, Н.Н. Крюков // Самара: изд-во

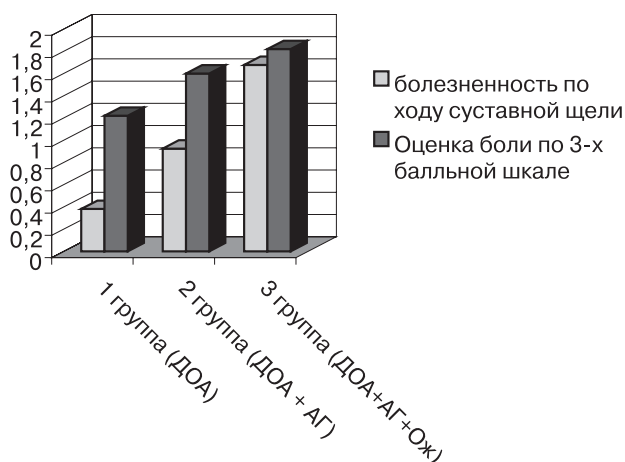


Рис. 1. Выраженность боли у больных гонартрозом.

3. Сочетание АГ с ожирением оказывает существенное влияние на антропометрические показатели, уровень АД, параметры внутрисердечной гемодинамики и усугубляет нарушение углеводного обмена.

4. В случае сочетания артериальной гипертензии и ожирения, в силу сосудистых, метаболических и гормональных сдвигов, последнее оказывает еще более выраженное влияние на тяжесть клинических проявлений и функциональную недостаточность гонартроза у женщин, чем артериальная гипертензия.

«Парус», 2000. — 159 с.

6. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь? / Ж.Д.Кобалава // Клиническая фармакология и терапия 2000. — Т.9, №3. —С.35-39.
7. Насонова, В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте — растущая медицинская проблема в XXI веке. / В.А.Насонова // Consilium medicum — 2003. — Том 5. - № 12.
8. Bullough P. The pathology of osteoarthritis. Philadelphia, 1992; 39-70.
9. Calle E., Thun M., Petrelli J., Rodriguez C., Heath C. Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl Med 1999 Oct 7; 341 (15): 1097-105.
10. Felson D., Lawrence R. Osteoarthritis: new insight. Part II. Ann. Intern. Med. 2000; 133: 726-737.
11. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15(5): 641-646.

Abstract

To assess the effects of arterial hypertension (AH) and abdominal adiposity (AA) on gonarthrosis clinics, three groups of females, according to AH and/or adiposity presence, were examined. Even mild AH affected gonarthrosis clinics. The most unfavorable combination of AH and AA affected not only anthropometric parameters, intracardiac hemodynamics, lipid and carbohydrate metabolism abnormalities, but also gonarthrosis clinical manifestations, increasing severity of pain syndrome and joint functional insufficiency.

Keywords: arterial hypertension, adiposity, gonarthrosis.

Поступила 17/03-2005

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аршин Е.В., Туев А.В., Щёколов В.В.

Пермская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии №1

Резюме

Патологические типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) встречаются при РА с АГ в 96,4% случаев. Если у больных АГ доминирует концентрическая гипертрофия ЛЖ (85%), то у больных РА представлены все типы ремоделирования ЛЖ (22,3% — эксцентрическая гипертрофия, 27,2% — концентрическая гипертрофия, 36,9% — концентрическое ремоделирование). У больных РА с АГ структура ремоделирования ЛЖ ближе к структуре больных с изолированной АГ, при этом ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии у них ассоциировано с ранним дебютом РА, а формирование концентрической гипертрофии ЛЖ больше зависит от характеристик АГ. Для сочетания РА с АГ не характерны нарушения систолической функции ЛЖ и диастолическая дисфункция (ДД) 2 типа, но в 70% выявляется умеренная ДД ЛЖ. Скрытая ДД ЛЖ, определяемая при стресс-эхо-тесте, встречается у больных РА с АГ в 24%, а ДД 1 типа — в 46%.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Артериальная гипертензия (АГ) встречается при ревматоидном артрите (РА) в 36% [6]. Во многом она определяет выход на первое место сердечно-сосудистой смертности в общей структуре смертности у больных РА [2]. Мета-анализ крупных эпидемиологических исследований (всего 48 тыс. пациентов) выявил, что наличие гипертрофии ЛЖ сопровождается ростом сердечно-сосудистой летальности в 2,3 раза [11]. Если ремоделирование сердца при АГ интенсивно изучается, то особенности ремоделирования сердца у больных РА и РА с АГ до настоящего времени неизвестны. Между тем, имеются данные, что у больных РА даже без клинических проявлений сердечной патологии присутствуют разнообразные нарушения центральной и внутрисердечной гемодинамики [4].

К наиболее ранним и чувствительным маркерам функциональной неполноценности миокарда относится нарушение диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ). С целью повышения диагностических возможностей ультразвукового метода применяются нагрузочные и фармакологические пробы. В качестве нагрузки чаще всего используют тредмил, велоэргометрию, а также чреспищеводную стимуляцию предсердий. Однако во время проведения подобных проб возникают трудности визуализации ЛЖ из-за смещения тела пациента и одышки, а также из-за тахикардии, на фоне которой невозможен анализ ДФ сердца. Диагностические пробы с изометрической нагрузкой не вызывают выраженной тахикардии и тахипноэ, что позволяет качественнее анализировать во время нагрузки изменения ДФ миокарда [1, 7]. Изменение показателей ДФ ЛЖ во время нагрузочной пробы (увеличение конечного диастолического давления свыше 12 мм рт. ст., уменьшение соотношения Е/А менее единицы и уве-

личение времени изоволюметрического расслабления более 0,08с) представляет собой прогностически неблагоприятный факт и является одним из наиболее ранних признаков функциональной неполноценности миокарда [7].

Целью работы явилось изучение особенностей ремоделирования и ДФ ЛЖ у больных РА, АГ и при сочетании этих заболеваний.

Материалы и методы

Обследовано 257 женщин: 112 больных РА с АГ, 105 больных с РА и 40 больных с АГ. Все больные были в возрасте от 40 до 65 лет. Средний возраст больных РА с АГ составил $55,2 \pm 7,23$ года, больных РА — $54,2 \pm 7,4$ года и больных АГ — $54,7 \pm 5,13$ лет. Критерием исключения из исследования было наличие заболеваний, оказывающих значимое влияние на ремоделирование сердца: ИБС, постоянные формы нарушения ритма сердца, пороки сердца. В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин, средний возраст которых составил $55,3 \pm 6,5$ лет.

Изучение структурно-функциональных параметров сердца проводили ультразвуковым методом на аппарате "Acuson Aspen" (США). Изучали следующие показатели: КСР (конечный систолический размер ЛЖ), мм; КСО (конечный систолический объем ЛЖ), мл; КДР (конечный диастолический размер ЛЖ), мм; КДО (конечный диастолический объем ЛЖ), мл; УО (ударный объем ЛЖ), мл; ФУ (фракция ускорения ЛЖ), %; МО (минутный объем), мл/мин; УИ (ударный индекс), мл/мин; СИ (сердечный индекс), мл/мин/м²; МЖП (межжелудочковая перегородка ЛЖ), мм; ЗСЛЖ (задняя стенка ЛЖ), мм; ОТС (относительная толщина стенок ЛЖ), у. е.; ММ ЛЖ (масса миокарда ЛЖ), г; ИММ

ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ), г/м²; СД ПЖ (систолическое давление правого желудочка), мм рт. ст.; РПП (давление правого предсердия), мм рт. ст. На основе показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ оценивали тип ремоделирования ЛЖ. При ИММ менее 118 г/м² и ОТСЛЖ < 0,45 геометрическая модель ЛЖ считалась нормальной [5, 8]. При ИММЛЖ ≥ 118 г/м², ОТСЛЖ < 0,45 геометрия оценивалась как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ). При ИММЛЖ ≥ 118 г/м², ОТСЛЖ > 0,45 определяли концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГЛЖ). Концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) диагностировалось при ИММЛЖ < 118 г/м² и ОТСЛЖ > 0,45.

Для выявления скрытой ДД ЛЖ применялся стресс-эхо-тест с изометрической ножной нагрузкой. Тест заключался в определении показателей трансмитрального потока в покое, на третьей минуте после активного подъема нижних конечностей под углом 60 градусов и на третьей минуте восстановления. Оценивались следующие показатели: МЕ покой (пиковая скорость раннего опорожнения ЛП в покое), м/сек; МА покой (пиковая скорость систолы ЛП в покое), м/сек; М Е/А покой (соотношение пиков трансмитрального потока Е/А в покое), у. е.; МЕ стресс (пиковая скорость раннего опорожнения ЛП стресс), м/сек; МА стресс (пиковая скорость систолы ЛП стресс), м/сек; М Е/А стресс (соотношение пиков Е/А при изометрическом стресс-эхо тесте), у. е.; МЕ — покой/Е стресс (резерв раннего опорожнения ЛП) у. е.; МА покой/А стресс (резерв систолы ЛП) у. е.; МЕ/А покой: Е/А стресс (диастолический резерв ЛЖ (абсолютный)) у. е.; $M \Delta EA = (E/A \text{ стресс} - E/A \text{ покой}) / E/A \text{ покой} \cdot 100\%$ (диастолический резерв ЛЖ (относительный)) (%); ВИР (в покое и на пробе) — время изоволюмического расслабления ЛЖ. Для исключения псевдонормального и рестриктивного типов ДД ЛЖ определялись антероградные систолический и диастолический потоки и ретроградный диастолический поток в легочных венах [3].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы STATISTICA — 6,0. При сравнении трех и более групп применяли однофакторный дисперсионный анализ и при отвержении нулевой гипотезы для анализа различий между группами использовали критерий Стьюдента с поправкой Ньюмена — Кейлса для теста с неравными дисперсиями. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий Фишера для качественных признаков. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

У больных с изолированной АГ и АГ, сочетающейся с РА, имеется увеличение линейных, объемных систо-

лодиастолических показателей ЛЖ и толщины стенок ЛЖ (табл.1). При изолированном РА выявлена меньшая, но достоверная по сравнению с контрольной группой, гипертрофия стенок ЛЖ, увеличены ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ, ОТС.

Если у практически здоровых женщин нормальная геометрия ЛЖ определялась в 60%, то у больных РА она встречалась в 13%, а у больных АГ и РА с АГ — всего лишь в 2,5% и в 3,6% случаев (табл.2). Относительно низкий процент нормальной геометрии ЛЖ у здоровых женщин объясняется влиянием на ремоделирование ЛЖ возрастного фактора. В группе больных с изолированной АГ доминировало ремоделирование по типу концентрической гипертрофии (85%), что согласуется с литературными данными о преобладании данного типа при АГ [9, 10]. Другие типы патологической геометрии ЛЖ у больных АГ выявлялись значительно реже. Концентрическое ремоделирование определено в 5%, а эксцентрическая гипертрофия — в 7,5%. У больных РА значимо представлен каждый из трех патологических типов ремоделирования ЛЖ. При этом 36,9% приходилось на относительно редкий вариант ремоделирования сердца — концентрическое ремоделирование, 22,3% — на эксцентрическую гипертрофию и 27,2% — на концентрическую гипертрофию.

Анализ структурных изменений ЛЖ у больных РА с АГ показывает, что больные, имеющие оба заболевания, по линейным, объемным характеристикам ЛЖ, по ИММ ЛЖ, ОТС и даже структуре ремоделирования сердца близки к больным, имеющим изолированную АГ. Отличия структурных параметров ЛЖ у больных РА с АГ от больных АГ проявились, в большей степени, по двум характеристикам. Во первых, только больные с изолированной АГ достоверно отличались от здоровых по коэффициенту асимметрии стенок ЛЖ (МЖП/ЗСЛЖ). Различия по этому показателю сохранялись также между больными АГ и больными РА с АГ, что не только подтверждает распространенное мнение о специфичности асимметрии стенок для первичной АГ, но и позволяет предположить, что присоединение к АГ заболевания, влияющего на ремоделирование сердца, способствует устранению асимметрии стенок ЛЖ. Во — вторых, у больных РА с АГ значимо чаще встречается эксцентрическая гипертрофия (13,4%) ЛЖ, которая “непопулярна” у больных с изолированной АГ (7,5%) и, напротив, встречается часто у больных с изолированным РА (22,3%). Увеличение доли эксцентрической гипертрофии у больных РА с АГ происходит за счет снижения у них удельного веса концентрической гипертрофии, которая при этом остается, как и у больных АГ (85,0%), доминирующим типом ремоделирования (78,6%).

Качественная оценка типа ремоделирования зависит от заболевания, которое формирует ремоделирование. Если концентрическая гипертрофия прогности-

Таблица 1

**Параметры левого желудочка у больных артериальной гипертонией,
ревматоидным артритом и при сочетании заболеваний**

Показатели	здоров n=30	δ	АГ n=40	δ	РА n=105	δ	РА+АГ n=112	δ	2-3 р	2-4 р	3-4 р
КСР	28,4	2,08	30,0	3,04	28,5	2,36	30,2	3,30	0,00	0,68	0,00
КСО	30,8	4,96	35,5	8,84	31,8	6,25	36,6	9,65	0,01	0,52	0,00
КДР	45,2	1,92	47,0	3,84	45,1	2,74	46,8	4,30	0,00	0,76	0,00
КДО	93,2	10,67	103,5	19,92	92,4	13,20	103,4	19,10	0,00	0,98	0,00
МЖП	9,8	0,58	12,5	1,42	10,5	0,60	12,3	1,52	0,00	0,46	0,00
ЗСЛЖ	9,8	0,58	12,1	1,28	10,5	0,55	12,2	1,46	0,00	0,96	0,00
МЖП/ЗСЛЖ	1,0042	0,0125	1,0288	0,0648	0,9985	0,0191	1,0105	0,0468	0,00	0,05	0,02
ММ ЛЖ	187985	23931	276425	53296	204728	28155	272387	60865	0,00	0,71	0,00
ИММ ЛЖ	113542	12364	159218	33397	121484	18401	155534	35449	0,00	0,57	0,00
ОТС	0,4	0,02	0,5	0,07	0,5	0,03	0,5	0,09	0,00	0,99	0,00
УО	62,2	7,28	67,9	12,55	60,5	8,59	66,9	11,16	0,00	0,65	0,00
ФВ	66,5	4,01	65,7	3,72	65,6	3,63	64,8	4,15	0,84	0,25	0,18
ФУ	36,9	3,55	35,8	3,34	35,8	2,73	35,2	3,43	0,99	0,36	0,18
МО	4,3	0,52	4,6	0,93	4,3	0,74	4,7	0,86	0,03	0,62	0,00
УИ	3,8	0,44	3,9	0,84	3,6	0,58	3,8	0,78	0,01	0,58	0,01
СИ	2,6	0,32	2,7	0,60	2,6	0,46	2,7	0,55	0,21	0,69	0,02
диаметр ЛА	19,6	1,10	21,1	1,59	23,1	2,09	23,3	2,05	0,00	0,00	0,43
РсрЛА	14,1	2,13	14,8	2,72	21,0	4,55	22,1	4,67	0,00	0,00	0,08
ПС ПЖ	3,9	0,20	3,6	0,37	4,0	0,50	4,2	0,71	0,00	0,00	0,01
КДР ПЖ	20,4	1,30	21,7	1,70	21,5	2,16	22,9	1,86	0,68	0,00	0,00
ПП в-н	28,1	2,16	31,1	3,04	29,9	3,76	32,3	5,24	0,08	0,15	0,00
ПП с-л	43,2	2,18	44,5	2,38	45,1	4,07	46,0	4,85	0,37	0,05	0,13
СД ПЖ	19,1	2,67	21,3	2,85	29,8	4,37	31,4	5,39	0,01	0,00	0,67
Р ПП	6,7	2,73	7,9	2,97	10,2	3,83	12,4	3,91	0,01	0,00	0,68

Примечание: серый цвет – достоверность различий ($p \leq 0,05$) со здоровыми; (2-3) – между больными АГ и РА; р (2-4) – между больными АГ и АГ с РА; р (3-4) – между больными РА и АГ с РА.

чески неблагоприятна у больных АГ [9, 10], то у больных ИБС и больных, имеющих систолическую сердечную недостаточность, неблагоприятным типом ремоделирования ЛЖ является эксцентрическая гипертрофия [5]. Поскольку и РА, и АГ оказывают влияние на ремоделирование сердца, то для качественной оценки каждого типа ремоделирования у больных РА с АГ целесообразен клинический анализ (табл. 3). Обращает внимание то, что концентрическое ремоделирование у больных РА с АГ больше ассоциировано с характеристиками АГ, а эксцентрическая гипертрофия – с вариантом РА, характеризующимся ранним дебютом. Для больных РА с АГ, имеющих концентрическую гипертрофию, характерны старший возраст и общий трудовой стаж, более поздний вариант дебюта РА при таком же стаже РА, как при эксцентрической гипертрофии, высокий уровень офисного систолического АД, более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений АГ и большее число сопутствующей соматической патологии.

Концентрическое ремоделирование у больных РА с АГ является, как и у больных АГ, относительно редким типом. Достоверных различий клинических параметров у больных РА с АГ, имеющих этот тип ремоделирования, от аналогичных параметров больных, имеющих другие типы ремоделирования, не выявлено. По большинству показателей этот тип ремоделирования занимает промежуточное значение между концентрической и эксцентрической гипертрофией. Для больных РА без АГ характерны все типы ремоделирования ЛЖ, в том числе – и эксцентрическая гипертрофия, не типичная для АГ. Анализ больных РА с АГ позволяет уточнить, что эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречается преимущественно у больных с особым вариантом РА, для которого характерны: ранний дебют заболевания (40,16+11,76 лет); большой стаж РА (10 лет) при сопоставимых с другими типами ремоделирования ЛЖ показателях активности РА, рентгенологической стадии РА и функциональной недостаточности сустава.

Таблица 2

Типы ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертонией, ревматоидным артритом и при сочетании заболеваний

Типы ремоделирования.	Здоровые (n,%)	Больные АГ (n,%)	Больные РА (n,%)	Больные АГ с РА (n,%)
Норма	18 (60,0%)	1 (2,5%)	14 (13,%)	4 (3,6%)
Эксцентрич.гиперт.	7 (23,3%)	3 (7,5%)	23 (22,3%)	15 (13,4%)
Концентрич.гиперт.	3 (10,0%)	34 (85,0%)	28 (27,2%)	88 (78,6%)
Концентрич.ремод.	2 (6,7%)	2 (5,0%)	38 (36,9%)	5 (4,4%)

Таблица 3

Общеклинические параметры в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертонией с ревматоидным артритом

Признаки	эксцен. n=15	гипер. δ	конц. n=88	гипер. δ	конц. n=5	ремод. δ	1-2 p	1-3 p	2-3 p
Возраст больных	50,34	5,68	56,41	7,04	53,60	9,02	0,00	0,31	0,39
Стаж трудовой	29,23	5,87	33,83	6,64	31,40	4,51	0,02	0,46	0,42
Число сопутств.заболев.	1,67	1,10	3,55	1,74	1,75	1,71	0,05	0,58	0,37
Индекс массы тела	26,45	3,49	29,74	5,61	25,75	2,22	0,09	0,51	0,16
РА – 1-RF+ 2-RF-	1,21	0,41	1,33	0,47	1,20	0,45	0,34	1,00	0,56
РА – акт-ть (1.2.3.)	2,05	0,59	2,11	0,56	2,40	0,55	0,25	0,14	0,27
РА – Rh-ст (1.2.3.4.)	2,36	0,92	2,39	0,79	2,60	0,55	0,72	0,76	0,56
РА – ФНС (1.2.3.)	2,11	0,35	1,78	0,49	1,80	0,45	0,52	0,73	0,94
АГ – стадия (1.2.3.)	2,05	0,28	1,95	0,40	2,00	0,00	0,79	0,55	0,80
АГ – степень (1.2.3.)	2,11	0,63	2,50	0,59	2,20	0,84	0,28	0,77	0,28
АГ – риск (1.2.3.4.)	2,89	0,98	3,26	0,72	3,20	0,84	0,01	0,29	0,85
РА – возраст дебюта	40,16	11,76	46,42	10,92	44,50	11,66	0,03	0,44	0,70
РА – стаж заболевания	10,73	7,85	9,92	9,67	9,10	9,98	0,87	0,77	0,85
АГ – возраст дебюта	42,69	7,63	43,93	10,18	42,40	6,58	0,39	0,80	0,74
АГ – стаж заболевания	8,23	9,24	12,50	9,83	11,20	8,67	0,30	0,72	0,77
Офисное САД	124,3	13,99	135,1	12,53	129,0	8,94	0,00	0,50	0,29
Офисное ДАД	84,3	7,45	89,0	7,53	86,0	11,40	0,05	0,92	0,40

Примечание: p (1-2) – достоверность различий между больными с ЭГ и КГ; p (1-3) – между больными с ЭГ и КР; p (2-3) – между больными с КГ и КР.

вов. От АГ эксцентрический тип ремоделирования у больных РА с АГ берет такие черты, как небольшой, относительно других типов ремоделирования, стаж АГ, преобладание 1-2 степени АГ и низкого суммарного риска по сердечно-сосудистым катастрофам. Большинство показателей, характеризующих активность РА у больных РА с АГ, имеющих разные типы ремоделирования, не отличались друг от друга. Исключение составляют такие клинические показатели, как продолжительность общей утренней скованности и утренней скованности, оцениваемая в баллах по шести зонам. Эти значения были достоверно выше у больных с эксцентрическим типом ремоделирования, чем у больных с концентрической гипертрофией, что подтверждает предложенную гипотезу об ассоциации эксцентрического варианта ремоделирования у больных РА с АГ в большей степени с РА, а концентрической гипертрофии – в большей степени с АГ.

Систолическая функция ЛЖ у больных РА, у больных АГ и у больных РА с АГ не была нарушена. Напротив, во всех группах выявлено достоверное снижение относительно контрольной группы соотношения в покое трансмитральных потоков Е/А (табл.4). Снижение соотношения Е/А в группах сопровождалось прогрессивным увеличением ВИР ЛЖ и не сочеталось с нарушением потоков в легочных венах, что позволяло исключить второй тип (псевдонормальный) и рестриктивный тип ДД ЛЖ. У больных РА с АГ уровень соотношения Е/А достоверно отличался не только относительно здоровых, но и относительно больных РА. Наименьшие значения соотношения Е/А и амплитуды потока, определяющего раннее диастолическое наполнение ЛЖ, выявлены у больных РА с АГ, что свидетельствует

о наличии у них большей жесткости и меньшей диастолической релаксации ЛЖ. При проведении стресс-эхо–теста у здоровых соотношение Е/А не изменилось, а во всех группах произошло снижение Е/А, более выраженное у больных с изолированной АГ и у больных АГ, сочетающейся с РА. При этом среднее значение Е/А в группе больных РА с АГ снизилось ниже уровня принятой нормы. Таким образом, изометрическая ножная физическая нагрузка позволила выявить у больных АГ, РА и у больных, имеющих оба заболевания, скрытую диастолическую недостаточность ЛЖ, не определяемую в покое. По показателям диастолического резерва ЛЖ (мЕ/Апокой:Е/Астресс и мЕ/А%) видно, что достоверно меньший диастолический резерв ЛЖ имеется у больных РА с АГ как относительно здоровых, так и относительно больных сравниваемых групп. При сравнении больных РА и больных АГ определяется одинаковый уровень ДД в покое и большая ДД ЛЖ у больных АГ при проведении стресс-эхо–теста. Значение стресс–эхо–теста для выявления скрытой ДД ЛЖ у больных РА с АГ подтверждается динамикой в группах показателей диастолического резерва, которые также свидетельствует о том, что скрытая ДД ЛЖ чаще встречается у больных АГ, чем РА. Из перечисленного следует, что в формировании ДД ЛЖ у больных РА с АГ вклад АГ больше, чем вклад РА. Скрытая ДД ЛЖ, не выявляемая в покое, у больных РА с АГ встречается в 24%. Если в покое ДД ЛЖ первого типа выявлялась у 46% больных, то на стресс – эхо–тесте ДД ЛЖ обнаружена уже в 70%. Отсутствует ДД ЛЖ лишь у 30% больных РА с АГ.

Анализ клинических характеристик заболеваний у больных РА с АГ, имеющих разную степень ДД ЛЖ по-

Таблица 4

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией, ревматоидным артритом и при сочетании этих заболеваний

Показатели	ЗДОР n=30	δ	АГ n=40	δ	РА n=105	δ	РА+АГ n=112	δ	2-3 р	2-4 р	3-4 р
мЕпок	1,2	0,05	1,0	0,18	0,9	0,17	0,8	0,18	0,03	0,00	0,01
мАпок	0,8	0,06	0,8	0,22	0,7	0,21	0,8	0,19	0,05	0,54	0,00
мЕ/Апок	1,5	0,16	1,2	0,28	1,2	0,36	1,1	0,33	0,74	0,11	0,02
мЕстр	1,3	0,05	0,8	0,19	0,8	0,20	0,8	0,14	0,41	0,38	0,52
мАстр	0,8	0,05	0,8	0,21	0,8	0,16	0,9	0,15	0,21	0,03	0,00
мЕ/Астр	1,5	0,09	1,0	0,26	1,1	0,31	0,9	0,22	0,04	0,05	0,00
мЕпок/Естр	0,9	0,03	1,2	0,29	1,0	0,23	0,9	0,27	0,01	0,00	0,03
мАпок/Астр	0,9	0,05	0,8	0,17	0,9	0,28	0,8	0,23	0,07	0,34	0,47
мЕ/Апок:Е/Астр	1,0	0,11	1,2	0,24	1,1	0,23	1,2	0,42	0,04	0,58	0,03
мЕ/А%	0,0	0,13	-0,1	0,17	-0,1	0,29	-0,2	0,19	0,08	0,07	0,01

Примечание: серый цвет – достоверность различий ($p \leq 0,05$) со здоровыми; р (2-3) – между больными АГ и РА; р (2-4) – между больными АГ и АГ с РА; р (3-4) – между больными РА и АГ с РА.

казал, что наибольшие различия имеются между больными РА с АГ без ДД ЛЖ и больными с ДД ЛЖ, определяемой в покое. Больные с ДД ЛЖ I типа имеют больший возраст и общий трудовой стаж, у них достоверно выше стадия, степень и риск АГ, они имеют достоверно более высокое офисное и максимальное АД. В то же время, больные РА с АГ, имеющие ДД ЛЖ I типа, чаще были серонегативными по РА, имели меньшую среднюю функциональную недостаточность суставов и характеризовались таким благоприятным для течения РА показателем, как наличие в дебюте РА ремиссии заболевания длительностью более трёх месяцев. Больные со скрытой ДД ЛЖ характеризовались ранним дебютом РА, занимали промежуточное между группами положение по стажу АГ, а по стадии АГ, степени АГ, суммарному риску сердечно – сосудистых осложнений и по уровням офисного и максимального АД, они приближались к больным, имеющим ДД покоя. По показателям активности и течения РА больные РА с АГ, имеющие разную степень ДД ЛЖ, существенно не отличались.

Взаимосвязь типов ремоделирования и выражен-

ности ДД ЛЖ показана в табл.5. Диастолическая функция ЛЖ, определяемая у больных РА с АГ в покое, была в худшем состоянии у больных с концентрической гипертрофией и более оптимальна у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ. Если в покое разница между больными с концентрической и эксцентрической гипертрофией по отношению потоков Е/А не была достоверной, то при проведении ножного изометрического стресс – эхо – теста разница между двумя основными типами ремоделирования у этого контингента больных стала достоверной, при этом у больных, имеющих концентрическую гипертрофию, средние значения соотношения Е/А опустились ниже единицы. При проведении стресс – эхо – теста соотношение Е/А в контрольной группе не изменилось и уменьшилось при всех типах ремоделирования сердца. Это свидетельствует о наличии скрытой диастолической недостаточности ЛЖ у больных РА с АГ при всех типах ремоделирования сердца и о диагностической информативности стресс – эхо – теста у больных РА с АГ в выявлении скрытой ДД ЛЖ.

Таблица 5

Диастолическая функция левого желудочка при разных типах ремоделирования у больных артериальной гипертензией с ревматоидным артритом

Показатели	эксц.г. n=15	δ	конц.г. n=88	δ	конц.р. n=5	δ	1-2 р	1-3 р	2-3 р
ЛП в-н	34,3	2,28	35,6	2,33	33,8	1,48	0,05	0,68	0,10
ЛП с-л	49,3	2,46	50,6	4,29	46,4	7,77	0,23	0,21	0,04
мЕпок	0,9	0,17	0,8	0,18	0,9	0,26	0,42	0,98	0,62
мАпок	0,7	0,16	0,8	0,19	0,7	0,08	0,05	0,39	0,05
мЕ/Апок	1,2	0,27	1	0,32	1,3	0,45	0,08	0,35	0,04
мЕстр	0,9	0,16	0,8	0,12	0,8	0,19	0,02	0,75	0,31
мАстр	0,9	0,17	1	0,15	0,8	0,1	0,17	0,32	0,04
мЕ/Астр	1	0,26	0,8	0,19	1,1	0,29	0,01	0,53	0,01
мЕпок/Естр	1	0,17	1,1	0,3	1	0,19	0,54	0,85	0,82
мАпок/Астр	0,8	0,28	0,9	0,23	0,8	0,06	0,85	0,83	0,69
мЕ/Апок:Е/Астр	1,3	0,37	1,2	0,44	1,2	0,21	0,90	0,91	0,98
мЕА%	-0,2	0,18	-0,2	0,2	-0,2	0,17	1,00	0,89	0,88

Примечание: р (1-2) – достоверность различий между больными с ЭГ и КГ; р (1-3) – между больными с ЭГ и КР; р (2-3) – между больными с КГ и КР.

Заключение

Термин “ремоделирование сердца” более полно, чем понятие “гипертрофия миокарда” отражает происходящие процессы и включает весь комплекс изменений размеров, формы, структуры и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов, а не только артериального давления [8]. Несмотря на распространенность феномена ремоделирования сердца при многих заболеваниях, у каждой болезни имеются специфические черты ремоделирования. Нами выявлено ремоделирование ЛЖ при АГ в 97,5%, при РА — в 87% и при сочетании РА с АГ — в 96,4% случаев. В своей работе мы показали, что при РА происходит ремоделирование сердца, которое имеет свои особенности и отличается от ремоделирования сердца при АГ. При сочетании двух заболеваний просматривается влияние на ремоделирование сердца и АГ, и РА. Если у больных АГ доминирует один патологический тип геометрии ЛЖ — концентрическая гипертрофия, то при РА значимо представлены все три патологических типа ремоделирования ЛЖ. При этом ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии ассоциировано с вариантом раннего дебюта РА. У больных РА с АГ структура ремоделирования ЛЖ близка к структуре больных с изолированной АГ, но просматривается и влияние РА. Оно проявляется относительным увеличением доли эксцентрической гипертрофии ЛЖ и исчезновением асимметрии стенок ЛЖ. Есть основания считать, что

концентрическая гипертрофия у больных АГ является более неблагоприятным прогностическим типом, чем другие типы ремоделирования и ассоциируется с большей частотой пароксизмальных нарушений ритма сердца и большим риском сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ [10]. Поскольку у больных РА при присоединении АГ значительно меняется структура ремоделирования и увеличивается доля больных с концентрической гипертрофией с 27,2% до 78,6%, то это может отчасти объяснить существенный рост сердечно-сосудистой смертности у больных РА, превысивший смертность от почечных, инфекционных и онкологических причин [2].

У больных РА с АГ нарушения систолической функции и диастолическая дисфункция по псевдонормальному и рестриктивному типу ЛЖ практически не встречаются. Частым феноменом при сочетании двух заболеваний является ДД ЛЖ. Изолированная (без систолической) ДД ЛЖ у больных РА с АГ встречается в 70%. При этом скрытая ДД ЛЖ встречается у больных РА с АГ в 24%, что определяет показания к проведению изометрического стресс-эхо — теста у этого контингента больных. Как ДД ЛЖ 1 типа, так и скрытая ДД ЛЖ, у больных РА с АГ ассоциирована в большей степени с АГ. В то же время, при прогрессировании ДД ЛЖ от скрытой до ДД 1 типа отчетливее начинает проявляться влияние на формирование ДД ЛЖ ревматоидного процесса.

Литература

1. Алехин М.Н., Седов В.П. Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка // Тер. архив, 1996, 12, 84-88.
2. Каратеев Д.Е. Эволюция и прогноз ревматоидного артрита при многолетнем наблюдении. Автореф. дисс. д.м.н. — М., 2003, 35.
3. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике/ М.ВИДАР, 1998, 5, 360.
4. Немчинов Е.Н. Поражение сердца у больных ревматоидным артритом. Дисс. д.м.н. — М., 1998.
5. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью// Кардиология, 1996, 10, 57-62.
6. Саморядова О.С., Балабанова Р.М., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит с артериальной гипертензией — субтип ревматоидного артрита? // Клин. Ревматология, 1994, 3, 13-15.
7. Шопин А.Н., Головской Б.В., Миньковская Л.И. Изометрическая стресс-доплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у лиц с факторами риска ишемической болезни сердца // Ультразвуковая диагностика, 2000, 4, 53-56.
8. Bertoli D., Badano L., Carratino L. et al. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied?// Eur. Heart. J., 1998, 19, 418.
9. Devereux R.B., De Simone G., Ganau A. et al. // J. Hypertens., 1994, 12, 117-127.
10. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study.// J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, 897-884.
11. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart. Study.// Ann. Intern. Med., 1988, 108, 7-13.

Abstract

Pathologic left ventricular (LV) remodeling was registered in 96.4% of patients with arterial hypertension (AH) and rheumatoid arthritis (RA). For AH patients, concentric LV hypertrophy (LVH) was quite typical (85%); RA patients demonstrated similar prevalence of all LVH types: eccentric LVH (22.3%), concentric LVH (27.2%), concentric remodeling (36.9%). In individuals with RA and AH, LV remodeling structure was similar to that in RA-free hypertensive patients. For early RA debut, eccentric LVH was more typical; development of concentric LVH depended mostly on AH characteristics. In combination of RA and AH, LV systolic dysfunction was relatively rare; at the same time, silent diastolic dysfunction (DD) was registered in 70% of cases. Silent DD, detected during stress echocardiography, was observed in 24% of patients with AH and RA; Type 1 DD — in 46%.

Keywords: Arterial hypertension, rheumatoid arthritis, heart remodeling, left ventricular diastolic dysfunction.

Поступила 22/9-2004

ПОРАЖЕНИЯ АОРТЫ И ЕЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ ПРИ ДИСЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Липовецкий Б. М.

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

Резюме

В работе были изучены атеросклеротические поражения аорты и ее брахиоцефальных ветвей при различных дислипидемических состояниях. Из 30 наблюдавшихся больных с дислипидемией (ДЛП) у 26 отмечалось сочетание атеросклероза аорты и коронарных или мозговых артерий, в том числе у 5 человек был стеноз устья аорты, у 8 – аневризма брюшной аорты, у 8 – стеноз в области бифуркации и у 9 – стеноз сонных артерий.

Аневризма брюшной аорты, стеноз устья аорты и стеноз в области бифуркации в большинстве случаев развивались у больных с семейной гиперхолестеринемией, стеноз сонных артерий – у больных с высоким уровнем триглицеридов или при очень низком содержании антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП).

При наблюдении в течение 6-10 лет за 21 больным (с 9 больными контакт прервался) умерли 6 человек, оперативному лечению подверглись 9 человек (у 3-х проведена операция на аорте, у 6 – на сонной артерии).

При дислипидемических состояниях необходимо агрессивное лечение статинами или фибратами (в зависимости от типа ДЛП) и периодическое мониторирование морфологического состояния аорты и сонных артерий методом ультразвуковой доплерографии.

Ключевые слова: поражения аорты, коронарных и мозговых артерий, аневризма, атеросклероз, дислипидемия.

По наблюдениям сосудистых хирургов в основе большей части случаев аневризмы грудной аорты лежит системная патология соединительной ткани врожденного характера типа синдрома Марфана (53,6%) и медионекроз стенки аорты (21,4%) [7]. Атеросклероз как патогенетический фактор аневризмы грудной аорты отмечен лишь в 14,2%. При локализации же аневризмы в брюшной аорте или в ее терминальном сегменте именно атеросклероз является главным причинным фактором этой патологии. В таких случаях чаще всего в одном из этих сегментов аорты развивается стенозирование с последующим постстенотическим расширением. Атеросклероз брюшной аорты нередко (47-60%) сочетается с атеросклерозом коронарных артерий, сосудов брахиоцефального бассейна, подвздошных артерий [1, 3, 4]. При атеросклерозе аорты и крупных артерий клинические проявления обычно возникают только на поздних стадиях процесса. Поэтому при ишемической болезни сердца (ИБС), дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), вызванной атеросклерозом мозговых артерий, надо исключать сопутствующий им бессимптомный атеросклероз аорты и ее ветвей, используя ультразвуковую доплерографию (УЗДГ).

Материалы и методы.

За последние 10 лет в липидном центре Института мозга человека РАН было проконсультировано около 500 больных с дислипидемиями (ДЛП), из них более 100 взяты на диспансерный учет и наблюдаются в течение длительного времени. Из числа этих больных отобраны 30 человек с поражениями аорты и/или ее брахиоцефальных ветвей. У 26 больных из 30 имели место сочетанные поражения, чаще всего это был коронарный атеросклероз, проявлявшийся в форме ИБС.

В число 30 отобранных больных вошли 21 мужчина

и 9 женщин, их средний возраст был $55 \pm 1,8$ г, не считая двух подростков моложе 18 лет.

Липиды крови определяли на автоанализаторе “EOS BRAVO” Hospitex Diagnostics в отделе биохимии НИИ экспериментальной медицины РАМН.

Результаты и обсуждение

Клинические группы и их распределение по возрасту и особенностям дислипидемии (ДЛП) даны в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что больные с аневризмой брюшной аорты, стенозом устья аорты, стенозом в области бифуркации и стенозом сонных артерий неодинаково представлены в группах с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), спорадической (несемейной) гиперхолестеринемией (ГХС) и в группе с высокими (выше 200 мг/дл) триглицеридами (ТГ) крови или с избирательным снижением (ниже 38 мг/дл) холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), т.е. снижением антиатерогенной фракции. Из 8 больных с аневризмой брюшной аорты 5 человек вошли в группу с СГХС; в той же группе оказались все 5 больных (из 5) со стенозом устья аорты. При стенозе в области бифуркации аорты (8 человек) 4 больных тоже были из группы СГХС. Большая часть больных со стенозом сонных артерий (5 человек из 9) сосредоточилась в группе с гипертриглицеридемией (ГТГ) или низким уровнем ХС ЛПВП. Иначе говоря, характер нарушений липидного состава крови и степень атерогенного сдвига несомненно накладывают отпечаток на локализацию сосудистого поражения.

В табл. 1 показаны также возрастные отличия больных с разными клиническими проявлениями атеросклероза. Больные со стенозом устья аорты были гораздо моложе (средний возраст – $33 \pm 7,7$ г), чем больные из других групп, тогда как больные с аневризмой брюш-

Таблица 1

Характерные клинические группы больных с атеросклерозом аорты и/или сонных артерий при различных дислипидемических состояниях

Характер анатомического поражения	Число больных (всего), и возраст	В том числе, лиц с семейной ГХС	В том числе, лиц со спорадической ГХС	В том числе лиц с ГТГ или избирательно низкими ЛПВП
1. Аневризма брюшной аорты	8 чел. 64±3,1 г.	5 чел.	2 чел.	1 чел.
2. Стеноз устья аорты	5 чел. 33±7,7 г.	5 чел.	-	-
3. Стеноз в области бифуркации	8 чел. 48±1,7 г.	4 чел.	2 чел.	2 чел.
4. Стеноз сонных артерий	9 чел. 53±2,9 г.	2 чел.	2 чел.	5 чел.

Обозначения: ГХС – гиперхолестеринемия, ГТГ – гипертриглицеридемия, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

ной аорты оказались значительно старше, чем больные трех других клинических групп (средний возраст – 64±3,1 г.).

У двух наших больных произошел разрыв аневризмы брюшной аорты, что привело к смертельному исходу, два больных были благополучно прооперированы в плановом порядке; одной больной с синдромом брюшной жабы была сделана операция аорто-коронарного шунтирования (оперативное вмешательство по поводу аневризмы аорты отложили); у второй больной хирургии от операции отказались в связи с нарушениями сердечного ритма.

Диагноз аневризмы аорты во всех случаях был подтвержден УЗДГ.

У больных со стенозом устья аорты порок развивался на фоне очень высокого уровня ХС крови с раннего возраста. У всех этих больных выслушивался грубый систолический шум на аорте, проводившийся в сосуды шеи, при УЗДГ почти у всех больных идентифицировали обызвествления в области основания полулунных клапанов. Из других проявлений СГХС отмечались сухожильные ксантомы (чаще – в области пястно-фаланговых сочленений) и липоидные дуги роговицы глаза.

Группу из 8 больных с атеросклерозом терминального сегмента аорты (в области бифуркации и обеих подвздошных артерий) представляли 7 мужчин и одна женщина, курившая в течение многих лет. Лишь двое больных с тяжелым синдромом перемежающейся хромоты были оперированы (сделана резекция области стеноза с протезированием). У 6 больных конкурирующим заболеванием была ИБС, либо отмечалась ДЭ и/или мозговые инсульты.

В группе больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий из 9 больных 6 перенесли ишемический мозговой инсульт; 5 больным была сделана операция эндалтерэктомии на одной из сонных артерий, еще в одном случае был наложен экстра-интрацеребральный шунт.

Из 30 больных с атеросклерозом аорты и ее ветвей, наблюдавшихся нами в течение 6–10 лет, умерли 6 человек; с 9 больными к настоящему времени контакты прервались; 15 больных продолжают посещать липидный центр.

По наблюдениям зарубежных авторов [5], степень сужения магистрального сосуда прямо связана с прогнозом. Так, если стеноз сонной артерии занимает менее 50% диаметра, частота последующих ежегодных неврологических осложнений составляет 3,0–4,8%. При стенозе сонной артерии свыше 75% диаметра частота таких осложнений нарастает до 15–46%.

Что касается артериального давления (АД), то у наших больных оно было выше 160/90 мм рт. ст. только в трех случаях, при этом, очевидно, артериальная гипертензия (АГ) имела характер реноваскулярной. В одном случае больному провели баллонную ангиопластику почечной артерии, после чего АД снизилось; в другом случае больной умер от мозгового инсульта; третья больная умерла от разрыва аневризмы брюшной аорты. Артериальная гипертензия, как известно, значительно отягощает течение атеросклероза и требует хорошей коррекции.

Предсказать течение аневризмы брюшной аорты крайне трудно [2]; после многих лет стабильности может наступить быстрое увеличение ее размеров и расслоение стенки с разрывом. Поэтому плановое хирургическое лечение так называемых “спокойных” аневризм аорты надо считать оправданным, особенно в возрасте до 70–75 лет. Как указывалось, многие аневризмы имеют характер постстенотических, т.е. развиваются на участке, соседствующем с местом сужения атеросклеротической бляшкой. Отсюда необходимость перманентной оценки размеров как суженного, так и расширенного сосудистого сегмента, чтобы составить представление о динамике процесса. По данным А.А. Спиридонова и соавторов, в норме диаметр грудной аорты у мужчин составляет 2,56 см., у женщин – 2,42 см, диаметр брюшной аорты – 2,61 и 2,20 см., соответственно [7].

Более детальные данные о липидных показателях наблюдавшихся нами больных отражены в таблице 2. Она демонстрирует, что группа 1 (СГХС) отличалась крайне высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП (447±44 мг/дл и 377±45, соответственно) и резким сдвигом атерогенного индекса в сторону увеличения (10,7 ед. при норме до 4,0). Группа 2 (спорадическая ГХС) характеризовалась менее высокими показателями

Таблица 2

Липидный состав крови в трех группах больных атеросклерозом аорты и ее ветвей: при семейной ГХС (1), при спорадической ГХС (2) и при ГТГ или при низком уровне ЛПВП (3)

Липидные показатели (мг/дл)	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=8)
Общий ХС	447±44 ^{**,*}	271±9	246±22
Триглицериды	146±23 [*]	140±26	341±60
ХС ЛПВП	43±2,7 [*]	43±4,8 [*]	32±2,0
ХС ЛПНП	377±45 [*]	204±12 [*]	141±13
Атерогенный индекс (единицы)	10,7±1,90 ^{**,*}	5,8±0,87	6,9±0,91

Примечания: ХС-холестерин, ЛПВП-липопротеиды высокой плотности, ЛПНП-липопротеиды низкой плотности; атерогенный индекс рассчитывался как отношение разности общего ХС и ХС ЛПВП к ХС ЛПВП; * - достоверные отличия от значений в группе 3, ** - отличия от значений в группе 2.

общего ХС и ХС ЛПНП, чем группа 1, но атерогенный сдвиг тоже был значительным (атерогенный индекс — 5,8±0,87 ед.). Только в группе 3 уровень общего ХС и ХС ЛПНП был относительно небольшим, но при этом определялся высокий уровень триглицеридов (341±60 мг/дл) и крайне низкий уровень антиатерогенной фракции — ХС ЛПВП (32±2,0 мг/дл). Этим и объясняется резко выраженный атерогенный сдвиг в липидном спектре крови у больных данной группы, несмотря на невысокий уровень ХС крови.

Приведенные липидные показатели у больных с атеросклеротическими поражениями аорты и ее ветвей свидетельствуют о том, что всем этим больным необходимо проводить систематическое лечение, направленное на нормализацию липидного состава крови. В настоящее время в распоряжении врачей имеются статины, хорошо снижающие уровень холестерина крови, и фибраты, способные нормализовать концентрацию

триглицеридов и повысить содержание антиатерогенной фракции — ЛПВП [5].

У всех больных с атеросклерозом необходимо также добиваться нормализации артериального давления (АД). Арсенал средств, нормализующих АД, в настоящее время очень широк, что делает эту задачу в большинстве случаев вполне реальной. Кроме того, больным, у которых развивается аневризма аорты, рекомендуется также регулярный прием неселективных бета-адреноблокаторов, препятствующих разрушению соединительнотканых структур сосудистой стенки [9].

Таким образом, периодическое ультразвуковое мониторирование морфологического состояния аорты и ее ветвей у больных с атеросклерозом и АГ, нормализация липидного состава крови и АД, применение других необходимых лекарственных средств позволяют снизить число осложнений и своевременно передать больных в руки сосудистого хирурга.

Литература

- Белов Ю.В., Султанян Т.Л., Степаненко А.Б. и др. Одномоментные операции у больных сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и артерий аорто-подвздошной зоны// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998; №2, стр. 46-69.
- Грачева Л. Медикаментозная терапия аневризмы брюшной аорты: открытые вопросы//Русский Медицинский Журнал. 1997; том 5, №12, стр. 789-790.
- Гребенюк С.В., Карпов Ю.А., Бранд Я.Б. Ишемическая болезнь сердца у больных с аневризмой брюшного отдела аорты// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000; №4, стр.57-61.
- Казанчян П.О., Попов В.А., Алуханян О.А. Хирургическое лечение сочетанных поражений брахиоцефальных артерий, брюшной аорты и артерий нижних конечностей//Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998; №4, стр. 28-35.
- Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. СПб. 2000; 119 с.
- Островский Ю.П., Скорняков В.И., Корнелюк М.Н. и др. Реконструкция восходящей аорты и ее дуги клапаносодержащим кондуитом с прямой имплантацией коронарных артерий// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998; №1, стр. 56-69.
- Спиридонов А.А., Аракелян В.С., Туттов Е.Г. и др. О классификации аневризм аорты и периферических артерий (часть 1)// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2000; №1, стр. 28-35.
- Bock R., Gray-Weale A., Mock P. et al. The natural history of asymptomatic carotid artery disease// J. Vasc. Surg. 1993; V. 17 (1), p.160-171.
- Cacoub P., Tazi Z., Gatel A. et al. Traitement medical des anevrysmes de l'aorte abdominale//Presse Med. 1996; 25, p.683-685.

Abstract

Aorta and brachiocephalic artery atherosclerosis in various types of dyslipidemia (DLP) were examined. Twenty-six participants demonstrated combination of aortic and coronary or cerebral atherosclerosis: 5 patients had aortic isthmus stenosis, 8 — abdominal aortic aneurysm, 8 — bifurcation stenosis, 9 — carotid artery stenosis.

Abdominal aortic aneurysm, aorta isthmus stenosis, and bifurcation stenosis were typical for familial hypercholesterolemia, carotid artery stenosis — for hypertriglyceridemia, or very low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL CH).

During 6-10 years of follow-up, among 21 patients (other 9 had dropped out), 6 patients died, and 9 patients underwent surgery: aortic or carotid intervention (n=3 and 6, respectively).

Patients with DLP require aggressive treatment with statins or fibrates, according to DLP type, and continuous Doppler ultrasound monitoring of aorta and carotid artery morphology.

Keywords: Pathology of aorta, coronary and cerebral arteries, aneurysm, atherosclerosis, dyslipidemia.

Поступила 25.02-2004

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А., Волов Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л.

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

Резюме

В данной статье представлены результаты влияния миокардиальных цитопротекторов: милдроната и триметазидина (предуктал МВ) на свободнорадикальные процессы, протекающие в кардиомиоцитах, у пациентов со стабильной стенокардией в предоперационный и послеоперационный период транслюминальной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Показано, что применение данных препаратов перед проведением реваскуляризации миокарда способствует снижению активности свободнорадикальных процессов за счет активации защитных антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: стенокардия, перекисное окисление липидов, миокардиальные цитопротекторы, баллонная ангиопластика, стентирование.

В настоящее время можно считать установленным фактом участие процессов свободнорадикального окисления липидов в ишемическом повреждении миокарда. При многих сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с повышением активности перекисного окисления липидов, первопричиной возникающих нарушений является гипоксия [9]. Окислительный стресс, приводящий к резкой интенсификации свободнорадикальных процессов в организме, является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК) — супероксидного анион-радикала $O_2^{\bullet-}$, гидроксил-радикала $HO^{\bullet}$ и оксида азота $NO^{\bullet}$, а также потенциальных эндогенных прооксидантов (пероксид водорода, липогидропероксиды и т.д.) и органических свободных радикалов (прежде всего — радикалов ненасыщенных липидов) — $L^{\bullet}$, $LO_2^{\bullet}$ и $LO^{\bullet}$ [2]. При этом повреждающую роль играют не только первичные, но и вторичные продукты свободнорадикального окисления липидов, образующиеся при окислительной деструкции липидных гидропероксидов. Это, прежде всего, соединения альдегидной природы — такие, как 4-гидроксиноненаль и малоновый диальдегид (МДА). МДА является, в свою очередь, показателем активности перекисного окисления липидов [4, 9]. Важнейшую роль в регуляции свободнорадикальных процессов в клетке играют также высокомолекулярные биооксиданты — антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГП), глутатион-S-трансферазы, а также $NAD(P)H^+$, глутатион- и аскорбатзависимые ферментные системы биогенерации антиоксидантов и окисленного глутатио-

на. Таким образом, детоксикация АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты [4, 5]. Таким образом, можно говорить о том, что нарушение функционирования любого звена этой многоступенчатой системы, контролирующей каскад свободнорадикальных реакций [4, 5], неизбежно отразится на эффективности процессов детоксикации АФК и свободных радикалов в клетке и может привести к возникновению окислительного стресса и связанных с ним необратимых изменений в органах и тканях [2].

Поскольку АФК, а также первичные и вторичные продукты свободнорадикального перекисного окисления липидов, оказывают повреждающее действие на биомембраны и молекулы жизненно важных биополимеров (таких, как белки и нуклеиновые кислоты), в организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление этих высокотоксичных продуктов. Первая линия защиты предусматривает возможность детоксикации потенциально опасных АФК — $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 с участием СОД и каталазы, что позволяет предотвратить образование $HO^{\bullet}$. Если образование $HO^{\bullet}$ произошло, и этот активный радикал индуцировал окисление полиеновых липидов, образовавшиеся липидные радикалы могут быть обезврежены на второй линии защиты при взаимодействии с природным антиоксидантом витаминов Е — α -токоферолом (α -ТОН), при этом α -ТОН функционирует как «ловушка радикалов». Третья линия защиты представлена глутатионзависимыми фермен-

тами — глутатионпероксидазами и глутатион-S-трансферазами, а также ферментными системами биорегенерации окисленного глутатиона. В настоящее время выявлено четыре вида ферментов глутатионпероксидаз, три из них являются ферментами: это «классическая» ГП, найденная в цитозоле и митохондриях большинства клеток организма, ГП плазмы крови и ГП, выделенная из цитозоля клеток печени и кишечника человека. Все эти ферменты катализируют реакцию восстановления глутатионом нестойких органических гидропероксидов, включая гидропероксиды полиненасыщенных жирных кислот в стабильные соединения-оксикислоты. Поэтому СОД и ГП можно вполне точно назвать «антиоксидантными» ферментами [4].

Интенсификация процессов свободнорадикального окисления — один из важных факторов ишемического повреждения кардиомиоцитов. При ишемии создается парадоксальная ситуация — снижение содержания кислорода приводит к увеличению генерированных цитотоксичных супероксидных анион-радикалов и других АФК [3, 4, 6]. Ишемизированный миокард инфильтрируется нейтрофилами, активация которых продуктами фосфолипидного и протеолитического распада инспирирует «респираторный взрыв», приводящий к гиперпродукции АФК и последующему усилению ишемического повреждения [3]. В ряде экспериментальных исследований было установлено, что в ишемизированной ткани происходит резкое необратимое ингибирование активности антиоксидантных ферментов СОД и ГП, что препятствует своевременному обезвреживанию цитотоксичных продуктов, накапливающихся в условиях ишемии [3, 4]. Таким образом, активация свободнорадикальных процессов в зоне ишемии ускоряет некротическую дегенерацию ишемизированных клеток, вследствие чего ингибирование свободнорадикальных реакций может способствовать уменьшению последствий ишемического повреждения [3]. Известно, что некоторые продукты перекисного окисления липидов вызывают сокращение гладкой мускулатуры, нарушение проницаемости сосудов и способны провоцировать спазм коронарных сосудов. У больных стабильной стенокардией повышено содержание липопероксидов крови, тогда как активность ГП достоверно снижена по сравнению со здоровыми людьми [11]. Также в ряде клинических исследований показано, что уровень МДА у больных ИБС превышает показатели контрольной группы [9].

Последнее время наблюдается заметный интерес к цитопротекторному направлению в лечении ИБС и стабильной стенокардии — повышению эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью [6]. К препаратам данной группы относятся, в частности, триметазидин и милдронат. Они ингибируют β -окисление жирных кислот в ишемизированных кардиомио-

цитах, влияя на основное звено метаболизма миокарда в условиях ишемии. Триметазидин улучшает энергетический обмен в миокарде посредством селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетотиацил-КоА-тиолазы — ключевого фермента в β -окислении жирных кислот. Действие милдроната заключается в ингибировании биосинтеза переносчика жирных кислот через митохондриальную мембрану, т. е., в угнетении транспорта жирных кислот. Таким образом, в отличие от милдроната, триметазидин не тормозит транспорт жирных кислот в митохондрии [3, 10]. В соответствии с данными экспериментальных исследований, было доказано, что триметазидин оказывает выраженное цитопротективное, противоишемическое и антигипоксическое действие на сердечную мышцу, усиливая синтез АТФ в ишемизированном миокарде за счет переключения энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [3]. Милдронат также обладает цитопротективным, антиангинальным и антиоксидантным действием за счет уменьшения поступления жирных кислот в цитозоль и митохондрии, торможения β -окисления, восстановления транспорта АТФ из митохондрии в цитозоль [10].

В настоящее время для лечения ИБС применяют методы хирургической реваскуляризации миокарда. Одним из них является транскатетерная баллонная ангиопластика (ТКАП), которая широко используется при лечении стабильной стенокардии [7]. Однако во время проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий возможно возникновение ишемии миокарда как следствия проводимой лечебной манипуляции, приводящей к развитию различных осложнений как в интраоперационном, так и послеоперационном периоде [1]. При этом известно, что препараты цитопротекторного действия, за счет уменьшения продукции свободных радикалов, способны уменьшать ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда во время проведения хирургической реваскуляризации миокарда.

Целью нашего исследования являлась оценка изменений показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациентов стабильной стенокардией на фоне лечения препаратами милдронат и триметазидин (предуктал МВ) до и после проведения баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий.

Материалы и методы

В исследование было включено 55 пациентов со стабильной стенокардией, в возрасте от 35 до 65 лет, которым планировалось проведение баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий с высоким риском развития ишемических осложнений: поражение одной и более магистральных коронарных артерий, устья и проксимальные поражения одной

коронарной артерии, кровоснабжающей большую часть жизнеспособного миокарда, обширные участки дисфункции миокарда в сочетании с поражением одной коронарной артерии, кровоснабжающей большую часть жизнеспособного миокарда. Критериями исключения являлись: поражение ствола левой коронарной артерии, наличие инфаркта миокарда в течение последнего месяца, поражение клапанного аппарата сердца с нарушением центральной и внутрисердечной гемодинамики, аневризма верхушки сердца, фракция выброса менее 40%, хронические нарушения сердечно-го ритма и проводимости.

Все больные были разделены на 3 группы. В первой группе больных к стандартной терапии ИБС, включающей применение нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция, иАПФ, дезагрегантов, добавляли милдронат в дозировке 750 мг в сутки в течение 3 дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю, во второй группе к стандартной терапии добавляли триметазидин (предуктал МВ) в дозе 70 мг/сутки, третья (контрольная) группа получала стандартную терапию ИБС.

Характеристики групп больных представлены в табл. 1 и 2. Пациентам проводилось определение показателей ПОЛ: исходно, на 8-10 сутки терапии и в первые сутки после ТЛАП и стентирования по трем показателям: малоновый диальдегид (МДА), супероксид-дисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГП).

Результаты

На фоне терапии препаратами, обладающими цитопротекторными свойствами, отмечается достоверное повышение уровня СОД — с $404,06 \pm 13,6$ до $458,27 \pm 11,4$ ($p < 0,001$) в группе пациентов, получавших милдронат, и в группе пациентов, получавших триметазидин — с $401,97 \pm 13,8$ до $459,63 \pm 13,2$ Е/мл эр ($p < 0,001$) и уровня ГП — с $4,12 \pm 0,18$ до $4,62 \pm 0,16$ ($p < 0,001$) в группе I и с $4,1 \pm 0,15$ до $4,68 \pm 0,13$ мкмоль/млхмин ($p < 0,001$) — в группе II, а также достоверное снижение МДА как в группе пациентов, получавших милдронат — с $6,02 \pm 0,18$ до $4,72 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), так и в группе пациентов, получавших триметазидин, — с $6,23 \pm 0,19$ до $4,81 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,001$). На фоне стандартной терапии наблюдается тенденция к повышению показателей СОД — с $400,0 \pm 10,4$ до $414,78 \pm 15,8$ Е/мл эр ($p > 0,05$), достоверное повышение уровня ГП — с $4,25 \pm 0,18$ до $4,54 \pm 0,16$ мкмоль/млхмин ($p < 0,01$) и достоверное снижение МДА — с $6,03 \pm 0,26$ до $5,39 \pm 0,32$ мкмоль/л ($p < 0,01$). В первые сутки после ТЛАП и стентирования СОД достоверно повышается как в I группе — $488,61 \pm 7,2$ ($p < 0,01$) и во II группе — $476,2 \pm 13,1$ Е/мл эр ($p < 0,001$), так и в контрольной группе — $443,95 \pm 13,7$ Е/мл эр ($p < 0,01$); ГП достоверно повышается как в группе пациентов, получавших милдронат, — $5,04 \pm 0,14$ ($p < 0,001$), так и в группе пациентов, получавших триметазидин, — $5,33 \pm 0,19$ мкмоль/млхмин

Таблица 1

Характеристика групп больных

	Триметазидин (n=19)	Милдронат (n=18)	Контроль (n=18)
Возраст	$53,6 \pm 2,02$	$52,2 \pm 1,6$	$52,5 \pm 1,7$
Пол :			
Мужчины	17	17	16
Женщины	2	1	2
Однососудистое поражение	9	8	9
Двусосудистое поражение	10	10	9

Таблица 2

Частота встречаемости сопутствующей патологии

	Триметазидин (n=19)	Милдронат (n=18)	Контроль (n=18)
Стенокардия напряжения	16	16	14
Субэндокардиальный инфаркт миокарда в анамнезе	7	6	7
Крупноочаговый инфаркт миокарда в анамнезе	5	8	6
Артериальная гипертензия	18	15	16
Хронический бронхит	3	2	4
Бронхиальная астма	-	-	1
Хронический гастрит	2	2	3
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	1	2
Грыжа ПОД	1	-	-
ЖКБ	-	1	2
Хронический пиелонефрит	1	1	-
МКБ	-	1	2
Кисты почек	1	-	-

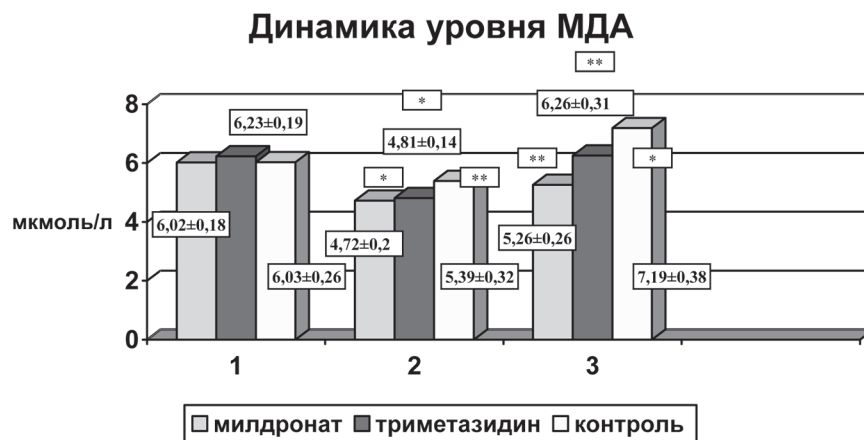
($p < 0,01$), тогда как в контрольной группе показатель ГП практически не изменяется — $4,45 \pm 0,17$ мкмоль/млхмин ($p > 0,05$). Также достоверно повышается МДА и в I группе составляет $5,26 \pm 0,26$ ($p < 0,01$), во II группе — $6,26 \pm 0,3$ мкмоль/л ($p < 0,01$), в контрольной группе — $7,19 \pm 0,38$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Динамика описанных показателей ПОЛ представлена на рисунке.

Обсуждение

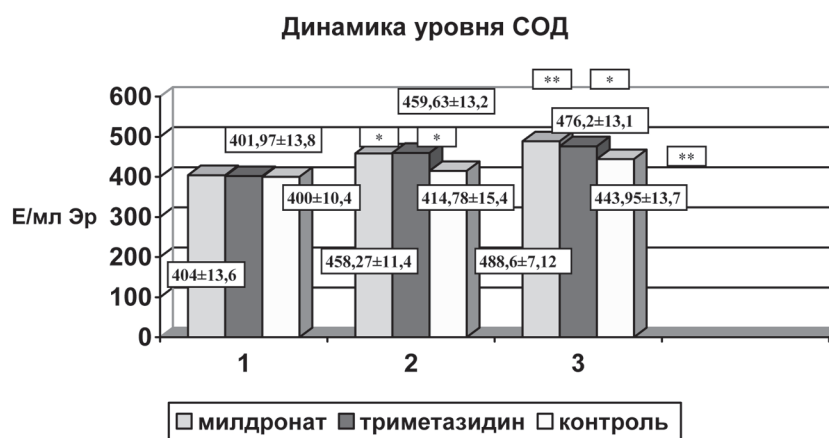
Проводимая больным стабильной стенокардией антиангинальная терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердца в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду — с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция) является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сердечных сокращений, пред- и постнагрузки. Исходя из этого, можно говорить о том, что данные группы препаратов оказывают опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда [9]. В последние годы разрабатываются принципиально новые подходы к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), основанные на использовании лекарственных препаратов, нивелирующих нарушения метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах [3]. Известно, что ишемия приводит к активизации перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, которые в свою очередь, оказывают повреждающее действие на кардиомиоцит [4]. Регуляция процессов свободнорадикального окисления находится под контролем таких ферментов, как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза, активность которых в условиях ишемии заметно снижается [8]. Полученные нами данные говорят о том, что в группе пациентов со стабильной стенокардией, получающих как милдронат, так и триметазидин, происходит достоверное снижение в крови продуктов ПОЛ (МДА) за счет активации защитных антиоксидантных ферментов, так как в обеих группах происходит достоверное повышение уровня СОД и ГП. После проведения ТЛАП и стентирования коронарных артерий в группе пациентов, получавших милдронат, отмечается достоверное повышение МДА по сравнению с показателем, полученным перед хирургической реваскуляризацией, но остается достоверно более низким, чем исходный. Активность антиоксидантных ферментов продолжает увеличиваться после проведения ТЛАП. Полученные данные позволяют судить о способности милдроната уменьшать процессы ПОЛ у пациентов со стабильной стенокардией, а также после реваскуляризации миокарда за счет активации защитных антиоксидантных ферментов. В группе пациентов, получавших триме-

тазидин, также не удастся избежать активации процессов ПОЛ, т.к. происходит достоверное повышение МДА. Также происходит дальнейшее повышение антиоксидантных ферментов (СОД, ГП). Однако, в этой группе активность ГП наиболее высока по сравнению с группой пациентов, получавших милдронат, а т.к. ГП относится к ферментам, обладающим более выраженной антиоксидантной активностью, то можно говорить о том, что антиоксидантное действие наиболее выражено у триметазидина. Известно, что ГП является наиболее эффективным природным антиоксидантом плазмы крови, участвующим в защите ЛПНП от атерогенной окислительной модификации [3]. Поэтому можно сказать, что данный фермент оказывает именно не прямой антиоксидантный эффект, воздействуя на активность защитных ферментов. Триметазидин не является прямым антиоксидантом, т.к. не взаимодействует напрямую со свободным радикалом, он действует опосредованно, за счет активации антиоксидантных ферментов наибольшей степени — повышения уровня ГП [3, 8]. В контрольной группе, получавшей стандартную терапию ИБС, отмечается достоверное уменьшение МДА с сопутствующим увеличением активности ГП, также происходит незначительное повышение СОД. Скорее всего, это связано с приемом лекарственных препаратов, назначаемых при терапии стабильной стенокардии — таких, как бета-блокаторы, иАПФ. Однако после ТЛАП у пациентов этой группы не удастся избежать активации процессов ПОЛ, что отражает достоверное повышение МДА к концу первых суток после реваскуляризации миокарда, также отмечается достоверное повышение СОД в первые сутки после ТЛАП. Учитывая, что достоверных данных о повышении ГП в данной группе нет, можно говорить о том, что увеличение активности СОД недостаточно для уменьшения ПОЛ, т.к. ГП является одним из наиболее активных антиоксидантных ферментов. Поэтому недостаточная активация защитных антиоксидантных систем привела к наиболее выраженной, по сравнению с группами пациентов, получавших препараты цитопротекторного действия (милдронат, триметазидин), активации процессов ПОЛ и повышению МДА после хирургической реваскуляризации миокарда, в процессе которой возникает ишемия и, как следствие этого, активация свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах. И милдронат, и триметазидин являются ингибиторами бета-окисления жирных кислот в ишемизированных кардиомиоцитах, тем самым влияя на ключевое звено метаболизма в условиях ишемии.

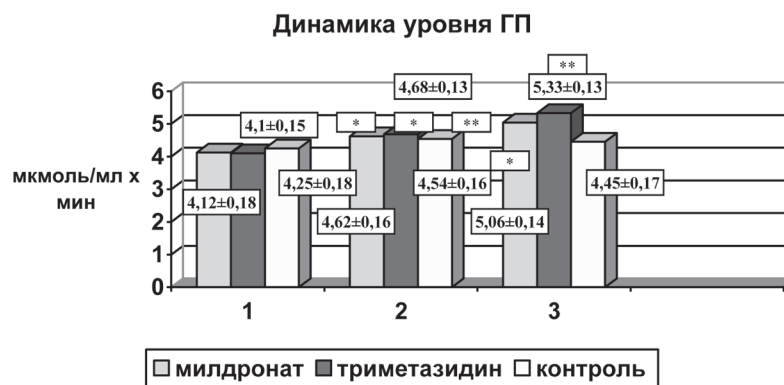
Так как в процессе ТЛАП и стентирования коронарных артерий неизбежно возникает интраоперационная ишемия миокарда, это, в свою очередь, способствует активации свободнорадикальных про-



Примечания: 1 – исходно; 2 – на фоне терапии; 3 – 1-е сутки после ТЛАП (24 часа); * $p < 0,00$, ** $p < 0,01$



Примечания: 1 – исходно; 2 – на фоне терапии; 3 – 1-е сутки после ТЛАП (24 часа); * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.



Примечания: 1 – исходно; 2 – на фоне терапии; 3 – 1-е сутки после ТЛАП (24 часа); * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$

Рис. Динамика показателей ПОЛ в процессе терапии и после ТЛАП.

цессов в кардиомиоцитах и проявляется прямой корреляционной связью между состоянием продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем в условиях ишемии [2, 4, 8]. На фоне лечения милдронатом и предукталом в первые сутки после ревазуляризации

наблюдается повышение активности защитных ферментов – СОД и ГП, вследствие чего происходит снижение активности процессов ПОЛ и повреждающего действия свободных радикалов на кардиомиоциты.

Литература

1. Бабунашвили А.М., Рабкин И.Х., Иванов В.А. Коронарная ангиопластика// Москва, 1996, с.188-224
2. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. «Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra» //Кардиология, №2, 2004, с.72-81
3. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина //Кардиология, том 41. №3, 2001, с.21-28
4. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. «Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы» //Кардиология, том 40, №7,2000, с.48-61
5. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях (Пособие для врачей). Издание 2-е, исправленное и дополненное//М:РКНПК МЗ РФ 2001,78
6. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Осис Ю.Г. Моделирование каскада ферментных реакции в липосомах, включающих свободнорадикальное окисление, восстановление и гидролиз полиеновых анилов фосфолипидов для исследования влияния этих процессов на структурно-динамические параметры мембраны //Биохимия, 2002, №5, с.679-689
7. «Лечение стабильной стенокардии» Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов//Прил. РМЖ, т.2,№1, 1998
8. Маколкин В.И., Глезер М.Г., Жарова Е.А., Капелько В.И., Карпов Ю.А., Ланкин В.З., Сыркин А.Л. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению// Кардиология, том 40, №9, 2000,
9. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. «Антиишемические препараты метаболического действия» //Consilium Medicum том 4, №11, 2002, с.572-575
10. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС//РМЖ том 9, №18, 2001
11. Ferrari R Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion//Am. J. Cardiol 1995;76

Abstract

This article is focused on myocardial cytoprotectors — mildronate and trimethazidine (Preductal MB) - influence on free-radical myocardial processes in stable angina patients before and after transluminal coronary angioplasty and coronary stenting. Administration of these medications before myocardial revascularization facilitated decrease in free-radical peroxidation, due to activation of protective antioxidant enzymes.

Keywords: Angina, lipid peroxidation, myocardial cytoprotectors, balloon angioplasty, stenting.

Поступила 21/02-2005

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Барабашкина А. В.*, Ткачева О.Н.***, Верткин А.Л.***, Мишина И.Е.*

*Областная клиническая больница, Владимир; ** Московский государственный медико-стоматологический университет

На современном этапе актуальной задачей является разработка новых способов медикаментозного патогенетически обоснованного эффективного лечения артериальной гипертензии (АГ) беременных. Гипертензивный синдром в период беременности продолжает оставаться не только важной междисциплинарной медицинской, но и социальной проблемой. АГ беременных достаточно распространена (возникает у 5-15% беременных), вызывает серьезные осложнения беременности и родов, а также имеет отрицательное влияние на ближайший и отдаленный прогноз для матери [1]. Сегодня общепризнано, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из начальных патогенетических звеньев многих кардиоваскулярных расстройств, в том числе - гипертензивных нарушений в период гестации [2, 3]. Таким образом, коррекцию ДЭ рассматривают как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, и при лечении АГ начинают отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим не только гипотензивным, но и органопротективным действием вследствие позитивного влияния на эндотелиальную функцию [2]. Одним из препаратов, отвечающим указанным современным требованиям, является высокоселективный β_1 -адреноблокатор - небиволол, эффективное антигипертензивное средство, активирующее синтез оксида азота в эндотелии сосудов [4]. Небиволол обладает мягким вазодилатирующим действием, не приводит к постуральной гипотензии, не влияет на объем циркулирующей крови. Применение небиволола при беременности разрешено Фармацевтическим комитетом РФ, однако в доступной литературе мы не встретили указаний на его использование для терапии гипертензивных нарушений в период гестации.

Целью нашего исследования явилось наблюдение за эффективностью небиволола при лечении АГ беременных в ходе комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы и почек.

Материал и методы

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Набор обследуемых производился в родильном доме и женской консультации Владимирской областной клинической больницы. Всего под наблюдением находилось 78 беременных 20-42 лет в сроки гестации от 6 до 40 недель. В ходе работы нами использовалась классификация артериальной гипертензии беременных (Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000) [1].

Первую группу составили 55 женщин с АГ беременных, средний возраст - $29,2 \pm 4,4$ лет. В эту группу были включены 23 пациентки с гестационной АГ, 27 женщин с хронической АГ и 5 беременных с нормальными цифрами АД в I триместре, в анамнезе у которых регистрировалась АГ в период предыдущих беременностей. Критерии включения в группу АГ беременных: АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или повышение систолического АД (САД) на 30 мм рт. ст., повышение диастолического АД (ДАД) на 15 мм рт. ст.; наличие АГ до беременности. В исследование включались беременные с АГ без протеинурии, однако при увеличении срока гестации, в III триместре, у 8 женщин развилась преэклампсия. Критерии исключения: симптоматическая АГ, заболевания почек, пороки сердца, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани. В подгруппу лечения небивололом (Небилет, Берлин-Хеми) вошли 23 пациентки из первой группы, средний возраст - $30,0 \pm 4,3$ лет: 11 беременных - с гестационной АГ, 12 человек - с хронической АГ. Небилет, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 17.04.2003г., назначался в дозе 5 мг/сутки, однократно, в режиме монотерапии. Подгруппы сравнения составили пациентки с АГ, не получавшие по различным причинам систематизированного лечения антигипертензивными препаратами (12 человек), и беременные, которым проводилась стандартная на сегодняшний день при АГ беременных гипотензивная терапия препаратом метилдопа в суточной дозе 500-750 мг (20 человек). Вторая группа состояла из 23 женщин 20-40 лет с физиологически протекающей беременностью, средний возраст - $28,3 \pm 4,5$ лет. Контрольная группа включала 15 практически здоровых небеременных женщин, средний возраст - $28,9 \pm 4,3$ лет. Всем беременным проводилось стандартное клиническое и лабораторно-диагностическое обследование матери и плода. Комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек состояла в следующем: мониторировались эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии; суточная экскреция альбумина с мочой; внутрисочечная гемодинамика; параметры состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда, получаемые при эхокардиографии, - общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индекс массы миокарда (ИММ), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), фракция выброса (ФВ). Пациенткам с АГ комплексное исследование выполнялось неоднократно с целью выявления за-



Рис. 1. Дизайн исследования

кономерностей изменения изучаемых параметров в I, II, III триместрах. В подгруппе лечения небивололом, кроме того, указанное обследование производилось до начала терапии (на момент включения в подгруппу), через 2 недели и 1 месяц от начала лечения небивололом (рис. 1). 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, фирма «Roche»). Все ультразвуковые исследования проводились с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппаратах «Acuson 128xp/10c» и «Aloka SSD-4000». Для оценки функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии [5]. 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 через 60 секунд после реактивной гиперемии, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Для оценки состояния внутривисцеральной гемодинамики изучали качественные и количественные параметры спектров доплеровского сдвига частот (СДСЧ), зарегистрированных в междольковых артериях почек. Оценивались форма СДСЧ, максимальная систоличес-

кая, конечная диастолическая и усредненная по времени скорости кровотока, а также пульсационный индекс (PI) и индекс периферического сосудистого сопротивления (RI). Использовались электронные мультиточечные секторный и конвексный датчики 2,5/3, 5/4,0 МГц. Перед исследованием внутривисцеральных артерий проводилось изучение стволов почечных артерий и исследование почек в В-режиме по общепринятой методике. Во всех случаях исследовались обе почки, кровоток изучался, как минимум, в трех артериальных зонах каждой почки. С целью исследования центральной, периферической гемодинамики и миокарда проводили эхокардиографическое исследование с цветовым доплеровским картированием и спектральным анализом по стандартной методике. Использовался электронный мультиточечный секторный датчик 2,5/3,5/4,0 МГц. Во время проведения 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

Сопоставление групп обследуемых, по данным мониторингирования состояния сердечно-сосудистой системы и почек, позволяет отметить следующее. У беремен-

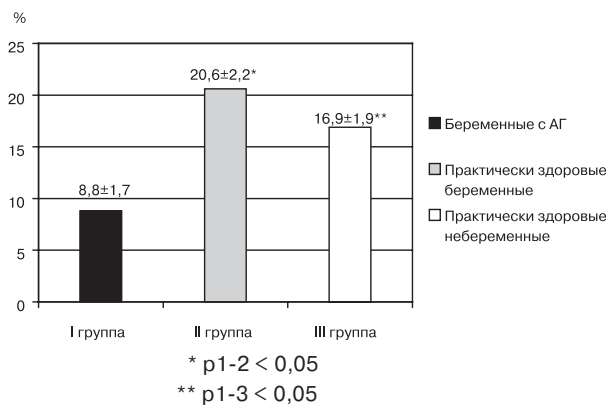


Рис. 2. Средние значения ЭЗВД плечевой артерии.

ных с АГ выявлено выраженное достоверное снижение среднего значения прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с двумя другими группами (более, чем в два раза, по сравнению с практически здоровыми беременными), рис. 2. Представляет интерес и тот факт, что среднее значение ЭЗВД в группе женщин с физиологически протекающей беременностью оказалось выше, чем у молодых практически здоровых небеременных женщин. Полученные результаты согласуются с данными литературы. По современным представлениям, в период гестации активность синтеза оксида азота в норме значительно повышается, обеспечивая адаптацию к беременности. Одним из основных патогенетических механизмов формирования АГ беременных и развития преэклампсии сегодня считают нарушение продукции вазодилататорных субстанций, являющееся проявлением системной ДЭ [1, 3]. Полученные данные сопоставимы с результатами японских исследователей: прирост диаметра лучевой артерии в группе обследованных ими небеременных женщин оказался равным $11,8 \pm 3,6\%$, при физиологически протекающей беременности — $18,9 \pm 3,4\%$ и у беременных с гестозом — $7,9 \pm 3,0\%$ [6].

Сопоставление результатов мониторингирования состояния почек показало, что МАУ выявлялась в группе беременных с АГ у 47,3% обследованных и только у 1 женщины из группы с физиологически протекающей беременностью — 32,4 мг/сутки (4,3%). Указаний на изучение уровня МАУ при АГ беременных в доступной литературе мы не встретили. В то же время, известно, что МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия, наиболее ранним маркером поражения почек, кроме того, наличие МАУ повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [7, 8]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, опубликованными в 2003 г. [8], наличие МАУ у наших пациенток мы расценивали как ранний признак поражения органа-мишени (почек) при АГ.

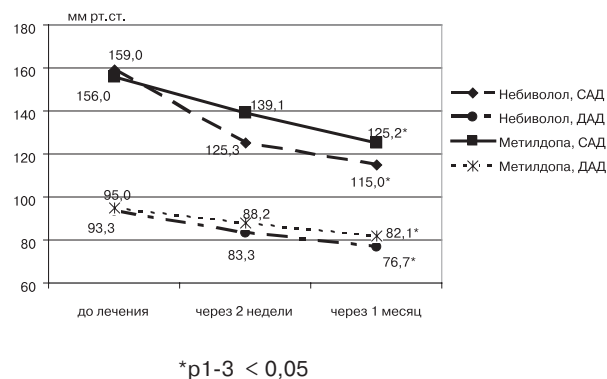


Рис. 3. Динамика САД и ДАД у беременных с АГ на фоне лечения.

Пациентки второй и контрольной групп изменений внутрипочечной гемодинамики не имели (табл. 1). В отличие от них, в группе беременных с АГ средние значения индексов (PI, RI), характеризующих уровень периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий, оказались достоверно повышены. А.Н. Стрижаков и соавт. [9] также выявляли нарушения внутрипочечной гемодинамики у беременных с гипертензивным синдромом.

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы обращает внимание, что среднее значение ОПСС в группе беременных с АГ (1258 ± 142 дин·сек·см⁻⁵) выше, чем в группе с физиологически протекающей гестацией (1047 ± 129 дин.сек.см⁻⁵) и у здоровых небеременных (1138 ± 133 дин.сек.см⁻⁵), хотя полученные данные статистически недостоверны ($p > 0,05$). Кроме повышения ОПСС, в первой группе выявлено достоверное повышение среднего значения ИММ ($87,5 \pm 6,2$ г/м²) по сравнению со второй ($73,2 \pm 4,7$ г/м²) и контрольной группами ($66,2 \pm 4,5$ г/м²), $p < 0,05$. Известно, что для нормально протекающей беременности, в связи с увеличением объема сосудистого русла и циркулирующей крови, характерны гипердинамический тип кровообращения, системная вазодилатация, снижение ОПСС и некоторое увеличение массы миокарда. Эти реакции сердечно-сосудистой системы носят физиологический характер, являются адаптационно-защитными и направлены на нормальное функционирование системы мать—плацента—плод [1, 3, 9, 10]. По мнению L.A. Simmons et al. [10], зарегистрированное ими повышение ОПСС и ИММ у женщин с преэклампсией свидетельствует о неадекватной адаптации системной гемодинамики и миокарда к особым условиям беременности. В исследовании этих авторов ИММ у здоровых небеременных — 65 ± 10 г/м², у женщин с физиологически протекающей беременностью — 76 ± 16 г/м², при преэклампсии — 90 ± 18 г/м². Выявленное у пациенток первой группы повышение ИММ мы, также как L.A. Simmons et al. [10], расценили как неадекватное и, кроме того, как признак поражения миокарда (органа-ми-

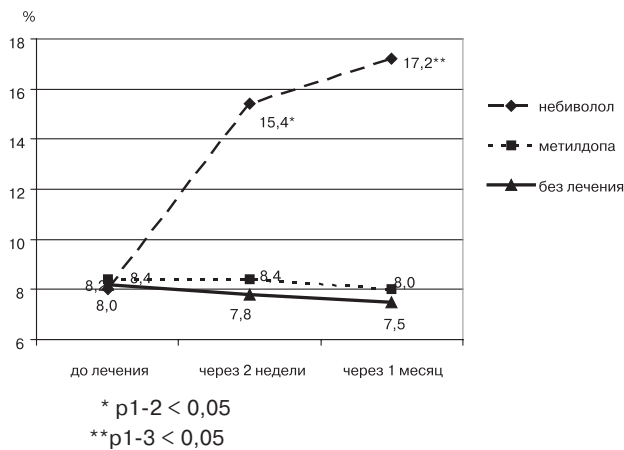


Рис. 4. Динамика ЭЗВД у беременных с АГ.

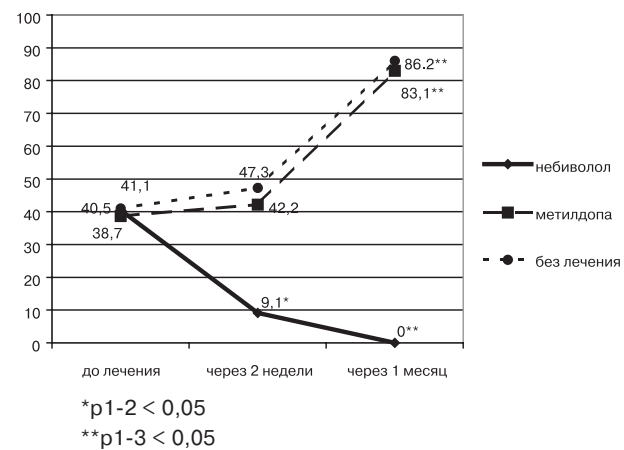


Рис. 5. Динамика МАУ у беременных с АГ.

шени) при АГ беременных. При сопоставлении средних значений параметров центральной гемодинамики в группах достоверных различий СИ, УИ и ФВ не выявлено (табл. 2).

Подгруппа лечения небивололом, как указывалось выше, состояла из 23 беременных с АГ. Приверженность к лечению была высокой, это позволило оценить результаты фармакотерапии через 2 недели у 22 пациенток и у 18 женщин - через 1 месяц от начала лечения. Отказалась принимать небилет одна беременная через два дня после начала приема препарата в связи с головной болью, возникновение которой пациентка связывала с началом терапии. На исследование через месяц после начала терапии по семейным обстоятельствам не смогли явиться две беременные, у двух женщин через три недели от начала терапии произошли срочные роды живым доношенным плодом без осложнений. В целом по подгруппе переносимость лечения была хорошей, большинство пациенток в ходе лечения небилетом отмечали выраженное улучшение самочувствия, побочных неблагоприятных реакций не наблюдалось.

Динамика САД и ДАД на фоне терапии небилетом,

в сопоставлении с изменением этих параметров в ходе лечения метилдопой, представлены на рис. 3. Антигипертензивный эффект небиволола в нашем наблюдении оказался более выраженным, чем воздействие метилдопы. Отмечено ожидаемое умеренно выраженное отрицательное хронотропное действие небиволола: среднее значение ЧСС до лечения составляло $83,7 \pm 4,2$ уд/мин; через 2 недели – $68,7 \pm 3,8$ уд/мин; через 1 месяц – $64,1 \pm 3,6$ уд/мин. Достаточное устойчивое антигипертензивное и мягкое хронотропное влияние небилета отмечено всеми исследователями, изучавшими эффективность препарата при лечении эссенциальной АГ [2, 4, 11, 13].

Кроме стойкого гипотензивного и мягкого отрицательного хронотропного действия препарата, ярко выраженным оказалось положительное воздействие небилета на функцию эндотелия. Следует подчеркнуть, что у всех беременных подгруппы лечения небилетом до начала терапии выявлялись признаки ДЭ. На рис. 4 представлено сопоставление динамики ЭЗВД у беременных с АГ в подгруппе лечения небивололом и в подгруппах сравнения. Отчетливо прослеживается раз-

Таблица 1

Состояние внутрисердечной гемодинамики

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1-2	p1-3
PI	$1,22 \pm 0,10$	$1,03 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,05$	<0,05	<0,05
RI	$0,68 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,02$	<0,05	<0,05

Обозначения: PI - пульсационный индекс; RI - индекс резистентности; I группа - беременные с АГ; II группа - практически здоровые беременные; III группа - практически здоровые небеременные.

Таблица 2

Состояние центральной гемодинамики

Параметр	I группа	II группа	III группа
СИ, л/мин·м ²	$3,52 \pm 0,34$	$3,61 \pm 0,33$	$3,45 \pm 0,36$
УИ, мл/м ²	$40,7 \pm 2,5$	$44,4 \pm 2,6$	$42,4 \pm 2,5$
ФВ, %	$68,7 \pm 4,3$	$69,0 \pm 3,5$	$70,0 \pm 4,0$

Обозначения: I группа - беременные с АГ; II группа - практически здоровые беременные; III группа - практически здоровые небеременные.

Таблица 3

Динамика состояния внутрисосудистого кровотока у беременных с АГ на фоне терапии небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 недели	Через 1 месяц
PI	1,20±0,06	1,14±0,06	1,08±0,05*
RI	0,68±0,02	0,65±0,02	0,63±0,02*

Примечание: * $p_{1-3} < 0,05$; PI - пульсационный индекс; RI – индекс периферического сосудистого сопротивления.

Таблица 4

Состояние центральной гемодинамики и миокарда у беременных с АГ на фоне лечения небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 недели	Через 1 месяц
СИ, л/мин·м ²	3,47±0,34	3,26±0,33	3,08±0,36
УИ, мл/м ²	39,5±2,5	43,8±2,6	46,0±2,6*
ФВ, %	67,5±4,3	69,6±3,5	68,0 ±4,0
ИММ, г/м ²	86,1±5,6	86,3±5,5	84,1±5,4

Примечание: * $p_{1-3} < 0,05$.

нонаправленность изменений параметра в указанных подгруппах. На фоне лечения небивололом ЭЗВД значительно возрастает (в два раза через месяц от начала терапии) и становится сопоставимой со значениями в норме, в подгруппе сравнения — снижается с возрастанием срока гестации. Позитивное влияние небиволола на функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью отмечали многие авторы [2, 4]. В нашем наблюдении ЭЗВД на фоне лечения возрастала гораздо значительнее. Это можно объяснить тем, что в данном случае терапию небивололом получали молодые женщины, у которых эндотелий сохранен и способен к восстановлению своей функции в полной мере. Ссылки на использование небиволола для лечения АГ в период беременности в научной литературе мы не встретили. Возможность коррекции ДЭ, ключевого звена гипертензивных нарушений и их осложнений в период беременности, по нашему мнению, является значимым вкладом в патогенетическое лечение АГ беременных. Улучшение функционального состояния эндотелия, вероятно, должно положительно воздействовать на ближайший и отдаленный прогнозы для матери.

Важным позитивным эффектом небиволола, непосредственно связанным с коррекцией ДЭ, представляется установленное в ходе наблюдения снижение уровня экскреции альбумина с мочой (рис. 5). Через 1 месяц фармакотерапии уровень экскреции альбумина с мочой нормализовался у всех 9 беременных с зарегистрированной до начала лечения МАУ. Выявление нефропротективного эффекта небиволола следовало ожидать. МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия [7], следовательно, препарат, корректирующий ДЭ, должен снижать уровень МАУ, оказывая органопротективное действие. Кроме того, как демонстрирует табл. 3, в ходе терапии небивололом отмечена четкая тенденция к снижению и нормализации периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий. Как указыва-

лось выше, ссылок на изучение уровня экскреции альбумина с мочой при АГ беременных, в том числе на фоне лечения, мы не встретили. Указания на положительное влияние небиволола на динамику МАУ и состояние кровотока в почечных артериях мы нашли в статье, посвященной изучению эффектов небиволола у больных эссенциальной АГ [11]. Авторы отмечали в ходе лечения небивололом стойкое снижение уровня суточной экскреции альбумина с мочой и снижение периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий на протяжении 6 месяцев наблюдения. Только в одной работе мы встретили указания на изучение в динамике кровотока в почечных артериях у беременных с АГ на фоне лечения метилдопой и бетаксололом [9], в которой авторы сообщают о тенденции к нормализации внутрисосудистой гемодинамики в ходе дифференцированной гипотензивной терапии.

Исследователи, изучавшие влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы при эссенциальной АГ, ишемической болезни сердца, дилатационной кардиомиопатии [2, 12, 13], сообщают о таких благоприятных гемодинамических эффектах небиволола, как снижение ОПСС, повышение сердечного выброса, улучшение внутрисердечной гемодинамики. На фоне лечения небивололом нами также отмечена тенденция к снижению ОПСС (до лечения - 1259 ± 142 дин·сек·см⁻⁵, через 2 недели от начала терапии - 1226 ± 135 дин·сек·см⁻⁵, через 1 месяц - 1207 ± 120 дин·сек·см⁻⁵). В отличие от подгруппы лечения небивололом, в подгруппе терапии метилдопой ОПСС через 1 месяц возрастало (с 1140 ± 132 дин·сек·см⁻⁵ до 1275 ± 139 дин·сек·см⁻⁵). К положительным эффектам небиволола относится выявленное достоверное повышение УИ на фоне терапии (табл. 4). Позитивное воздействие препарата на гемодинамику у беременных особенно важно, так как способствует нормальному функционированию системы мать-плацента-плод [1, 9]. Очевидно, что некоторое снижение

средних значений СИ в нашем исследовании происходило за счет отрицательного хронотропного действия небиволола. Отчетливой динамики средних значений ИММ и ФВ не отмечено, что тоже может быть расценено как позитивный момент, так как, по нашим данным, у беременных с АГ в подгруппах сравнения наблюдалась четкая отрицательная динамика средних значений ИММ, ФВ, УИ и СИ с увеличением срока гестации: возрастал ИММ (от $82,0 \pm 9,9$ до $90,5 \pm 10,2$ г/м²), снижались ФВ (от $70,1 \pm 4,2$ до $65,7 \pm 3,9\%$), УИ (от $44,8 \pm 4,3$ до $39,8 \pm 4,0$ мл/м²), СИ (от $3,87 \pm 0,37$ до $3,30 \pm 0,33$ л/мин • м²).

Представляется важным, что среди 23 женщин, получавших небиволол, преэклампсия не развилась ни у одной. Как указывалось выше, преэклампсия была диагностирована в III триместре у 8 беременных. Это были 5 из 20 пациенток (25%), находившихся на гипотензивной терапии метилдопой, и 3 из 12 женщин (25%), по различным причинам не лечившихся систематизированно. Следует отметить, что на фоне лечения небивололом в нашем наблюдении по данным кардиотокографии и ультразвукового исследования состояния плода не было выявлено снижения ЧСС плода и нарушений фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока. Из подгруппы лечения небивололом у всех женщин, принимавших в период гестации небиволол, к настоящему времени произошли срочные роды без осложнений живым доношенным плодом (средний вес - 3250 ± 101 г, средний рост - $50,9 \pm 0,8$ см, оценка по шкале APGAR не ниже 8/8 баллов).

Литература

1. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy// Hypertension, 2003, 41, 437.
2. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции// Фарматека, 2004, 6, 62-72.
3. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис. ... докт. мед. наук. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1997, 345 с.
4. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study// Circulation, 2001, 104, 511.
5. 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, 39, 257-265.
6. Yoshida A., Nakao S., Kobayashi H. et al. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation with 30-MHz transducer in pregnant women// Hypertension, 1998, 31, 5, 1200-1201.
7. Stehouwer C.D., Fischer H.R., van Kuijk A.W. et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM// Diabetes, 1995, 44, 5, 561-564.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertens., 2003, 21, 1011-1053.
9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонов З.А., Дуболазов В.Д. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией// Вопросы гинекол., акуш., перинат., 2004, 1, 7-15.
10. Simmons L.A., Gillin A.G., Richmond W.J. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy// Am. J. Physiol., 2002, 283, 4, H1627-H1633.
11. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией// Кардиология, 2002, 9, 53-56.
12. Wisenbaugh T., Katz I., Davis J. et al. Long-Term (3-month) Effects of a New Beta-Blocker (Nebivolol) on Cardiac Performance in Dilated Cardiomyopathy// JACC, 1993, 21, 1094-100.
13. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Применение небиволола у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией// Кардиоваск. тер. и проф., 2003, 5, 63-69.

Поступила 19/01-2005

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИБС: СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Коняхин А.Ю., Радзевич А.Э., Аркадьева Г.В., Шмелева Н.В., Каменева Т.Р., Антонова Е.С.
Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Резюме

Исследование посвящено изучению влияния препаратов системной энзимотерапии — вобэнзима и флогэнзима — на показатели гемостаза, реологические свойства крови, клиническое течение заболевания при их включении в состав комплексной терапии стенокардии напряжения II-III функционального класса. Обследованы 54 больных. Установлено, что препараты системной терапии улучшают реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, увеличения деформируемости эритроцитарных мембран, оптимизируют активность фибринолитической и свертывающей систем крови, улучшают клиническое течение стенокардии и качество жизни больных. Применение вобэнзима и флогэнзима в составе комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III функционального класса клинически оправдано, эффективно и безопасно.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, системная энзимотерапия, вобэнзим, флогэнзим, реологические свойства крови, тромбоцитарный гемостаз, качество жизни.

С учетом роста смертности, инвалидизации и временной утраты трудоспособности при ишемической болезни сердца разработка новых методов ее лечения и совершенствование уже существующих является приоритетным направлением в современной кардиологии.

Ишемия миокарда, клиническим проявлением которой является стенокардия, возникает при наличии дисбаланса между состоянием перфузии миокарда и его метаболическими потребностями. При этом изменяется биохимизм энергообразования в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы [10], что приводит к снижению эффективности работы сердца в целом. Прогрессирование стенокардии неизбежно приводит к развитию инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца.

Для лечения стенокардии используют гемодинамически активные препараты (нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ), воздействующие на сократительную способность сердца или на коронарный кровоток через механизмы гемодинамической разгрузки (снижение пред/постнагрузки и уменьшение адренергической стимуляции сердца). Однако, применение этих групп препаратов часто бывает ограничено и/или недостаточно эффективно. Поиск, разработка и внедрение новых патогенетически обоснованных методов, дополняющих принятые, является актуальным направлением в проблеме терапии стенокардии.

Атерогенез — основная патогенетическая причина снижения коронарного резерва и создания условий для развития ишемии миокарда. Наряду с этим, важным патофизиологическим звеном в формировании ишемии при ИБС является изменение реологических свойств крови (РСК) — ухудшение вязкостно-текучих свойств крови, повышение агрегационной способ-

ности ее клеточных элементов, снижение деформируемости эритроцитов [2, 8]. Ухудшение РСК в условиях ограниченного коронарного резерва вносит существенный вклад в нарушение микроциркуляции, тканевого кровотока, тромбообразования и других механизмов развития и обострения стенокардии [3].

Взаимосвязь состояния РСК и гемодинамики при ИБС патогенетически значима: при падении сократительной способности миокарда замедляется периферический кровоток, что приводит к увеличению вязкости крови и ухудшению перфузии и без того лимитированного по кровотоку миокарда. Налицо существование своеобразного «порочного круга» при ИБС, основными звеньями которого являются измененные РСК, с одной стороны, и сниженная сократительная способность миокарда в условиях ограниченного коронарного резерва — с другой.

Независимо от причин, каждая ишемическая атака приводит к формированию очагов микроповреждений и микронекрозов со всеми признаками воспалительной реакции в «заинтересованных» зонах миокарда. Эта реакция может быть различной по своей выраженности и сопровождается изменениями локального аутоиммунного статуса, а свойственный воспалению отек тканей может усугубить нарушения микроциркуляции и обменных процессов в ишемизированной зоне.

Оптимизация репаративных процессов в поврежденном миокарде — важная клиническая задача, в разрешении которой может помочь метод системной энзимотерапии (СЭТ), основанный на кооперативном терапевтическом воздействии смесей ферментов, преимущественно протеолитического действия. Основные препараты СЭТ — вобэнзим и флогэнзим (Мукос Фарма, Германия).

Таблица 1
Состав препаратов системной энзимотерапии

Состав	Вобэнзим, мг	Флогэнзим, мг
Панкреатин	100	-
Химотрипсин	1	-
Трипсин	24	48
Амилаза	10	-
Липаза	10	-
Бромелаин	45	90
Папаин	60	-
Рутин	50	100

Влияя на ключевые патофизиологические процессы, эти препараты оказывают противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, иммунокорректирующее и анальгезирующее действие [6, 7].

Всасывание энзимов происходит путем резорбции их интактных молекул в тонкой кишке посредством активного транспорта, через межклеточные промежутки. Энзимы образуют комплексы с транспортными белками крови (α1-антитрипсином, α2-макроглобулином), маскируя антигенные детерминанты энзимов. Комплексы энзим-антипротеаза мигрируют в системном кровотоке, проявляя свою активность в любом патологическом очаге. СЭТ предусматривает влияние энзимов на целый ряд как физиологических, так и патологических процессов [6, 7]. Применение СЭТ у больных ИБС имеет несомненные перспективы, однако большинство вопросов, связанных с применением СЭТ при ИБС, остаются открытыми.

Целью исследования явилось изучение влияния препаратов системной энзимотерапии — Вобэнзима и Флогэнзима — на показатели гемостаза, реологические свойства крови, клиническую эффективность их включения в состав комплексной терапии стенокардии напряжения (СтН) II-III функционального класса (ФК).

Материал и методы

В исследование включены 54 больных ИБС: стенокардией напряжения II-III ФК (36 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 47 до 79 лет. Диагноз верифицировали на основании рекомендаций ААК/ААС/ЕОК, 2003 и Канадской классификации СтН в модификации ВКНЦ СССР.

В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда давностью менее 3 месяцев, с тяжелой и злокачественной артериальной гипертензией, с хронической сердечной недостаточностью ФК III-IV по NYHA, со стойкой артериальной гипотензией (САД < 100 мм рт.ст.), с АВ-блокадой II-III степени, синдромом слабости синусового узла, с выраженной почечной и/или печеночной недостаточностью, а также с заболеваниями или состояниями, которые могли повлиять на объективность результатов исследования.

Все больные в течение не менее 30 дней до начала исследования получали стандартизованную терапию СтН, которая при необходимости включала нитраты (изосорбида динитрат 40-80 мг/сут), β-адреноблокаторы (атенолол 25-50 мг/сут), дезагреганты (аспирин 125 мг/сут), ингибиторы АПФ (каптоприл 25-50 мг/сут).

Пациенты были распределены в 2 группы наблюдения. В группу 1 (Гр1) вошли 30 больных (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст — 57,2±7,3 лет), получавших в составе комплексной терапии вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 суток. Из них у 11 больных — II ФК СтН, у 19 — III ФК, средний ФК составил 2,6±0,5. В группу 2 (Гр2) вошли 24 больных (17 мужчин и 7 женщин, средний возраст — 57,3±7,7 лет), которые в составе комплексной терапии получали флогэнзим по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 суток. Из них у 6 больных — II ФК СтН, у 18 — III ФК СтН, средний ФК составил 2,8±0,4.

Динамику клинического состояния больных оценивали по количеству приступов стенокардии за сутки (АПС) и количеству потребляемого сублингвально нитроглицерина за сутки (НТГС). Толерантность к физической нагрузке у больных контролировали с помощью тредмилла «Schiller AT-104» по протоколу Bruce. Качество жизни больных оценивали по «Сиэтлскому опроснику для стенокардии» (Seattle Angina Questionnaire, SAQ) [9]. РСК исследовали на вискозиметре ротационного типа АКР-2 (МП «Комед», Россия) [4], оценивали вязкость крови (ВКр), индексы агрегации (ИАЭ) и деформируемости (ИДЭ) эритроцитов, вязкость плазмы (ВПл). Фибриноген плазмы крови (ФБ) определяли по методике Клаусса [5]. Оценивали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), фибринолитическую активность крови эуглобулиновым методом (ЭуЛ) [5]. Агрегационную активность тромбоцитов изучали по методу G. Born в модификации В.Г.Лычева с вычислением суммирующего индекса по Howard et al. Исследования проводили до и через 1 месяц комплексной терапии. Обработку результатов проводили с помощью пакета программ статистической обработки данных «Statistica 5.0» (StatSoft Inc., USA, 1984-1996). Использовали модули описательной статистики (средние арифметические показатели, стандартные отклонения и др.) и непараметрического статистического анализа (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни).

Результаты исследования

При сравнении исходных показателей РСК и гемостаза между группами наблюдения статистически достоверных различий не было выявлено. Отмечено превышение верхних границ нормы исходных средних значений в Гр1: ВКр200 — в 1,1 раза, ВКр100 — в

Таблица 2

Динамика показателей РСК и гемостаза у больных СтН II-III ФК при включении вобэнзима в состав комплексной терапии (Гр1, n=30) (M±SD)

Показатель	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
ВКр200, (сП)	5,613±0,770	5,330±0,764	-5,0%	0,014
ВКр100, (сП)	5,983±0,809	5,803±0,806	-3,0%	0,191
ВКр20, (сП)	8,462±1,359	7,915±1,326	-6,5%	0,011
ВПл, (сП)	1,890±0,238	1,780±0,140	-5,8%	0,031
ИАЭ	1,411±0,074	1,360±0,067	-3,6%	0,002
ИДЭ	1,068±0,055	1,100±0,158	+3,0%	0,078
ГК, (%)	41,45±3,54	41,28±3,75	-0,4%	0,539
ОБ, (г/л)	74,54±11,53	74,09±9,30	-0,6%	0,829
ФБ, (г/л)	336,77±68,39	305,47±51,40	-9,3%	0,018
САТр, (%)	6,667±5,781	5,617±5,320	-15,7%	0,399
ИАТр, (%)	48,63±16,84	39,46±14,78	-18,9%	<0,001
АЧТВ, (секунды)	38,37±11,96	43,93±7,37	+14,5%	0,036
ПВ, (секунды)	16,15±2,32	17,10±2,69	+5,9%	0,116
ТВ, (секунды)	17,92±1,86	23,30±6,33	+30,0%	0,003
ЭуЛ, (секунды)	196,5±57,33	173,9±54,32	-11,5%	0,010

Примечание: Δ%– различия по сравнению с исходными значениями

1,2 раза, ВКр20 – в 1,4 раза; в Гр2: ВКр200 – в 1,1 раза, ВКр100 – в 1,1 раза, ВКр20 – в 1,4 раза. Среднее значение ИДЭ составило в Гр1 1,068±0,055, в Гр2 – 1,093±0,057, что меньше нормы в 1,12 раза и 1,10 раза, соответственно, и свидетельствовало о повышенной жесткости эритроцитов и их меньшей доступности для капиллярной зоны микроциркуляции. Таким образом, полученные данные в исследуемых группах свидетельствовали об исходном ухудшении РСК при ИБС, что не противоречит результатам других исследований [1].

В Гр1 (вобэнзим в составе комплексной терапии) показатели РСК и гемостаза претерпели ряд положи-

тельных изменений. Через 1 месяц достоверно снизились ВКр200, ВКр20, ИАЭ, ВПл, ФБ, ИАТр, время ЭуЛ. АЧТВ и ТВ увеличились (табл. 2).

В Гр2 (флогэнзим в составе комплексной терапии) через 1 месяц наблюдались достоверные положительные изменения РСК: снижение ВКр200, ВКр100, ВКр20, ИАЭ, ВПл, ФБ, ИАТр, укорочение времени ЭуЛ и удлинение ТВ (табл. 3).

Исходные показатели АПС, НТГС, среднего ФК СтН и результаты тредмил-теста в Гр1 и Гр2 статистически не различались.

В Гр1 (вобэнзим в составе комплексной терапии) клинические характеристики через 1 месяц претерпе-

Таблица 3

Динамика показателей РСК и гемостаза у больных СтН ФК II-III при включении флогэнзима в состав комплексной терапии (Гр2, n=24) (M±SD)

Показатель	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
ВКр200, (сП)	5,725±0,801	5,404±0,772	-5,6%	0,018
ВКр100, (сП)	6,138±0,823	5,802±0,884	-5,5%	0,013
ВКр20, (сП)	8,690±1,388	7,917±1,406	-8,9%	<0,001
ВПл, (сП)	1,929±0,248	1,800±0,141	-6,7%	0,031
ИАЭ	1,413±0,069	1,361±0,060	-3,7%	<0,001
ИДЭ	1,074±0,040	1,083±0,158	+0,8%	0,241
ГК, (%)	41,78±3,71	41,51±3,22	-0,6%	0,322
ОБ, (г/л)	76,20±11,50	75,50±9,17	-0,9%	0,954
ФБ, (г/л)	345,40±64,87	313,92±47,35	-9,1%	0,038
САТр, (%)	6,892±6,186	6,621±5,392	-3,9%	0,989
ИАТр, (%)	49,625±16,08	39,950±15,51	-19,5%	<0,001
АЧТВ, (секунды)	38,54±12,41	43,38±7,77	+12,6%	0,127
ПВ, (секунды)	16,08±2,27	17,35±3,26	+7,9%	0,051
ТВ, (секунды)	17,69±1,92	23,58±6,68	+33,3%	0,005
ЭуЛ, (секунды)	204,79±50,98	180,25±53,34	-12,0%	0,004

Примечание: Δ%– различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4

Динамика АПС, НТГС, среднего ФК СтН и толерантности к физической нагрузке у больных ИБС: СтН II-III ФК в группах наблюдения (M±SD)

Показатель	Гр1 (n=30)				Гр2 (n=24)			
	исходно	Через 1 месяц	Δ%1-2	p1-2	исходно	Через 1 месяц	Δ%3-4	p3-4
	1	2			3	4		
АПС за сутки	5,16±2,87	2,50±3,66	-51,6%	<0,001	5,25±2,79	2,38±3,55	-54,7%	<0,001
НТГС за сутки	4,27±3,69	2,43±3,32	-43,1%	0,023	4,50±3,56	1,88±2,56	-58,2%	0,007
Средний ФК								
СтН	2,63±0,49	2,20±0,55	-16,4%	0,009	2,75±0,44	2,29±0,55	-16,7%	0,019
Тредмил-тест, METs	3,82±1,17	5,00±1,57	+30,9%	0,002	3,58±1,12	4,88±1,56	+36,3%	0,004

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 5

Динамика показателей качества жизни (SAQ) у больных СтН ФК II-III при включении вобэнзима в состав комплексной терапии (Гр1, n=30) (M±SD)

Раздел по SAQ (Показатель)	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
1. Ограничение физической активности, (%)	50,56±18,41	68,15±20,72	+34,8%	<0,001
2. Стабильность стенокардии, (%)	60,00±5,25	67,33±13,37	+12,2%	0,016
3. Тяжесть стенокардии, (%)	46,39±14,95	59,44±21,07	+28,1%	<0,001
4. Удовлетворенность лечением, (%)	64,67±15,81	70,83±15,49	+9,5%	0,010
5. Восприятие болезни, (%)	54,44±20,87	61,78±18,10	+13,5%	<0,001
Итоговое значение SAQ, (%)	53,74±15,77	66,73±16,59	+24,2%	<0,001

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни у больных СтН ФК II-III при включении флогэнзима в состав комплексной терапии (Гр2, n=24) (M±SD)

Показатель	исходно 1	Через 1 месяц 2	Δ%1-2	p1-2
1. Ограничение физической активности, (%)	47,53±16,65	65,59±17,76	+38,0%	<0,001
2. Стабильность стенокардии, (%)	60,00±5,90	66,67±12,74	+11,1%	0,033
3. Тяжесть стенокардии, (%)	44,44±13,61	57,64±18,21	+29,7%	<0,001
4. Удовлетворенность лечением, (%)	61,88±14,36	69,79±13,95	+12,8%	<0,001
5. Восприятие болезни, (%)	50,28±19,56	58,33±16,48	+16,0%	<0,001
Итоговое значение SAQ, (%)	50,87±14,18	64,51±14,27	+26,8%	<0,001

Примечание: Δ% – различия по сравнению с исходными значениями.

ли существенные изменения: было выявлено достоверное уменьшение АПС и НТГС. Средняя величина ФК стенокардии достоверно уменьшилась. К концу периода наблюдения было отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке по результатам тредмил-теста (табл.4).

В Гр2 (флогэнзим в составе комплексной терапии) через 1 месяц достоверно уменьшились АПС и НТГС. Среднее значение ФК СтН достоверно уменьшилось. К концу периода наблюдения было отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке.

В Гр1 при включении вобэнзима в состав комплексной терапии показатели качества жизни по SAQ через 1 месяц претерпели достоверные изменения

(табл. 5): отмеченное в разделе 1 «ограничение физической активности» – увеличение физической активности на 34,8%; в разделе 2 «стабильность стенокардии» – улучшение показателя на 12,2%; в разделе 3 «тяжесть стенокардии» – на 28,1%; в разделе 4 «удовлетворенность лечением» – на 9,5%; в разделе 5 «восприятие болезни» – на 13,5%. Итоговое значение SAQ достоверно улучшилось на 24,2%.

В Гр2 (флогэнзим в составе комплексной терапии) через 1 месяц выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни в разделе 1 SAQ на 38,0%, в разделе 2 – на 11,1%; в разделе 3 – на 29,7%; в разделе 4 – на 12,8%, в разделе 5 – на 16,0%, итоговое значение SAQ улучшилось на 26,8% (табл. 6).

В исследовании не было выявлено значимых побочных эффектов или осложнений, связанных с приемом вобэнзима или флогэнзима, требовавших отмены исследуемых препаратов.

Выводы

1. Включение препаратов системной энзимотерапии – вобэнзима и флогэнзима – в состав комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III ФК улучшает клиническое течение стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни.

2. Вобэнзим и флогэнзим в составе комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III

ФК улучшает реологические свойства крови за счет уменьшения агрегационной способности эритроцитов, увеличения деформируемости эритроцитарных мембран, снижения вязкости крови при низких и средних скоростях сдвига.

3. Системная энзимотерапия положительно влияет на тромбоцитарный гемостаз, снижая агрегационную способность тромбоцитов, оптимизирует активность фибринолитической и свертывающей систем.

4. Применение вобэнзима и флогэнзима в составе комплексной терапии больных стенокардией напряжения II-III функционального класса клинически оправдано, эффективно и безопасно.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Гемореологические исследования при ишемической болезни сердца // Кардиология.-1986.-№6.-с.115-117.
2. Джанашия П.Х., Сороколетов С.М., Жияев Е.В. и др. Нарушения реологических свойств крови у больных ИБС и гипертонической болезнью. Попытка выделения групп риска // Сб. "Реологические исследования в медицине", выпуск 1. М., 1997, с. 68.
3. Задонченко В.С., Каменкер Е.С., Чиквашвили И.А. Изменения тромбоцитарного звена гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология – 1989.- №10.- с.51-54.
4. Захарченко В.Н. Возможности и проблемы вискозиметрии крови // Сб. "Реологические исследования в медицине", выпуск 1, М., 1997, с.2.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М., Медицина. 1987г., с.106-174.
6. Ноуза К. Механизмы действия системной энзимотерапии // Системная энзимотерапия: исследования и клиническая практика / Под ред. К.Ноуза, З.Масиновски, Р.Ноуза.- Мюнхен, Прага, 1994.- С.42-47
7. Системная энзимотерапия./ Под ред. В.И.Мазурова, А.М.Лила, Ю.И.Стернина. СПб.: Моби Дик, 1996., 206с.
8. Hahn R., Muller-Seidnitz P.M., Jockel K.N. et al. Viscoelasticity and red blood cell aggregation in patients with coronary heart disease // Angiology. – 1998. – 40 (10).
9. John A.Spertus, Md, Mph, Jennifer A et al. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease// JACC Vol. 25, No 2, February 1995:333-41.
10. Lopaschuk G.D., Wambolt R.B., Barr R.L. An imbalance between glucolysis and glucose oxidation is possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts // J.Pharm.Exp.Therap. 1993; 264:135-144.

Abstract

This study is devoted to systemic enzyme therapy (wobenzym and phlogenzym) influence on hemostasis, hemorheology, and clinical course of disease in patients (n=54) with Functional Class II-III effort angina, receiving complex therapy.

Systemic enzyme therapy improved blood rheology due to decreased red and white blood cell aggregation, increased elasticity of red blood cell membrane; optimized fibrinolysis and hemocoagulation systems' status; improved angina clinical course and quality of life. Including wobenzym and phlogenzym into complex therapy of FC II-III effort angina patients is clinically rational, effective, and safe.

Keywords: Effort angina, systemic enzyme therapy, wobenzym, phlogenzym, blood rheology, platelet hemostasis, quality of life.

Поступила 27/02-2005

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ АПФ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Татарский Б. А.

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия, встречающаяся в клинической практике. Причиной приблизительно каждой третьей госпитализации по поводу нарушений ритма сердца является ФП [1]. Распространенность ФП оценивается до 1% среди популяции в целом, возрастая с возрастом и с наличием органической патологии сердца [2]. ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [3]. В настоящее время ФП признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных подходов к ее лечению и профилактике [4].

Вместе с тем, в большинстве случаев лечение ФП остается симптоматическим, включая в себя профилактическую антикоагулянтную и фармакологическую терапию. Традиционная тактика лечения рецидивирующей формы ФП сводится к медикаментозной (электрической) кардиоверсии (КВ) и поддерживающей антиаритмической терапии (ААТ) [5]. Прямая КВ рецидивирующей ФП является наиболее эффективным методом восстановления синусового ритма, но применение последней может быть ограничено частыми рецидивами. Представляется, что в большинстве случаев возникновение рецидивов является следствием электрического ремоделирования предсердий, вызванного изменением рефрактерности миокарда предсердий и/или возникновением аномальной активности устьев легочных вен. Этим можно объяснить медикаментозную устойчивость длительно существующей ФП.

Протекторная ААТ также имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических или внесердечных побочных эффектов. Эти ограничения в применении антиаритмических препаратов (ААП) привели, с одной стороны, к использованию нефармакологических методов лечения, с другой — к разработке специфических терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития электрофизиологической среды, поддерживающей аритмию [6].

Одним из перспективных и многообещающих направлений является использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II первого типа. В последние годы получены доказательства, что использование иАПФ приводит к значимому снижению воз-

никновения ФП. Так, в эксперименте [7] было показано, что интерстициальный фиброз при СН способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствуя появлению волн re-entry. Развившийся интерстициальный фиброз, повреждая механизмы ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. Вероятно, активация ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в аритмогенном ремоделировании при СН, что может являться точкой приложения иАПФ [8].

В другом исследовании [9] у пациентов с инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка использование трандолаприла, по сравнению с плацебо, ассоциировалось с 47% относительным снижением риска ФП. При ретроспективном анализе исследования SOLVD [10,11] было показано, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка назначение иАПФ эналаприла по сравнению с плацебо приводило к снижению риска возникновения ФП (78%). По мнению авторов этого исследования, эналаприл являлся наиболее значимым предиктором снижения риска ФП. В рандомизированном исследовании [12] было проведено сравнение эффективности назначения амиодарона и ирбесартана и только амиодарона после проведенной электрической КВ пациентам с персистирующей ФП. Исследование показало, что пациенты, получающие ирбесартан и амиодарон, имели значимо меньшую вероятность развития ФП.

Целью данного исследования являлось изучение влияния иАПФ лизиноприла (даприла) на предсердную аритмогенность пациентов без выраженных структурных изменений сердца с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

В клинике Санкт-Петербургского НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова было обследовано 50 пациентов в возрасте от 21 до 60 лет с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 часов. Критериями включения в исследование являлись: анамнез сердечных приступов с внезапным началом не чаще 1-2 раза в месяц, субъективно хорошо переносимых; отсутствие гемодинамических нарушений во время пароксизмов (одышка, пре- и синкопальные состояния); наличие протекторной антиаритмической терапии. Критериями исключения являлись: длительность эпизода ФП более 48 часов, синусовая брадикардия; синдром тахи-бради (ЧСС покоя менее 50 уд. мин. или повторя-

ющиеся сино-атриальные блокады в течение дневного времени); признаки желудочкового предвозбуждения; блокады ножек пучка Гиса; ИБС, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия; анамнез сердечной недостаточности, ФВ менее 50%, клапанная патология, хроническое легочное сердце, удлиненный интервал QT или синдром Бругада; данные о предыдущих эпизодах АВ блокады 2-3 степени, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, почечная или печеночная недостаточность, гипокалиемия, беременность.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании клинического обследования: анализа жалоб пациента и анамнестических сведений, данных физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Изучение клинической картины включало физикальное обследование, лабораторные методы исследования — клинические анализы крови и мочи, исследование липидного и углеводного обмена, определение острофазовых реакций, кислотно-щелочного состояния, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов.

Инструментальные методы исследования сердца включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. По показаниям, для диагностики ИБС проводились велоэргометрия, чреспищеводный ишемический тест, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой. Для исключения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции изгнания и минутного объема кровообращения, производилась двухмерная эхокардиография — секторальное сканирование и исследование в М-режиме на аппарате CFM-750 фирмы "Сонотрон" (Германия). Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки, а в ряде случаев — спиральную компьютерную томографию сердца.

Суточное мониторирование ЭКГ в большинстве случаев производилась с помощью аппарата "Кардиотехника-4000", (Инкарт, Санкт-Петербург). Для неинвазивной оценки нарушений предсердного проведения возбуждения использовался автоматизированный комплекс чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца "Astrocard-Polysystem-EP/L" (ЗАО Медитек, Москва). После полной отмены всех антиаритмических препаратов продолжительностью не менее 5 периодов полувыведения, натощак, в положении лежа или сидя, пациенту вводился биполярный электрод в пищевод через носовой ход на глубину 35-45 см. Оптимальная локализация электрода определяется по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р с положительной начальной фазой при регистрации чреспищеводной электрограммы (ЧП ЭГ) на дистальном контакте

электрода. Производилась униполярная регистрация ЭГ с дистального и проксимального контактов электрода и биполярная, при которой активный электрод регистратора подключался к дистальному контакту, а пассивный — к проксимальному контакту. Запись синхронно вводилась в память компьютера. Анализ ЧП ЭГ осуществлялся при скорости развертки 100-400 мм/с, чувствительности — от 20 до 100 мм/мВ и последующего ручного измерения временных интервалов с помощью визиров. При регистрации и анализе ЧП фильтрованной ЭГ применялись фильтры высоких и низких частот в диапазоне 0,5-40 Гц. Время проведения возбуждения правого предсердия определялось от начала восходящего колена первой положительной волны (пре-Р-зубец) до точки пересечения нисходящего колена этой волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала. Время межпредсердного проведения возбуждения измерялось от точки пересечения нисходящего колена первой положительной волны с началом косовосходящего пре-Р-интервала до пересечения этого интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р. Время проведения возбуждения левого предсердия определялось от точки пересечения косовосходящего пре-Р-интервала с точкой крутого подъема первой фазы зубца Р до вершины второго спайка Р-зубца. Время внутрипредсердного проведения возбуждения вычислялось от начала восходящего колена первой положительной волны пре-Р-зубца, до вершины второго спайка Р-зубца. Для исключения аномальных путей проведения проводили чреспищеводную электрокардиостимуляцию по стандартному протоколу. С целью предупреждения возникновения пароксизмов ФП назначались антиаритмические препараты (ААП) Ic класса (в большинстве случаев — пропанорм) либо II-III классов (метопролол, соталол). Лечение расценивалось как успешное, при условии уменьшения числа пароксизмов, укорочение времени купирования ФП без дополнительного приема ААП, отсутствии побочных и проаритмических эффектов. С учетом поставленной задачи выделенная группа пациентов (n=30) принимала лизиноприл (даприл) в индивидуально подобранных дозах. Контрольную группу составили 20 пациентов, которым были назначены только ААП.

На амбулаторном этапе больные самостоятельно заполняли форму, где отмечались число эпизодов аритмии, точное время начала и купирование ФП, любые побочные эффекты. Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 месяца, срок наблюдения составил, в среднем, 1 год.

Результаты и обсуждение

При сравнении групп пациентов, принимавших и не принимавших иАПФ, не отмечено достоверных

различий по среднему возрасту, анамнезу аритмии, исходному уровню АД, курению, предыдущему приему ААП. С учетом поставленной задачи пациенты обеих групп либо не имели признаков органической патологии сердца, либо имели незначительные заболевания сердца без выраженных структурных изменений. Значения фракции выброса, диаметра левого предсердия в выделенных группах до назначения иАПФ достоверно не различались. Не было отмечено различий и в среднем количестве госпитализаций по поводу ФП.

Средний период наблюдения составил 15 ± 3 месяца. Из 30 пациентов, которым, наряду с ААТ, был назначен даприл, трое выбыли из исследования: один пациент самостоятельно прекратил прием препарата, остальные переехали. Из оставшихся 27 пациентов у 18 (67%) отмечалось уменьшение рецидивов ФП, у 16 больных (59%) регистрировалось укорочение времени купирования пароксизмов и у 5% эпизоды ФП приобрели малосимптомный характер. Ни в одном случае не отмечалось значимого снижения АД. В контрольной группе течение эпизодов ФП за период наблюдения не изменилось. Данное исследование было построено таким образом, что оценивалась не антиаритмическая активность назначенных препаратов (пациенты обеих групп до исследования получали ААТ с установленным эффектом), а изменения течения пароксизмов ФП на фоне назначения иАПФ. Ни в одном случае в группе иАПФ не потребовалось изменение ААТ, в контрольной группе у одного больного на фоне приема соталола возникли побочные эффекты, что потребовало отмены препарата.

Изменение характера течения пароксизмальной ФП у пациентов, принимавших иАПФ, имело определенную направленность: пароксизмы возникали реже (изменение частоты возникновения), переносились субъективно значительно легче, имела тенденция к трансформации в бессимптомную форму. У 6 пациентов изменение характера течения ФП привело к отмене протекторной ААТ: им были назначены антиаритмические препараты только для купирования аритмии. У двух из этих 6 пациентов был отмечен интересный факт: после самостоятельной отмены даприла вновь участились пароксизмы ФП, что потребовало назначения антиаритмической протекторной терапии.

Ни в одном случае не потребовалось проведение электрической (фармакологической) КВ, возможно, это объясняется особой выборкой пациентов. В группе больных, принимавших иАПФ, достоверно снижалось количество обращений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой.

Нарушения предсердного проведения до назначения иАПФ отмечались у большинства больных. Использование неинвазивного метода ЧП ЭГ высокого

разрешения позволило выделить следующие составляющие: время внутрипредсердного проведения (ВВП) по правому (ПП) и левому (ЛП) предсердиям, время межпредсердного проведения (ВМПП), общее время возбуждения предсердий (ОВВП). Проведенный анализ выделенных показателей, характеризующих нарушение предсердного проведения, показал, что исходно в обеих группах отмечалось замедление проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно, $59,8 \pm 8,7$ мс и $61,3 \pm 5,4$ мс), ВМПП (соответственно, $52,4 \pm 7,6$ мс и $56,3 \pm 6,2$ мс), ОВВП (соответственно, $136,4 \pm 7,6$ мс и $138,3 \pm 6,2$ мс). Достоверной разницы в обеих группах не отмечалось, но полученные показатели достоверно разнились по сравнению с пациентами, не страдающими эпизодами ФП. Таким образом, такие показатели, как ВМПП, ВППП, ВПЛП, ОВВП, являются диагностически надежными критериями, характеризующими аритмогенный субстрат ФП, и могут служить основой прогнозирования возможности возникновения ФП.

В группе пациентов, принимавших иАПФ, регистрировалось изменение электрофизиологических параметров, характеризующих нарушения предсердного проведения. Так, уже при первом контрольном исследовании отмечались изменения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения. Проведенный анализ показал, что в группе больных, принимавших даприл, отмечалось ускорение проведения возбуждения по правому и левому предсердиям (соответственно, $43,7 \pm 5,3$ мс и $51,2 \pm 3,4$ мс), ВМПП ($41,1 \pm 4,2$ мс). Проведенное исследование оценки нарушения внутри- и межпредсердного проведения с помощью ЧП ЭГ подтвердило важность определения такого показателя, как ОВВП. Так, у пациентов, принимавших только ААП, значения его к концу исследования составили $136,2 \pm 7,3$ мс, что достоверно не отличалось от показателей контрольной группы исходно. Достоверная разница регистрировалась у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне приема иАПФ ($119,1 \pm 6,3$ мс, $p < 0,0001$). Представляется, что у больных с персистирующей формой ФП после восстановления синусового ритма с помощью КВ и последующего присоединения иАПФ к протекторной ААТ, выявленные различия в показателях, характеризующих нарушения предсердного проведения, будут еще более выраженными. Будущие исследования на данной выборке больных представляются достаточно перспективными.

Причины снижения времени внутри- и межпредсердного проведения у пациентов с ФП после назначения иАПФ даприла не совсем понятны. По мнению ряда исследователей [13], изменение предсердного проведения обусловлено снижением предсердного давления у пациентов с СН. Не исключено, что этим механизмом можно объяснить полученные ре-

зультаты данного исследования. В настоящее время получены доказательства [14], что увеличение предсердного давления, изменяя рефрактерность предсердий, способствует инициации ФП.

В проведенном данном пилотном исследовании не проводились измерения предсердного давления и электрофизиологическое исследование с целью определения возможного участия эктопической активности легочных вен в генезе ФП, но высока вероятность того, что назначение иАПФ приводит к снижению давления в левом предсердии и, как следствие, модуляции рефрактерности и снижению эктопической активности.

По мнению большинства исследователей [15,16], ФП возникает в результате прогрессирующего и комплексного патофизиологического процесса, который способствует активизации триггерных факторов и формирует электрофизиологический субстрат для поддержания аритмии. Поддержание ФП, в свою очередь, порождает дальнейшие электрофизиологические и структурные изменения миокарда предсердий. Данный процесс, определяемый как ремоделирование предсердий, еще больше способствует аритмогенезу.

В начале развития ФП, тахи-индуцированная перегрузка миоцитов предсердий кальцием может вызываться в случаях экспрессии гена, ответственного за регуляцию медленного кальциевого тока. Это приводит к уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, с целью компенсации кальциевой перегрузки за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что, в свою очередь, способствует множественным re-entry. Активация поперечно-полосатой мускулатуры фибриллирующих предсердий ведет к повышению уровня кальция в клетках миофиламентов и генерирует кальциевый ток, который обеспечивает задержку последеполяризации и триггерной активности. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода — это две других составляющих электрофизиологического ремоделирования [17,18].

С другой стороны, нарушения внутри- и межпредсердного проведения играют основную, а, в ряде случаев, и ведущую роль в генезе инициации и поддержания ФП. Считается, что факторы, ответственные за возникновение ФП, включают пусковые механизмы, индуцирующие аритмию и поддерживающий ее субстрат (нарушения предсердного проведения).

Таким образом, основной целью лечебной тактики должно являться лечение основного заболевания, приводящее к возникновению ФП путем дезорганизации гемодинамики или развития предсердной патологии. Теоретически этого можно достигнуть путем использования комбинированной терапии, с учетом

понимания того, что различные механизмы могут приводить к возникновению и поддержанию ФП. Не исключено, что использование сочетанной дифференцированной терапии приведет к более специфическому влиянию на конкретные механизмы аритмии.

При назначении ААТ можно надеяться на изменение рефрактерности предсердий, но, с другой стороны, даже антиаритмические препараты с доказанной эффективностью в лечении ФП способствуют замедлению внутрисердечного проведения, преобразуя участки с замедленным проведением в блокированные. Такие изменения могут становиться промежуточным звеном в фиксации аритмии в виде цепи re-entry. Развитие протекторной терапии предсердного ремоделирования может привести к изменению в тактике ведения пациентов с ФП. Недавние экспериментальные исследования, выполненные на животных, показали возможную роль блокаторов ангиотензина II в предотвращении электрического ремоделинга [13]. В другом исследовании [19] уменьшение предсердного рефрактерного периода при частой стимуляции было предотвращено лечением кандесартаном или каптоприлом, но увеличивалось при активации ангиотензина II.

Таким образом, полученные результаты в проведенном пилотном исследовании объясняются не только способностью иАПФ уменьшать предсердное давление и растяжение предсердий, но и возможностью блокирования местных электрофизиологических эффектов ангиотензина II. Представляется перспективным проведение дальнейших исследований по определению места иАПФ (блокаторов рецепторов первого типа ангиотензина II) при лечении пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формами ФП и без структурных заболеваний сердца.

Выводы

Назначение даприла (лизиноприла) пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является эффективным и безопасным методом лечения.

Лечение даприлом пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без выраженных структурных изменений сердца сопровождается уменьшением частоты пароксизмов, длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью и тенденцией к трансформации в бессимптомную форму.

Вероятным механизмом положительного влияния даприла на течение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий является нивелирование местных электрофизиологических эффектов ангиотензина II в виде изменения времени внутри- и межпредсердного проведения возбуждения.

Литература

1. Kannel W, Wolf P, Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates//Am. J. Cardiol. 1998;82:2N-9N.
2. Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study// JAMA 1994;171:840-44.
3. Кушаковский М.С.. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) Санкт-Петербург 1999; 175.
4. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее // Кардиология. 1999;7:69-75.
5. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation// Circulation 2001;104:2118-2150.
6. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders company. 2001. 731-736.
7. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation// J. Am. Coll. Cardiol. 2003;41:2197-204.
8. Li D, Shinagawa K, Pang L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure// Circulation 2001;104:2608-2614.
9. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction// Circulation. 1999;100:376-380
10. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study// Eur. Heart J. 2003;24:2090-2098
11. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials// Circulation. 2003;107:2926-2931.
12. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study// Circulation. 2002;106:331-336.
13. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle N, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation// Circulation. 2000;101:1185-1191.
14. Yu WC, Chen SA, Lee SH, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs//Circulation. 1998;97:2331-2337.
15. Zaman AG, Alamgir F, Richens T. The role of signal averaged P-wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery// Heart. 1997;77:527-531.
16. Hobbs WJ, Van Gelder IC, Fitzpatrick AP, et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation// J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1999;10:866-870.
17. Bosch RF, Zeng X, Grammar JB, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation// Cardiovasc. Res. 1999;44:121-131
18. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation// J. Mol. Cell Cardiol. 2000;32:1101-1117
19. Nakashima H, Kumagai K, Urata H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation// Circulation. 2000;101:2612-2617.

Поступила 10/03-2005

МИКРОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНДАПАМИДА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Елисеева Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П., Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.

Кубанская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии

Резюме

Целью настоящего исследования исследование явилось изучение микроциркуляторных изменений в сопоставлении с концентрацией эндотелина-1 на фоне 3-месячного курса терапии индапамидом. Обследовано 33 больных артериальной гипертонией (АГ) I-II стадии. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц. Изучалось состояние микроциркуляции методом лазерной доплерфлуометрии и концентрация эндотелина-1 с использованием иммуноферментного метода. У обследуемого контингента больных выявлена гетерогенность типов микроциркуляции с увеличением доли патологических типов. Индапамид является эффективным и безопасным средством для терапии АГ, оказывающим благоприятное воздействие на систему микроциркуляции. Установлена корреляционная зависимость между уровнем сывороточной концентрации эндотелина-1 и показателями доплерфлюограммы - Аа/ПМ и амплитудой альфа-ритма, а также уровнем АД.

Ключевые слова: гипертония, индапамид, эндотелин-1, микроциркуляция, доплерфлуометрия.

Концепция кардиологического континуума позволяет рассматривать систему микроциркуляции в качестве обязательного компонента, реализующего повреждающее действие различных патогенных факторов, включая гипертоническую болезнь (ГБ), которой отводится ведущая роль в развитии тяжелых инвалидизирующих осложнений [1]. Тяжесть экономических затрат, связанных с необратимыми изменениями в сердечно-сосудистой системе у пациентов страдающих ГБ, заставляет уделять особое внимание изучению возможностей медикаментозной коррекции патологических сдвигов на уровне микроциркуляции. Среди гипотензивных препаратов первого ряда наиболее изучены тиазидоподобные диуретики. Показано, что препараты этой группы способны длительно корректировать артериальное давление [2], уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка, предотвращать развитие мозгового инсульта [3-4]. Имеются экспериментальные исследования, подтверждающие вазодилатирующее влияние тиазидоподобных диуретиков [5], однако особенности реализации гипотензивного действия этих препаратов на уровне периферического звена кровообращения недостаточно изучены.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилась оценка особенностей влияния индапамида (Немофарм, Югославия) на систему микроциркуляции и эндотелиальные факторы у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы

В исследование включены 33 больных (21 мужчина, 12 женщин) с 1-2 степенью I и II стадий ГБ при индивидуальном риске 2-3, в возрасте $54,2 \pm 6,4$ года, без клинически выраженной сердечной недостаточности, не получавших систематической гипотензивной терапии. Группу контроля, рандомизированную

по полу и возрасту с обследуемыми больными, составили 12 относительно здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления. Исследуемые показатели регистрировались в исходном состоянии и через 3 месяца терапии индапамидом при повторных визитах пациентов.

Оценивали самочувствие больных, переносимость препарата, гипотензивный эффект по динамике офисного и домашнего артериального давления (АД). У 17 больных выполнено суточное мониторирование АД.

Система микроциркуляции исследовалась с помощью лазерной доплерфлуометрии на аппарате ЛАКК-01 (производство НПО ЛАЗМА, РФ) [6]. Датчик располагали в области наружной поверхности левого предплечья на 2 см выше запястья. Оценивались следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуда низкочастотных колебаний (ALF), амплитуда пульсовых колебаний кожного кровотока (ACF), амплитуда быстрых волн флуксуций (АНФ); индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус стенки микрососудов (НТ), их миогенная активность (МА), внутрисосудистое сопротивление (СС), коэффициент вариации (Kv), среднее квадратическое отклонение (СКО). Проводилась окклюзионная проба, во время которой рассчитывался резерв капиллярного кровотока (РКК). На основе соотношения ПМ в покое и РКК при окклюзионной пробе выделялся преобладающий тип микроциркуляции (ТМ): гиперемический (ГТМ), нормоциркуляторный (НТМ), спастический (СТМ), застойно-статический (ЗСТМ) [7].

Об эндотелиальной дисфункции судили по амплитуде медленных волн флуксуций и их относительным величинам к ПМ и СКО [7], а также по концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови. Для определения уровня эндотелина-1 сыворотка крови пациен-

Таблица 1

Показатели артериального давления, лазерной доплеровской флоуметрии, концентрации в сыворотке крови эндотелина-1, электролитов у больных гипертонической болезнью I-II стадии на фоне 3-месячной терапии индапамидом

Показатели	Группа контроля (n=12)	Индапамид (n=33)	
		Исходно	3 мес.
САД, мм рт.ст.	121±3	165±9*	138±9†
ДАД, мм рт.ст.	82±2	97±4*	87±6†
ALF, перф. ед.	1,1±0,27	1,63±0,27*	1,2±0,21†
ACF, перф. ед.	0,47±0,18	0,22±0,14*	0,32±0,08†
АНФ, перф. ед.	0,31±0,1	0,1±0,06*	0,17±0,09†
МА, %	25,2±15,7	12,1±4,9*	17,1±9,1†
НТ, %	49,3±17,9	68,4±23,2*	57,3±9,4†
СС, %	1,3±0,22	1,9±1,2	1,6±1
СРФК, отн.ед.	0,22±0,07	0,25±0,07	0,23±0,06
РРФК, отн.ед.	0,54±0,18	0,37±0,17*	0,43±0,16
ИЭМ, отн.ед.	1,9±0,09	1,3±0,8*	1,5±0,9
Эндотелиальная активность, перф. ед.	0,21±0,08	0,39±0,07*	0,3±0,1†
Концентрация эндотелина-1, фмоль/мл	0,1±0,05	0,64±0,25*	0,49±0,2
Калий крови, ммоль/л	3,9±0,7	3,75±0,69	3,76±0,41
Натрий крови, ммоль/л	145,3±6,2	141,71±5,56	140,38±1,98

Обозначения: ПМ – показатель микроциркуляции; ALF – амплитуда медленных волн флуксуций; ACF – амплитуда пульсовых волн флуксуций; АНФ – амплитуда быстрых волн флуксуций; ИЭМ = ALF/АНФ+ACF (индекс эффективности микроциркуляции); МА = ALF/ПМ (показатель миогенной активности вазомоторов); НТ = у/ALF (показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов); СС = ACF/ПМ (показатель внутрисосудистого сопротивления); СРФК = ACF/у (сердечный ритм флюктуаций кровотока); РРФК = АНФ/у (респираторный ритм флюктуаций кровотока).

Данные представлены в виде $M \pm SD$;

* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни);

† - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения (парный критерий Стьюдента).

тов хранилась при температуре -70°C до проведения исследования. Концентрацию биологически активной формы эндотелина-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном ридере Anthos 2010 с использованием диагностического набора производства компании Biomedica (Австрия) с чувствительностью 0,05 фмоль/мл.

Всем пациентам определяли уровень калия и натрия в крови, а также показатель микроальбуминурии.

Данные представлены в виде $M \pm SD$. Для оценки статистически значимых различий между независимыми группами использовался параметрический критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни, для оценки различий между показателями на фоне лечения использовался парный параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Данные обрабатывались путем использования пакета статистических программ Statistica 6.0.

Индапамид (Nemofarm, Югославия) назначали в дозе 2,5 мг в сутки при однократном приеме.

Результаты и обсуждение

Все пациенты отмечали хорошую переносимость индапамида. Гипотензивный эффект начинался в течение первых суток и достигал стабильных цифр к концу второй недели. В течение первого месяца отмечали снижение систолического АД (САД) в пределах 11,5% и

16,4% к концу третьего месяца. Диастолическое АД (ДАД) у большинства пациентов к концу наблюдения достигало нормальных значений, снижаясь на 10,4%.

Наряду с коррекцией артериального давления, практически все пациенты отмечали улучшение общего самочувствия в виде нормализации сна, исчезновения головных болей, головокружения, уменьшения болевых ощущений в области сердца, снижения утомляемости и слабости. Никаких клинических признаков повышения АД до лечения 17% больных не испытывали, но от проводимой терапии не отказывались.

Анализ электролитных изменений показал, что при первичном обследовании у 4 пациентов уровень калия был ниже нормальных значений (от 2,85 до 3,47 ммоль/л) и, несмотря на проводимую терапию индапамидом, у всех этих пациентов отмечена его нормализация, сохранявшаяся на протяжении всех трех месяцев наблюдения (табл. 1).

Особый интерес для нас представляли изменения в системе микроциркуляции. У включенных в исследование пациентов преобладали нормоциркуляторный (у 42,4% пациентов) и стазический (у 30,3% больных) типы микрогемодициркуляции. Спастический и застойный типы встречались, соответственно, в 16% и 12%. Гиперемический тип в исследуемой группе не регистрировался.

Таблица 2.

Динамические изменения показателей доплеровской флуометрии и концентрации эндотелина-1 на фоне трехмесячной терапии индапамидом в зависимости от типа микроциркуляции у больных гипертонической болезнью I-II стадии

Показатель	Нормоциркуляторный тип		Спастический тип		Стазический тип		Застойный тип	
	Исходно (n=14)	3 мес (n=18)	Исходно (n=10)	3 мес (n=8)	Исходно (n=5)	3 мес. (n=3)	Исходно (n=4)	3 мес. (n=4)
ALF, перф. ед.	1,77±0,11	0,55±0,07*	0,97±0,12	0,64±0,1*	1,04±0,07	0,3±0,07*	0,08±0,02	0,19±0,07*
ACF, перф. ед.	0,32±0,16	0,24±0,1	0,05±0,01	0,26±0,05*	0,3±0,08	0,23±0,1	0,7±0,07	0,25±0,07*
МА, %	21,6±3,5	15,1±3,1*	16,72±4,4	8,2±1,9*	7,2±3,3	14,9±8,4	2,4±0,7	9,7±1,2
НТ, %	51±8,2	50±9,5	68±8,7	45±3,4*	56±7,3	51±3,8	38±7,3	37±6,4
СС, %	2,7±0,08	2,72±0,06	1,34±0,1	2,7±0,06*	3,7±0,06	2,2±0,1	0,99±0,07	1,75±0,08*
СРФК, отн. ед.	0,42±0,04	0,35±0,08	0,33±0,05	0,44±0,2	0,71±0,11	0,7±0,16	0,25±0,07	0,5±0,1*
РРФК, отн. ед.	1,1±0,07	0,76±0,08*	0,7±0,11	1,1±0,2*	1,2±0,07	0,7±0,05*	0,34±0,05	0,28±0,07
ИЭМ, отн. ед.	1,31±0,06	1,22±0,07	1,37±0,08	1,92±0,08*	1,14±0,08	1,44±0,05	0,85±0,03	1,23±0,03*
Амплитуда альфа-ритма, перф. ед.	0,172±0,07	0,106±0,08*	0,341±0,09	0,144±0,04*	0,09±0,01	0,08±0,03	0,09±0,05	0,05±0,04
Концентрация эндотелина-1, фмоль/мл	0,34±0,25	0,2±0,09	0,51±0,08	0,2±0,09*	0,41±0,07	0,33±0,2	0,35±0,06	0,31±0,08

Примечание: Данные представлены в виде M±SD; * - p<0,05 по сравнению с исходными показателями (критерий Вилкоксона).

Изменения на уровне терминального отдела кровообращения наступали в течение первого, однако стабильные сдвиги фиксировались только к концу третьего месяца наблюдения. Наиболее существенные изменения касались активности вазомоторных реакций, которые изменялись в разной степени в зависимости от исходного типа микроциркуляции. В частности, через 3 месяца терапии индапамидом, наряду с клиническим улучшением и нормализацией артериального давления, отмечено увеличение числа пациентов с нормоциркуляторным типом до 54% с одновременным снижением частоты спастического и стазического типов (соответственно, до 24,2 и 6%).

Определено выраженное статистически значимое уменьшение показателя ALF, отражающего возможное влияние индапамида на прекапиллярное звено микроциркуляции, при нормоциркуляторном и стазическом типах – на 69 и 71%, соответственно. Показатель миогенной активности вазомоторных сосудов достоверно уменьшался при нормоциркуляторном и спастическом типах – соответственно, на 30 и 54,5%.

Определено также значимое уменьшение показателей нейрогенного тонуса микрососудов и внутрисосудистого сопротивления при спастическом и застойном типах МЦ (табл. 2).

Особый интерес для нас представляла оценка эндотелиальной функции, активация которой рассматривается в качестве маркера повреждения эндотелия и прогноза дальнейшего развития структурных изменений на уровне микроциркуляции [8-9]. При оценке показателей лазерной доплерофлуометрии, рассматриваемых в качестве косвенных параметров, характеризующих активность эндотелия (в частности - амплитуда альфа-ритма), установлено значимое его повышение по сравнению со здоровыми пациентами (табл.1). Длительная терапия индапамидом снижала этот показатель на 23%, в такой же степени снижался и уровень эндотелина-1 (хотя его изменения оказались статистически незначимыми). Наиболее существенные изменения амплитуды медленного ритма выявлены у пациентов со спастическим типом МЦ (снижение составило 56,8%). Изменения этого показателя происходили параллельно уровню эндотелина-1, который также значимо уменьшался при спастическом типе МЦ на 60,8% (p < 0,05).

Исходная концентрация эндотелина-1 значимо превышала значения контрольной группы. Эндотелин-1 относится к наиболее мощным вазоконстрикторам тканевого уровня с преимущественным действием на артериолярном уровне [10,11]. Вопрос об изменении сыровоточного уровня эндотелина-1 под воздействием различных групп гипотензивных препаратов изучен недостаточно, а представленные в доступной литературе данные противоречивы [12,13,14].

Исходная концентрация эндотелина-1 значимо превышала значения контрольной группы. Эндотелин-1 относится к наиболее мощным вазоконстрикторам тканевого уровня с преимущественным действием на артериолярном уровне [10,11]. Вопрос об изменении сыровоточного уровня эндотелина-1 под воздействием различных групп гипотензивных препаратов изучен недостаточно, а представленные в доступной литературе данные противоречивы [12,13,14].

Нами был проведен корреляционный анализ (с расчетом рангового коэффициента корреляции Спирмена) показателя концентрации эндотелина-1 у пациентов в исходном состоянии с уровнем САД и относительным показателем эндотелиальной дисфункции по ЛДФ (отношение амплитуды альфа-ритма к показателю микроциркуляции). Установлена положительная корреляционная связь средней степени между концентрацией эндотелина-1 и уровнем САД (r = 0,48, p = 0,02), а также с относительным показателем эндотелиальной дисфункции на уровне капил-

ляров по доплерофлуограмме (Аа/ПМ) $r = 0,57$ ($p = 0,03$) и амплитудой альфа-ритма ($r = 0,42$, $p = 0,04$). Проведенные исследования позволяют подтвердить достаточно высокую информативность доплерофлуометрических исследований капиллярного кровотока в качестве скрининговой оценки уровня эндотелиальной дисфункции.

По нашим данным, при оценке всей когорты обследованных больных, индапамид не оказывал значимого влияния на концентрацию этого пептида в сыворотке крови при наличии тенденции к его снижению на фоне терапии. Вместе с тем, у пациентов в подгруппе спастического типа МЦ определено значимое снижение уровня эндотелина-1 на фоне трехмесячной терапии индапамидом, что, вероятно, можно связать со вторичным улучшением функции эндотелия на фоне более значимого снижения вазомоторной активности и улучшения трофических функций капиллярного звена, характерного для данной группы больных гипертонической болезнью.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить высокую гипотензивную эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью I-II стадий, реализация которой опосредована положительными изменениями на уровне ка-

пиллярного кровотока, выраженность и направленность которых во многом определяется исходным состоянием терминального отдела кровообращения.

Выводы

1. У больных гипертонической болезнью I и 2 степени при I-II стадиях выявлена неоднородность типов микроциркуляции с увеличением доли патологического спастического и стазического типов.

2. Сывороточная концентрация эндотелина-1, определенная иммуноферментным методом, имеет положительную прямую корреляцию средней силы с показателями лазерной доплерофлуограммы - Аа/ПМ и амплитудой альфа-ритма, что позволяет подтвердить возможность использования метода ЛДФ для скринингового контроля за уровнем эндотелиальной дисфункции в клинических условиях.

3. Индапамид является эффективным и безопасным препаратом для гипотензивной монотерапии I и II стадий гипертонической болезни, реализация действия которого осуществляется с участием системы микроциркуляции.

4. По данным исследования системы микроциркуляции более рационально применение индапамида при спастическом и нормоциркуляторном типах МЦ.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям//Клин. фарм. и терапия 2000; 3, С.5-30.
2. Flack J.M., Neaton J., Grimm R.Jr. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group// Circulation 1995; 92: 2437-2445.
3. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and diuretics for hypertension in elderly//N.Engl.J.Med 2003; 348: 583-592.
4. Новый взгляд на лечение артериальной гипертонии диуретиками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты исследования NESTOR//Кардиоваскулярная профилактика и терапия 2003; № 2: 42-45.
5. Луканова Ю.Р., Трофимова Н.П., Пушкарев А.А. и др. Гипотензивная активность индапамида у больных гипертонической болезнью// Артериальная гипертензия 1997; 3, С.37-38.
6. Козлов В.И., Мач Э.С., Сидоров В.В. Инструкция по применению лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. — М. — 2002. — 40 с.
7. Маколкин В.И. и соавт. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей. — М. — 1999. — 48 с.
8. Hlubocka Z., Umnerova V., Heller S. et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors//J. Hum. Hypertens. 2002; 16(8): 557-562.
9. Hayakawa H., Coffee K., Raij L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy//Circulation 1997; 7; 96(7):2407-2413.
10. Lind H., Adner M., Erlinge D., Brunkwall J., Edvinsson L. Selective increase of the contractile response to endothelin-1 in subcutaneous arteries from patients with essential hypertension//Blood Press. 1999; 8(1): 9-15.
11. Grossman J.D., Morgan J.P. Cardiovascular effects of endothelin. New Physiol. Sci. 1997; 12; P. 113-117.
12. Abdel-Sayed S., Nussberger J., Aubert J.F., Gohlke P., Brunner H.R., Brackh N. Measurement of plasma endothelin-1 in experimental hypertension and in healthy subjects//Am. J. Hypertens. 2003; 16(7): 515-521.
13. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Sudano I., Notari M., Salvetti A. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension//Circulation 1999; 19; 100(16): 1680-1683.
14. Endothelin-1 induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade, but not by nitrovasodilators//Circulation. 1991; 83; P.469-475.

Abstract

The aim of this study was to investigate microcirculatory (M) changes and endothelin-1 levels in 3-month indapamide treatment. The study included 22 patients with essential arterial hypertension (EAH), Stage I-II, and 12 normotensive controls. Microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry, endothelin-1 level — by enzyme immunoassay method. The EAH patients demonstrated M heterogeneity, with high prevalence of pathologic M types. Indapamide was effective and safe in EAH treatment, improving M status. Serum levels of endothelin-1 correlated with Doppler flowmetric indices - Aa/IM, alpha-rhythm amplitude, as well as with blood pressure levels.

Keywords: Hypertension, indapamide, endothelin-1, microcirculation, Doppler flowmetry.

Поступила 12/05-2005

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

О ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА
С ПОМОЩЬЮ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИИ

Мазур В.В., Мазур Е.С.

Тверская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии

Резюме

С помощью оригинальной методики трансторакального доплеровского исследования коронарного кровотока изучено изменение коронарного сопротивления при физической нагрузке у 12 больных гипертонической болезнью (1-я группа) и 12 больных стенокардией напряжения (2-я группа). В 1-й группе на фоне физической нагрузки сосудистое сопротивление в бассейне правой коронарной артерии (ПКА) снижалось до 66% от исходного уровня, а в бассейне левой (ЛКА) — до 69%. Во 2-й группе сопротивление в бассейне ПКА снижалось до 58%, а в бассейне ЛКА возрастало на 22% по сравнению с исходным уровнем. Увеличение коронарного сопротивления у больных 2-й группы сопровождалось появлением участков гипо- и/или акинезии миокарда в бассейне кровоснабжения ЛКА. Делается вывод, что разработанная авторами методика трансторакального доплеровского исследования коронарного кровотока позволяет получить адекватное представление об изменении коронарного сопротивления при физической нагрузке.

Ключевые слова: эхокардиографическое исследование, коронарный резерв, физическая нагрузка.

Материал и методы

Под коронарным резервом понимают степень увеличения объемной скорости коронарного кровотока при неизменном перфузионном давлении и максимальном расширении коронарных сосудов [1]. В клинической практике возможность изучения коронарного резерва дает ультразвуковое доплеровское исследование коронарного кровотока, которое, как правило, проводится из чрезпищеводного доступа. Чрезпищеводный доступ позволяет получить качественное изображение коронарных артерий и направить ультразвуковой луч практически параллельно коронарному кровотоку. Тем самым создаются предпосылки для точного измерения диаметра коронарных артерий и скорости кровотока в них, что позволяет рассчитать объем крови, поступающей к миокарду в единицу времени. Изменение этого объема под влиянием тех или иных факторов, например, вследствие сосудорасширяющего действия дипиридамола, может быть использовано в качестве меры коронарного резерва.

При всех достоинствах чрезпищеводного доступа нельзя не отметить, что его, по понятным причинам, невозможно использовать для изучения изменений коронарного кровотока, связанных с физической нагрузкой. Между тем, реакция коронарных сосудов на физическую нагрузку представляет наибольший интерес, как с практической, так и с научной точки зрения. В связи с этим представляется актуальным изучение возможности исследования коронарного резерва с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии.

Трансторакальное доплерэхокардиографическое исследование проведено 12 больным гипертонической болезнью II стадии (1-я группа) и 12 больным стенокардией напряжения III функционального класса (2-я группа). Все обследованные — мужчины в возрасте от 48 до 63 лет. Средний возраст больных в выделенных группах практически не различался ($50,0 \pm 2,3$ и $53,2 \pm 1,6$ года, $p > 0,1$).

Исследование проводилось через сутки после отмены бета-адреноблокаторов на аппарате «Sonos 2000», датчик 2,5 МГц. Коронарные артерии визуализировались в парастернальной позиции по короткой оси на уровне аортального клапана (рис. 1). В режиме импульсного доплера (рис. 2) измерялась средняя линейная скорость диастолического коронарного кровотока (V) в левой (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА). После этого в стандартных позициях оценивалась локальная сократимость миокарда в 16 сегментах, выделяемых в соответствии с рекомендациями Американской эхокардиографической ассоциации [2, 3].

Параллельно с эхокардиографическим исследованием проводилось измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), которое рассматривалось в качестве перфузионного давления в бассейне коронарных артерий.

Вышеописанное исследование у каждого пациента проводилось дважды: исходно и сразу после 20 приседаний в доступном для обследуемого темпе. От-

носительное коронарное сопротивление (ОКС) рассчитывалось по формуле:

$$\text{ОКС} = \frac{\text{ОПД}}{\text{ОЛС}}, \quad (1)$$

где ОПД — относительное перфузионное давление, ОЛС — относительная линейная скорость коронарного кровотока. В основе представленной формулы лежит закон Пуазейля, согласно которому объемная скорость кровотока (Q) на каком-либо участке сосудистого русла прямо пропорциональна градиенту давления на концах этого участка (P) и обратно пропорциональна величине сосудистого сопротивления (R):

$$Q = \frac{P}{R}, \quad (2)$$

Если при физической нагрузке объемная скорость коронарного кровотока возросла в k раз, то, используя (2), можно записать:

$$k = \frac{Q_n}{Q_u} = \frac{\frac{P_n}{R_n}}{\frac{P_u}{R_u}} = \frac{P_n \times R_u}{P_u \times R_n} = \frac{\text{ОПД}}{\text{ОКС}}, \quad (3)$$

где Q_u , P_u , R_u — исходные значения объемной скорости коронарного кровотока, перфузионного давления и коронарного сопротивления, а Q_n , P_n , R_n — значения вышеуказанных показателей при физической нагрузке; ОПД = P_n/P_u — относительное перфузионное давление, а ОКС = R_n/R_u — относительное коронарное сопротивление.

Как известно, объемная скорость кровотока равна произведению линейной скорости (V) на площадь поперечного сечения сосуда (S): $Q = V \times S$. Это позволяет записать:

$$k = \frac{Q_n}{Q_u} = \frac{P_n \times R_u}{P_u \times R_n} = \text{ОЛС} \times \frac{S_n}{S_u}, \quad (4)$$

где V_u и S_u — линейная скорость коронарного кровотока и площадь поперечного сечения сосуда в исходном состоянии, V_n и S_n — значения тех же показателей при физической нагрузке, ОЛС = V_n/V_u — относительная линейная скорость коронарного кровотока.

По данным А.В.Врублевского и соавт. [4], в ответ на введение дипиридамола диаметр передней нисходящей артерии увеличивается в среднем на 10%, причем эти изменения у лиц с коронарным атеросклерозом статистически недостоверны. Это позволяет пренебречь изменением диаметра магистральных коронарных артерий и считать отношение S_n/S_u в выражении (4) равным 1. В таком случае, изменение объемной скорости коронарного кровотока при физической нагрузке можно принять равным изменению

его линейной скорости: $k = \text{ОЛС}$. Используя это равенство и выражение (3), запишем:

$$\text{ОЛС} = \frac{\text{ОПД}}{\text{ОКС}}, \quad (5)$$

откуда и вытекает формула для расчета изменения коронарного сопротивления (1).

При физической нагрузке величина коронарного сопротивления обычно снижается ($R_n < R_u$), поэтому значение ОКС будет меньше 1. В этом случае значение ОКС показывает, какую долю от исходного коронарного сопротивления составляет коронарное сопротивление в новой гемодинамической ситуации. Величина обратная ОКС ($1/\text{ОКС}$) показывает во сколько раз сопротивление коронарных сосудов в новой гемодинамической ситуации меньше, чем в исходной. Если в новой гемодинамической ситуации достигнуто максимальное расширение коронарных сосудов, то, согласно приведенному выше определению К. Could и соавт [1], эта величина равна коронарному резерву (КР):

$$\text{КР} = \frac{1}{\text{ОКС}}, \quad (6)$$

Если максимального расширения коронарного русла не достигнуто, то величину обратную ОКС следует трактовать как «использованный коронарный резерв» (ИКР), показывающий во сколько раз снизилось коронарное сопротивление при изменении гемодинамической ситуации.

Результаты

В исходном состоянии, т.е. в условиях физического покоя, у обследованных больных не отмечалось нарушений локальной сократимости левого желудочка. У больных 1-й группы нарушений локальной сократимости не выявлялось и после физической нагрузки. У всех больных 2-й группы после физической нагрузки появились зоны гипо- и/или акинеза в бассейне кровоснабжения ЛКА.

До проведения пробы с физической нагрузкой между выделенными группами не отмечалось статистически значимых различий по ЧСС ($67,8 \pm 0,9$ и $68,1 \pm 1,1$ мин⁻¹) и уровню АД ($133,3 \pm 5,1/80,0 \pm 2,0$ и $127,5 \pm 3,9/75,0 \pm 2,0$ мм рт. ст., оба $p > 0,1$). Практически одинаковым был и гемодинамический ответ на физическую нагрузку. Так, ЧСС у больных 1-й группы после физической нагрузки в среднем возросла на 24,0%, во 2-й группе — на 31,0%, САД увеличилось соответственно на 14,0 и 17,0%, ДАД снизилось соответственно на 3,0 и 2,0%.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что в исходном состоянии линейная скорость кровотока в ЛКА была выше, чем в ПКА на 21,6% у больных 1-й группы и на 39,0% у больных 2-й группы.

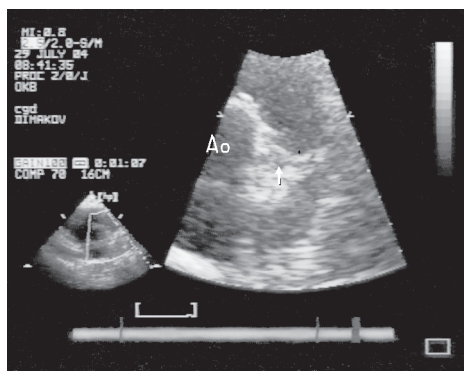


Рис. 1. Вид левой коронарной артерии (помечена стрелкой) из парастернальной позиции по короткой оси. Ao — аорта.

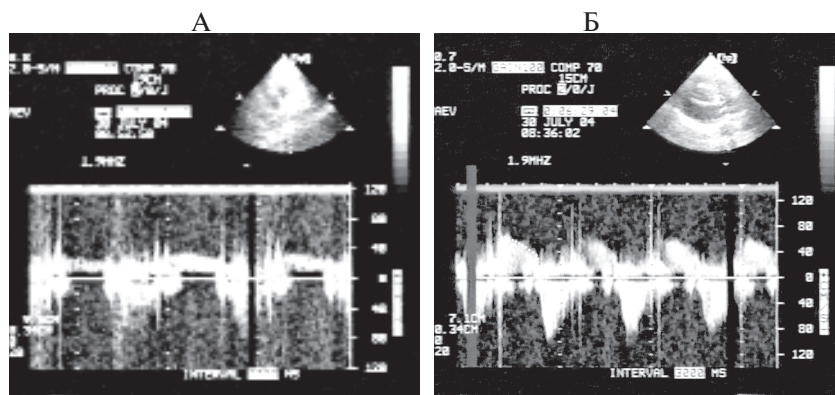


Рис. 2. Допплеровский спектр диастолической фазы коронарного кровотока (обведен пунктиром), зарегистрированный в стволе левой коронарной артерии из парастернальной позиции по короткой оси до (А) и после выполнения физической нагрузки (Б).

У больных 2-й группы скорость кровотока в ЛКА была выше, чем у больных 1-й группы на 23,8%, а в ПКА — на 8,3% (оба $p > 0,1$). После физической нагрузки у больных 1-й группы скорость кровотока в ЛКА возрастала в среднем на 60,4%, в ПКА — на 62,8%. Иначе говоря, прирост скорости в ответ на физическую нагрузку в обеих коронарных артериях был практически одинаковым. У больных 2-й группы скорость кровотока в ПКА возрастала на 80,1%, т.е. примерно в той же мере, что и у больных 1-й группы. Однако в ЛКА у больных 2-й группы скорость кровотока в ответ на физическую нагрузку не только не возрастала, но и проявляла отчетливую тенденцию к снижению (на 3,0%, $p > 0,1$).

На фоне физической нагрузки у больных 1-й группы сопротивление сосудов в бассейне ЛКА снизилось до 69% от исходного уровня, т.е. в 1,45 раза, в бассейне ПКА — до 66% (в 1,52 раза). У больных 2-й группы физическая нагрузка привела к снижению сосудистого сопротивления в бассейне ПКА до 58% от исходного уровня (в 1,7 раза) и к возрастанию сопротивления сосудов бассейна ПКА в 1,22 раза.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных, не имевших клинических и эхокардиографических признаков коронарной недостаточности (1-я группа), скорость кровотока в условиях физического покоя в ЛКА на 24,6% выше, чем в ПКА. Такой результат полностью согласуется с данными чрезпищеводного исследования, согласно которым, у лиц без коронарного атеросклероза пиковая скорость кровотока в ЛКА существенно выше, чем в ПКА [5, 6].

У больных 2-й группы скорость кровотока в ЛКА на 39,0% выше, чем в ПКА и на 23,8% выше, чем в ЛКА у больных 1-й группы. Учитывая тот факт, что у всех больных 2-й группы относительно небольшая физическая нагрузка привела к появлению нарушений локальной сократимости в бассейне ЛКА, можно

полагать, что ускорение кровотока в ней обусловлено атеросклеротическим поражением, а именно — наличием у части обследованных больных проксимального стеноза.

Действительно, у 8 больных 2-й группы скорость кровотока в ЛКА была ниже 30 см/с, т.е. ниже верхней границы 95% доверительного интервала для скорости кровотока в ЛКА у больных 1-й группы (23,0 — 30,0 см/с). Среднее значение скорости кровотока у этих больных равнялось $25,7 \pm 1,8$ см/с, т.е. было практически таким же, как и у больных 1-й группы. У остальных больных 2-й группы скорость кровотока в ЛКА существенно превышала 30 см/с и в среднем равнялась $40,0 \pm 3,5$ см/с. По всей видимости, столь выраженные различия скорости кровотока в устье ЛКА у больных 2-й группы связаны с различной локализацией атеросклеротического поражения. Нормальная скорость кровотока свойственна лицам с дистальным, повышенная — с проксимальным стенозом ЛКА.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что трансторакальное доплерэхокардиографическое исследование дает адекватное представление о состоянии коронарного кровотока и позволяет ориентировочно судить о локализации стеноза в пораженных коронарных артериях.

Важное отличие трансторакального доплерэхокардиографического исследования коронарных сосудов от чрезпищеводного заключается в том, что чрезпищеводный доступ позволяет направить ультразвуковой луч практически по ходу сосуда, между тем как при трансторакальном доступе угол между направлением луча и направлением коронарного кровотока у различных больных варьирует в пределах 60 — 90°. При величине угла превышающей 70-75° получить доплеровский спектр диастолической фазы коронарного кровотока, как правило, не удастся. При меньших значениях этого угла спектр диастолической фазы коронарного кровотока выделяется вполне

Таблица 1

Скорость коронарного кровотока и изменение коронарного сопротивления при физической нагрузке у обследованных больных ($M \pm m$)

Артерия	Показатель	Условия	1-я группа	p1-2	2-я группа
Левая коронарная артерия	Средняя линейная скорость кровотока, см/с	Исходно	26,5±1,8	нд	32,8±2,9
		Нагрузка	42,5±3,0	0,05	31,8±4,0
		p	0,01		нд
	Относительное коронарное сопротивление		0,69±0,07	0,01	1,22±0,14
	Использованный коронарный резерв		1,62±0,18	0,01	0,92±0,08
Правая коронарная артерия	Средняя линейная скорость кровотока, см/с	Исходно	21,8±1,2*	нд	23,6±1,6**
		Нагрузка	38,5±2,9	нд	42,5±2,1*
		p	0,01		0,01
	Относительное коронарное сопротивление		0,66±0,08	нд	0,58±0,01**
	Использованный коронарный резерв		1,81±0,23	нд	1,73±0,05**

Примечания: p1-2 – достоверность различий между 1-й и 2-й группой, p – достоверность различий между значениями показателя в покое и при физической нагрузке. Звездочками помечены достоверные различия между левой и правой коронарной артерией: одна звездочка – $p < 0,05$, две – $p < 0,01$. «нд» – различия статистически недостоверны.

отчетливо, однако, позволяет определить не фактическое значение скорости кровотока, а величину ее проекции на направление ультразвукового луча. Так, по данным настоящего исследования, пиковая скорость диастолического коронарного кровотока в непораженной ЛКА варьировала в пределах 20,0 – 53,0 см/с и в среднем равнялась 33,5 см/с. Между тем, по данным чрезпищеводного исследования, пиковая скорость диастолической фазы коронарного кровотока в стволе ЛКА равна 55,0 – 71,0 см/с [5, 6].

Фактическое значение скорости коронарного кровотока можно рассчитать, разделив полученную в результате трансторакального измерения величину на косинус угла между направлением ультразвукового луча и направлением коронарного кровотока. Если принять, что вышеназванный угол в среднем равен 60°, то фактическая пиковая скорость кровотока в непораженной ЛКА составит 67,0 см/с, что полностью согласуется с представленными выше данными чрезпищеводного исследования.

В принципе, по данным трансторакальной эхокардиографии можно рассчитать и объемную скорость коронарного кровотока, умножив его фактическую линейную скорость на площадь поперечного сечения сосуда. Однако высокой точности определения объемной скорости коронарного кровотока при таком подходе ожидать не приходится. Дело в том, что трансторакальный доступ не обеспечивает качество визуализации коронарных артерий, достаточное для точного измерения их диаметра. Кроме того, весьма сложно точно измерить угол между направлением ультразвукового луча и осью коронарной артерии. Между тем, при больших значениях этого угла даже небольшая погрешность в измерении угловой величины вызывает существенно изменение значения ее косинуса. Суммируясь, указанные погрешности могут привести к выраженному отклонению рас-

четной объемной скорости коронарного кровотока от ее истинного значения.

Поэтому в настоящем исследовании расчет абсолютных величин коронарного кровотока не проводился. Вместо этого, определялось изменение линейной скорости коронарного кровотока при переходе из одной гемодинамической ситуации (покой) в другую (физическая нагрузка). При этом, изменение линейной скорости кровотока принималось равным изменению его объемной скорости, основанием к чему, как уже отмечалось, послужили данные о незначительном изменении просвета магистральных коронарных артерий даже под влиянием столь сильного коронаролитика, как дипиридамола [4].

Как было показано в разделе «Материал и методы», данные о изменениях линейной скорости коронарного кровотока и перфузионного давления позволяют рассчитать относительное коронарное сопротивление (ОКС) и коронарный резерв (КР). Первая величина показывает, какую долю от исходного уровня составляет коронарное сопротивление в новой гемодинамической ситуации, вторая, – во сколько раз уменьшилось коронарное сопротивление при переходе из одной гемодинамической ситуации в другую.

Проведенное исследование показало, что на фоне физической нагрузки сосудистое сопротивление в бассейне непораженных атеросклерозом магистральных артерий снижается в 1,45 – 1,7 раза. Сосудистое сопротивление в бассейне коронарных артерий, снабжающих ишемизированный участок миокарда, возрастает на 22%, по сравнению с исходным уровнем. По данным А.В.Врублевского и соавт. [4], величина коронарного резерва, оцениваемая по увеличению объемной скорости коронарного кровотока в ответ на введение дипиридамола, составляет в непораженных коронарных артериях $3,83 \pm 1,23$, в пораженных – $1,79 \pm 0,77$.

Более низкие величины КР, полученные по данным трансторакального доплерэхокардиографического исследования, можно связать с неполной вазодилатацией в ответ на относительно небольшую физическую нагрузку.

Остается открытым вопрос о причинах возрастания сосудистого сопротивления в бассейне коронарных артерий, снабжающих ишемизированный участок миокарда. Возможно, такой результат является следствием принятых в настоящей методике допущений, в частности, допущения о неизменности просвета магистрального сосуда. Это допущение позволяет рассчитывать ОКС как частное от деления ОПД на ОЛС. Строго говоря, ОКС должно рассчитываться как частное от деления ОПД на величину изменения объемной скорости диастолического кровотока. Последняя равна ОЛС, умноженной на S_n/S_i , где S_n и S_i — площадь просвета магистрального сосуда при нагрузке и в исходном состоянии.

Как отмечалось выше, увеличение диаметра магистральных сосудов в ответ на введение дипиридамола в среднем не превышает 10% [4]. Несложный расчет показывает, что просвет сосуда в этом случае возрастает чуть более, чем на 20%, а ОКС уменьшается на 17%. Это означает, что величина ОКС в бассейне артерий, снабжающих ишемизированный участок миокарда, в среднем будет равна не 1,22, а 1,01. Иначе говоря, сопротивление в бассейне атеросклеротически

пораженной коронарной артерии на фоне физической нагрузки практически не меняется.

Тем не менее, нельзя исключать и возможность того, что сосудистое сопротивление в ишемизированном отделе миокарда действительно возрастает, например, из-за вазоспастической реакции. Однако этот вопрос требует дальнейшего более углубленного изучения.

Таким образом, использованная в настоящей работе методика трансторакального доплерэхокардиографического изучения коронарного кровотока позволяет получать информацию, сопоставимую с данными чреспищеводного исследования. При этом трансторакальное исследование технически проще, требует менее дорогостоящего оборудования и, самое главное, может быть использовано при проведении проб с физической нагрузкой. К недостаткам метода следует отнести невозможность точного определения фактической объемной скорости коронарного кровотока и нередко встречающиеся сложности с визуализацией коронарных артерий. Последнее обстоятельство делает невозможным проведение трансторакального исследования у 20–30% обследуемых. Тем не менее, доступность методики и возможность изучения изменений коронарного кровотока при физической нагрузке позволяет считать перспективным ее использование как в клинической практике, так и в научной работе.

Литература

1. Could K., Kirkfelde R., Buchi M. Coronari flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity // J. Amer. Coll. Cardiol. 1990; 15: 456–474.
2. Report of The American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards: Identification of myocardial wall Segments. November, 1982.
3. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. 1989; 2: 358.
4. Врублевский А.В., Бощенко А.А., Семенова Ю.В. и др. Снижение коронарного резерва как предиктор гемодинамически
5. Врублевский А.В., Бощенко А.А., Карпов Р.С. Независимая ультразвуковая доплерография коронарных артерий: методические и диагностические аспекты // Визуализация в клинике 2001; 19: 50–60.
6. Kasprzak J.D., Krzeminska-Pakula M., Drozd J. et al. Definition of normal flow parameters in proximal coronary arteries using transoesophageal Doppler echocardiography // Echocardiography. 2000; 17: 141–150.

Abstract

Using our original methodic of transthoracic Doppler assessment of coronary blood flow, we examined coronary resistance dynamics during physical stress tests in 12 patients with essential arterial hypertension (Group 1), and 12 patients with effort angina (Group 2). In Group 1, physical exertion was associated with vascular resistance decrease in right coronary artery (RCA) basin by 66%, comparing to baseline; in left coronary artery (LCA) basin — by 69%. In Group 2, these figures were -58% and +22%, respectively. Coronary resistance increase among Group 2 patients was associated with myocardial hypo- and/or akinetic areas in LKA basin. The authors conclude that their methodic of transthoracic Doppler assessment of coronary blood flow enables clinicians to adequately evaluate coronary resistance dynamics during physical stress.

Keywords: Echocardiography, coronary reserve, physical stress.

Поступила 3/12-2005

МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРИДНЫХ НАТРИЕВЫХ ВАНН В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Клеменков С.В.¹, Разумов А.Н.¹, Серебряков В.Г.³, Каспаров Э.В.², Явися М.В.¹, Клеменков А.С.¹, Кубушко И.В.¹

Красноярская государственная медицинская академия¹, Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии², санаторий «Барвиха»³, Москва

Резюме

Исследование посвящено изучению влияния общих искусственных хлоридных натриевых ванн при назначении их 1 месяц в год на протяжении 2 или 3 лет подряд на физическую работоспособность, желудочковую и наджелудочковую экстрасистолию, болевую и «немую» ишемию миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией в амбулаторных условиях. Результаты лечения оценивались с помощью спирометрии и Холтеровского мониторирования ЭКГ. Обследовано 100 пациентов. Установлено, что применение общих хлоридных натриевых ванн курсами 1 месяц в год в течение 2 и/или 3 лет подряд оказывает тренирующее и антиаритмическое воздействие на больных ИБС с экстрасистолией. При этом отмечается повышение их физической работоспособности и коронарного резерва сердца; уменьшение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, проявлений болевой и «немой» ишемии миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хлоридные натриевые ванны, физическая работоспособность, экстрасистолия, ишемия миокарда.

Настоящая работа является частью многоцентровых исследований по проблеме применения бальнеотерапии и ее сочетания с физическими тренировками, методами электротерапии [12] у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией с нарушениями сердечного ритма. В течение последнего десятилетия было изучено влияние углекислых [4,7], радоновых [2,], йодобромных [8,9], азотных [3,5,10,11], кислородных [13], хвойно-жемчужных [1,6] ванн на течение ИБС с аритмиями. Эти исследования позволили выявить возможности влияния различных бальнеофакторов и определить дифференцированные подходы к их назначению.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния общих искусственных хлоридных натриевых ванн при назначении их 1 месяц в год в течение 2 или 3 лет подряд на физическую работоспособность и экстрасистолию больных ИБС со стабильной стенокардией 2 функционального класса (ФК) в амбулаторных условиях.

Материал и методы

Обследовано 100 больных ИБС (мужчины) со стабильной стенокардией 2 ФК по Канадской классификации с желудочковой или наджелудочковой экстрасистолией (ЭС). Средний возраст составлял 51 ± 1 года. У 12 пациентов ИБС сочеталась с гипертонической болезнью 1 степени и у 12 — 2 степени по классификации ВОЗ.

Больные были разделены на 3 равноценные группы, сопоставимые по основным клиническим пока-

зателям: 1 группа — 38 больных ИБС с ЭС, получавших общие искусственные хлоридные натриевые ванны (концентрация солей 20 г/л) в течение 1 месяца в год (2 ванны в неделю, через день). Лечение проводилось 2 года подряд. 2 группа — 37 больных ИБС с ЭС, получавших общие искусственные хлоридные натриевые ванны в течение 1 месяца в год (2 ванны в неделю, через день). Лечение проводилось 3 года подряд. 3 группа — 35 больных ИБС с ЭС, получавших общие пресные ванны (2 ванны в неделю, через день) в течение 1 месяца в год (контрольная группа). Лечение проводилось 1 год. Температура воды составляла 35-36°С, длительность процедур — 10-12 минут.

До и после курса лечения больным ИБС 1-3 групп проводили спирометрическое исследование (аппараты ВЭ-02, «Мингограф-34», «Спиrolит-2»). На высоте физической нагрузки определяли потребление кислорода на 1 кг массы тела, частоту дыхания, двойное произведение (пульс $\times$ давление). Амбулаторное мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью комплекса «Хьюлетт-Паккард». До и после лечения записывали ЭКГ на магнитную ленту в отведениях V2 и V5 в течение 24 часов. Определяли следующие показатели: среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну (1971) за 24 часа; среднее число желудочковых аритмий 4а-4б класса по Б. Лауну за 24 часа; среднее число наджелудочковых экстрасистол за 24 часа; среднее число эпизодов болевой (БИМ) и «немой» (НИМ) ишемии миокарда за 24 часа; среднюю длительность 1 эпизода БИМ и НИМ (в мин); общую длительность БИМ и НИМ за

Таблица 1

Показатели физической работоспособности у больных ИБС со стабильной стенокардией с нарушением ритма на пороговой нагрузке до и после лечения хлоридными натриевыми и пресными ваннами ($M \pm m$)

Показатели физической работоспособности	Группа пациентов	До лечения	После лечения	p	p	
					До лечения	После лечения
1. мощность пороговой нагрузки (вт.)	1	101,3 $\pm$ 0,8	127,4 $\pm$ 0,4	<0,001	p1,2>0,05	>0,05
	2	102,8 $\pm$ 3,3	129,4 $\pm$ 1,3	<0,001	p1,3>0,05	<0,05
	3	102,1 $\pm$ 5,0	112,4 $\pm$ 2,1	>0,05	p2,3>0,05	<0,05
2. частное отдыха (ед.)	1	2,17 $\pm$ 0,03	2,51 $\pm$ 0,02	<0,001	p1,2>0,05	>0,05
	2	2,18 $\pm$ 0,04	2,52 $\pm$ 0,02	<0,001	p1,3>0,05	<0,05
	3	2,16 $\pm$ 0,05	2,27 $\pm$ 0,02	<0,05	p2,3>0,05	<0,05
3. двойное произведение (ед.)	1	203,9 $\pm$ 1,0	265,2 $\pm$ 0,4	<0,001	p1,2>0,05	>0,05
	2	204,4 $\pm$ 3,3	263,3 $\pm$ 2,1	<0,001	p1,3>0,05	<0,05
	3	208,7 $\pm$ 3,6	235,3 $\pm$ 4,2	<0,05	p2,3>0,05	<0,05
4. потребление кислорода на 1 кг массы тела (мл/мин/кг)	1	19,22 $\pm$ 0,13	22,36 $\pm$ 0,11	<0,001	p1,2>0,05	>0,05
	2	19,01 $\pm$ 0,13	22,12 $\pm$ 0,12	<0,001	p1,3>0,05	<0,001
	3	18,90 $\pm$ 0,21	19,50 $\pm$ 0,18	<0,05	p2,3>0,05	<0,001

24 часа (мин). Группы пациентов формировались слепым методом рандомизации. Медикаментозное лечение в группах больных ИБС осуществлялось в — блоками.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, в группах больных ИБС до лечения достоверных различий в величине показателей физической работоспособности не отмечалось. Следовательно, уровень физической работоспособности и коронарного резерва сердца у больных ИБС 1-3 групп существенно не различались. После курса лечения у больных ИБС 1-3 групп показатели физической работоспособности достоверно возрастали: увеличивались мощность пороговой нагрузки, частное отдыха, двойное произведение, потребление кислорода на 1 кг массы тела. Причем, у больных ИБС 2 группы — с большей степенью достоверности.

Следовательно, общие хлоридные ванны при курсовом применении (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд оказывают существенный тренирующий эффект у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с ЭС в амбулаторных условиях, который проявляется повышением уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца. Причем тренирующий эффект хлоридных натриевых ванн у больных ИБС с ЭС при 3-х — годовичном применении выше, чем при 2-х — годовичном.

Как видно из табл. 2, до лечения в группах больных ИБС (1-3) не отмечалось достоверной разницы в среднем количестве желудочковых и наджелудочковых ЭС. После курса лечения с применением общих хлоридных натриевых ванн у больных ИБС 1 группы среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б.Лауну достоверно уменьшилось на 56,2%, желудочковых аритмий 4а-4б класса недостоверно уменьшилось на 7,7%, наджелудочковых экстрасистол достоверно уменьшилось на 64,4%.

Во 2-й группе больных ИБС после курса лечения

среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б.Лауну достоверно уменьшилось на 56,5%, желудочковых аритмий 4а-4б класса по Б.Лауну недостоверно уменьшилось на 8,0%, наджелудочковых экстрасистол достоверно уменьшилось на 64,2%. Уменьшение среднего числа желудочковых и наджелудочковых экстрасистол в 1 и 2 группах больных ИБС после курса лечения статистически не различалось. В 3-й группе больных ИБС после курса лечения общими пресными ваннами изменения среднего числа экстрасистол различных градаций было статистически недостоверным на 4,3-10,9%. Следовательно, общие хлоридные натриевые ванны при курсовом применении (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд оказывают существенное антиаритмическое воздействие на больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК, которое существенно не различается.

Как видно из табл. 3, до лечения в 1-3 группах больных ИБС достоверной разницы в величине показателей, характеризующих БИМ и НИМ, не наблюдалось. После курса лечения у больных ИБС 1-й группы достоверно уменьшились: среднее количество эпизодов БИМ — на 56,6%, средняя длительность 1 эпизода БИМ — на 51,2%, общая длительность БИМ — на 57,9%; среднее количество эпизодов НИМ — на 66,4%, средняя длительность 1 эпизода НИМ — на 43,9%, общая длительность НИМ — на 58,1%.

Во 2-й группе больных ИБС после курса лечения достоверно уменьшились: среднее количество эпизодов БИМ — на 57,0%, средняя длительность 1 эпизода БИМ — на 50,0%, общая длительность БИМ — на 59,9%; среднее количество эпизодов НИМ — на 66,9%, средняя длительность 1 эпизода НИМ — на 43,9%, общая длительность НИМ — на 57,7%. После курса лечения в 1 и 2 группах больных ИБС не отмечалось достоверной разницы в величине показателей БИМ и НИМ. В 3-й группе больных ИБС после курса лечения общими пресными ваннами изменения

Таблица 2

Влияние хлоридных натриевых и пресных ванн на нарушение ритма у больных ИБС со стабильной стенокардией по данным амбулаторного мониторингирования ЭКГ ($M \pm m$)

Группа пациентов	Время исследования	Среднее число желудочковых аритмий за 24 часа 1-3 класса по Б.Лауну	Среднее число желудочковых аритмий за 24 часа 4а-4б класса по Б.Лауну	Среднее число наджелудочковых экстрасистол за 24 часа
1	До лечения После лечения	1412 $\pm$ 60 n=28 619 $\pm$ 12 n=15 p<0,001	2,6 $\pm$ 0,2 n=7 2,4 $\pm$ 0,3 n=5 p>0,05	149 $\pm$ 7 n=20 53 $\pm$ 3 n=10 p<0,01
2	До лечения После лечения	1433 $\pm$ 89 n=29 624 $\pm$ 18 n=25 p<0,001	2,5 $\pm$ 0,2 n=8 2,3 $\pm$ 0,4 n=5 p>0,05	151 $\pm$ 9 n=18 54 $\pm$ 3 n=8 p<0,01
3	До лечения После лечения	1325 $\pm$ 149 n=26 1181 $\pm$ 149 n=26 p>0,05	2,3 $\pm$ 1,0 n=4 2,2 $\pm$ 1,0 n=4 p>0,05	140 $\pm$ 8 n=8 131 $\pm$ 5 n=6 p>0,05
p1,2	До лечения После лечения	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
p1,3	До лечения После лечения	>0,05 <0,01	>0,05 >0,05	>0,05 <0,001
p2,3	До лечения После лечения	>0,05 <0,01	>0,05 >0,05	>0,05 <0,001

показателей БИМ и НИМ недостоверно уменьшились на 9,0-20,0%.

Следовательно, общие хлоридные натриевые ванны при курсовом применении (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд оказывают существенное влияние на проявление БИМ и НИМ у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с ЭС, которое существенно не различается.

Установлено, что у больных ИБС 1-й и 2-й групп антиаритмическое влияние коррелировало с уменьшением ишемии миокарда. Так, коэффициенты корреляции (r) между средним количеством эпизодов БИМ и средним количеством желудочковых ЭС за 24

часа составили: + 0,65 в 1-й группе и недостоверно +0,62 – во 2-й группе; между средним количеством эпизодов НИМ и средним количеством желудочковых ЭС эти же коэффициенты за 24 часа составили: +0,67 – в 1-й группе и +0,64 – во 2-й группе. Можно полагать, что антиаритмическое влияние хлоридных натриевых ванн при курсовом лечении 1 месяц в год на протяжении 2 и 3 лет подряд у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с ЭС во многом обусловлено уменьшением ишемии миокарда.

Оценивая результаты лечения больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с ЭС, следует сказать, что курсовое применение общих хлоридных натриевых

Таблица 3

Характеристика ишемии миокарда, по данным амбулаторного мониторингирования ЭКГ, у больных ИБС со стабильной стенокардией с экстрасистолией до и после лечения хлоридными натриевыми ваннами ($M \pm m$)

Группы пациентов	Время исследования	Болевая ишемия миокарда			"Немая" ишемия миокарда		
		Среднее количество эпизодов за 24 часа	Средняя длительность 1 эпизода (мин)	Общая длительность ишемии миокарда за 24 часа (мин)	Среднее количество эпизодов за 24 часа	Средняя длительность 1 эпизода (мин)	Общая длительность ишемии миокарда за 24 часа (мин)
1	До лечения После лечения	12,2 $\pm$ 0,4 5,3 $\pm$ 0,2 p<0,001	4,1 $\pm$ 0,2 2,0 $\pm$ 0,1 p<0,001	41,4 $\pm$ 2,9 17,4 $\pm$ 0,8 p<0,001	11,3 $\pm$ 0,2 3,8 $\pm$ 0,3 p<0,001	4,1 $\pm$ 0,2 2,3 $\pm$ 0,1 p<0,001	38,7 $\pm$ 2,0 16,2 $\pm$ 0,3 p<0,001
2	До лечения После лечения	12,8 $\pm$ 0,6 5,5 $\pm$ 0,4 p<0,001	4,2 $\pm$ 0,2 2,1 $\pm$ 0,2 p<0,05	43,1 $\pm$ 3,1 17,3 $\pm$ 0,6 p<0,001	11,2 $\pm$ 0,5 3,7 $\pm$ 0,2 p<0,001	4,3 $\pm$ 0,2 2,3 $\pm$ 0,2 p<0,01	37,8 $\pm$ 3,2 16,0 $\pm$ 0,4 p<0,001
3	До лечения После лечения	13,3 $\pm$ 0,8 12,1 $\pm$ 0,9 p>0,05	4,5 $\pm$ 0,3 4,0 $\pm$ 0,2 p>0,05	42,8 $\pm$ 3,3 37,5 $\pm$ 2,4 p>0,05	11,0 $\pm$ 0,7 8,8 $\pm$ 1,6 p>0,05	4,2 $\pm$ 0,3 3,7 $\pm$ 0,2 p>0,05	40,3 $\pm$ 3,5 36,3 $\pm$ 3,5 p>0,05
p1,2	До лечения После лечения	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
p1,3	До лечения После лечения	>0,05 <0,001	>0,05 <0,05	>0,05 <0,001	>0,05 <0,05	>0,05 <0,01	>0,05 <0,001
p2,3	До лечения После лечения	>0,05 <0,001	>0,05 <0,05	>0,05 <0,001	>0,05 <0,05	>0,05 <0,01	>0,05 <0,001

ванн (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд существенно улучшает клиническое течение заболевания. При этом отмечается исчезновение или урежение приступов стенокардии, уменьшение ощущений перебоев в работе сердца в покое и при физических нагрузках, снижение систолического и диастолического АД у лиц с сопутствующей гипертонической болезнью. Переносимость лечения была хорошей, приступы стенокардии во время процедур и после них не отмечались.

У 32 (84,2%) больных ИБС 1-й группы и у 33 (86,4%) больных ИБС 2-й группы после курса лечения отмечалось повышение физической работоспособности и коронарного резерва сердца. У 6 (15,8%) больных ИБС 1-й группы и у 4 (13,6%) больных ИБС 2-й группы показатели физической работоспособности снижались, т.е. происходило снижение уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца.

Установлено, что у упомянутых больных ИБС 1-й и 2-й групп при пробе с физической нагрузкой после лечения выявлена ишемия миокарда, которая не наблюдалась до лечения. При амбулаторном мониторинге ЭКГ после лечения у этих пациентов общая длительность болевой и «немой» ишемии миокарда увеличивалась, что указывало на ухудшение коронарного кровообращения. При мониторинге ЭКГ

до лечения у этих больных выявлялись желудочковые аритмии 4а-4б класса по Б.Лауну, среднее количество которых после лечения недостоверно увеличивалось. Следовательно, применение общих хлоридных натриевых ванн при назначении их в течение 1 месяца в год на протяжении 2 и 3 лет подряд противопоказано больным ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с желудочковыми аритмиями 4а-4б класса по Б.Лауну.

Таким образом, общие хлоридные натриевые ванны при курсовом применении (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с ЭС оказывают существенное антиаритмическое воздействие. При этом среднее число желудочковых и наджелудочковых ЭС уменьшается за сутки на 56,2-64,4%. Антиаритмическое влияние хлоридных натриевых ванн при курсовом применении (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК коррелирует с уменьшением проявлений болевой и «немой» ишемии миокарда. Общие хлоридные натриевые ванны при курсовом применении (1 месяц в год) на протяжении 2 и 3 лет подряд у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с ЭС дают выраженный тренирующий эффект, который проявляется повышением уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца.

Литература

1. Авцинов В.Ю. Применение хвойно-жемчужных ванн и физических тренировок в реабилитации больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией: Авторефер. дис... канд. мед. наук.-Томск, 1998.
2. Атрашкевич О.Г. Применение радоновых ванн с концентрацией радона 40 и 120 нКи/л в реабилитации больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией: Авторефер. дис... канд. мед. наук.-Томск, 1998.
3. Воронин С.С. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма длительным комбинированным применением азотных ванн и физических тренировок в амбулаторных условиях: Авторефер. дис... канд. мед. наук.-Томск, 2004.
4. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Явися А.М. и др. // Тер. архив.-2003.-№12.-С.23-26.
5. Клеменков С.В., Клеменков А.С., Кубушко И.В.//Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии.-2002.-№1-2.-С.138-142.
6. Клеменков С.В., Кубушко И.В., Клеменков А.С. // Росс. кард. журнал.-1999.-№4.-С.81.
7. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Давыдова О.Б., и др. // Росс. кард. журнал.-2002.-№6.-С.25-29.
8. Клеменков С.В., Явися А.М., Воронин С.С., и др.// Вестник аритмологии.-2002.-№25.- С. 137.
9. Клеменков С.В., Давыдова О.Б., Левицкий Е.Ф. и др. // Вопросы курортол.-2000.-№6.-С.6-9.
10. Клеменков С.В., Давыдова О.Б., Левицкий Е.Ф. и др. // Вопросы курортол.-2001.-№4.-С.6-9.
11. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Явися А.М. и др. // Вопросы курортол.-2002.-№4.-С. 3-5.
12. Кубушко И.В. Комбинированное применение бальнеотерапии с электротерапией или физическими тренировками в реабилитации больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях: Авторефер.дис. докт. мед.наук.- Москва, 2003 г.
13. Токарев А.Е. Применение кислородных ванн и физических тренировок в реабилитации больных ишемической болезнью сердца с экстрасистолией: Авторефер. дис... канд. мед. наук. - Томск, 1999.

Abstract

The study is devoted to the effects of artificial baths with sodium chloride, administered for one month per year, 2-3 years in a row, on physical workability, ventricular and supraventricular extrasystolia, pain-manifested and silent myocardial ischemia in coronary heart disease (CHD) out-patients with stable angina. Treatment efficacy was assessed by spirometry and Holter ECG monitoring. In total, 100 patients were examined. General sodium chloride baths (one-month course for 2-3 subsequent years) demonstrated training and antiarrhythmic effects in CHD patients with extrasystolia. These beneficial effects were accompanied with improvements in physical workability and coronary heart reserve, ventricular and supraventricular extrasystolia incidence, severity of pain-manifested silent myocardial ischemia.

Keywords: Coronary heart disease, sodium chloride baths, physical workability, extrasystolia, myocardial ischemia.

Поступила 25/06-2004

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП РИСКА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ МОЛОДЫХ ЛИЦ С ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ

Зязин С. В.

Саратовский государственный медицинский университет

Резюме

Обследовано 150 юношей и девушек в возрасте от 16 до 20 лет (средний возраст — 18,2), из них 52 практически здоровых, 53 человека с ВСД ваготонической направленности и 45 — с ВСД симпатической направленности. Всем пациентам проведено клиничко-анамнестическое обследование, электрокардиография в 12 отведениях, кардиоритмография покоя и режима функциональной пробы с фиксированным темпом дыхания, реоэнцефалография каротидного бассейна. Клинические жалобы пациентов связаны с особенностями вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, лабильностью артериального давления, вариабельностью сердечного ритма, нарушением гемодинамики в каротидном бассейне, способностью адаптации к внешней среде. У пациентов с ВСД симпатикотонической направленности можно выделить группу лиц с риском развития артериальной гипертензии. Для выявления группы риска пациентов по артериальной гипертензии использовалась методика кардиоритмографии в режиме функциональной пробы с управляемым ритмом дыхания.

Ключевые слова: вегетососудистая дистония, артериальная гипертензия, симпатикотония, кардиоритмография, дыхательная проба, молодой возраст.

Одним из важных направлений в диагностике синдрома вегетативной дистонии является выявление групп риска по артериальной гипертензии. Гипертоническая болезнь по современным представлениям имеет сложный патогенез, включающий в себя нарушение функции центральной и вегетативной нервной системы, приводящей к дисрегуляции вазомоторного центра и сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что ВСД рассматривается как прогностически благоприятное функциональное заболевание [3, 5], тем не менее существует риск перехода ее в гипертоническую болезнь [1, 7, 8].

К клиничко-патогенетическим особенностям пограничной артериальной гипертонии относятся основные симптомы вегетососудистой дистонии симпатической направленности (тахикардия, лабильность артериального давления, гиперинсулинемия и т.д.) [10]. Таким образом, вопрос о дифференциальной диагностике ранней стадии АГ остается актуальным [6].

Материал и методы

Обследовано 150 юношей и девушек в возрасте от 16 до 20 лет (средний возраст — 18,2). Контрольную группу составили 52 практически здоровых лица, а у 98 обследованных клинически диагностирована вегетососудистая дистония. Из них у 53 пациентов выявлена ВСД ваготонического типа, а у 45 — ВСД симпатикотонического типа. В исследование были включены только пациенты с ВСД первичного наследствен-

но-конституционального характера и психофизиологической вегетативной дистонией.

В зависимости от результатов обследования вся совокупность была разделена на три группы. В группу А вошли пациенты с ВСД ваготонической направленности, группу В составили пациенты с ВСД симпатикотонической направленности и группу К — контрольные лица.

В нашем исследовании для выявления группы риска пациентов по артериальной гипертензии использовалась методика кардиоритмографии в режиме функциональной пробы с управляемым ритмом дыхания с частотой 8-10 в минуту в сочетании с картой артериального давления, составленной на протяжении 10 дней. Учитывались также анамнестические данные, наследственность, другие клинические проявления (носовые кровотечения, метеолабильность, изменения сосудов глазного дна и т.д.).

Исследования проводились на базе отделения функциональной диагностики; использовалась компьютерная диагностическая система «Валента» («НЕО», Санкт-Петербург) [2]. При статистической обработке полученных данных использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При комплексном обследовании пациентов было выявлено, что проявления ВСД симпатикотонической направленности имеют характерные особенности при проведении кардиоритмографической пробы с фиксированным темпом дыхания.



Диаграмма 1. Результаты пробы с фиксированным темпом дыхания у пациентов с ВСД и контрольной группы (величина размаха интервалов RR – дельта X).

Парадоксальная реакция
Среднее АД – 130/80 мм рт. ст.

Нормальная реакция –
120/75 мм рт.ст.

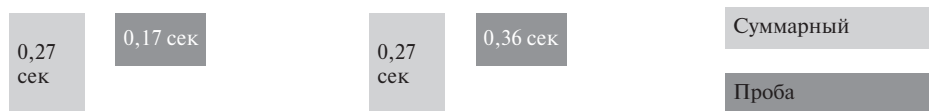


Диаграмма 2. Результаты пробы с фиксированным темпом дыхания у пациентов с ВСД симпатикотонического типа (величина размаха интервалов RR – дельта X).

При оценке пробы рассматривались данные количественного и контурного анализов. В зависимости от исходных значений кардиоритмограммы, были получены следующие результаты:

– в контрольной группе (К) реакция на дыхательную пробу была нормальной, т. е. отмечалось умеренное усиление вагусного влияния – появлялись быстрые волны, увеличивались значения интервалов RR. Величина размаха (ΔX) равнялась $0,37 \pm 0,15$ с ($p < 0,05$), среднее артериальное давление в группе составило: систолическое – 115 ± 15 мм рт.ст., диастолическое – 75 ± 10 мм рт.ст. На третьем этапе пробы значения кардиоритмограммы возвращались к исходным;

– у лиц с ВСД ваготонического типа (группа А) также отмечалась нормальная реакция на дыхательную пробу. Особенности второго этапа пробы было значительное усиление вагусного влияния, быстрые волны увеличивались по амплитуде, значения интервалов RR возрастали. Величина размаха (дельта X) равнялась $0,56 \pm 0,23$ с ($p < 0,05$), среднее артериальное давление в группе составило: систолическое – 105 ± 15 мм рт.ст., диастолическое – 65 ± 10 мм рт.ст. На третьем этапе пробы возвращение к исходным показателям кардиоритмограммы происходило более медленно;

– пациентов с ВСД симпатикотонического типа (группа В) в зависимости от результатов пробы разделили на две подгруппы: с нормальной реакцией и парадоксальной реакцией на управляемое дыхание. Суммарный показатель размаха (ΔX) равнялся $0,27 \pm 0,12$ с ($p < 0,05$), среднее артериальное давление составило – систолическое 125 ± 15 мм рт.ст., диастолическое 80 ± 10 мм рт.ст. (диаграмма 1). Однако у лиц с нормальной реакцией на пробу с управляемым ды-

ханием показатель размаха (ΔX) равнялся $0,36 \pm 0,15$ с ($p < 0,05$) и среднее артериальное давление в подгруппе составляло: систолическое – 120 ± 15 мм рт.ст., диастолическое – 75 ± 10 мм рт.ст. В то же время, у пациентов в подгруппе с парадоксальной реакцией на пробу отмечалось сохранение или усиление симпатического влияния на втором этапе пробы и возвращение к исходным показателям значительно замедлялось. Суммарный показатель размаха (ΔX) в этой подгруппе равнялся $0,17 \pm 0,06$ с ($p < 0,05$), а среднее артериальное давление составило: систолическое – 130 ± 15 мм рт.ст., диастолическое – 80 ± 10 мм рт.ст. Сравнительные результаты представлены на диаграмме 2.

Кроме этого, оценивая карты артериального давления у пациентов с ВСД с парадоксальной реакцией на пробу, выявлены гипертензионные реакции в покое, а также на физическую и эмоциональную нагрузку в 14 случаях из 22, что составляет 63,6% (9 девушек и 5 юношей), в то время как у лиц с ВСД симпатикотонического типа с нормальной реакцией на пробу из 23 человек гипертензия выявлена только у 4, что составляет 17,4% (2 юноши и 2 девушки). У десяти пациентов с артериальной гипертензией были выявлены различные степени нарушения тонуса сосудов глазного дна (преходящий спазм артериол, умеренная извитость сосудов).

Выводы

1. Диагностическая значимость кардиоритмографической пробы с фиксированным темпом дыхания для определения групп риска артериальной гипертензии с симпатикотонией достаточно высока

2. Мониторинг пациентов с ВСД симпатикотонической направленности позволит своевременно осу-

ществлять раннюю диагностику гипертонической болезни, проводить профилактические мероприятия и лечение.

3. Проведение функциональных кардиоритмографи-

ческих проб с управляемым дыханием позволяет выявлять функциональные нарушения вегетативной нервной системы и латентные формы артериальной гипертензии.

Литература

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний // М., Медицина, 1997. С. 265
2. Березный Е.А., Рубин А.М. Практическая кардиоритмография. — НПО «НЕО», 1997. С. 120.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы // М., Медицина, 1991. С. 624.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства / Под ред. Вейна А.М. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. С. 413-430.
5. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике // М., Медицина, 1985. С. 192.
6. Николаева А.А., Штеренталь И.Ш. и соавт. Клинико-патогенетический анализ синдрома вегетативной дистонии у лиц с пограничной артериальной гипертензией // Кардиология. 1994, №12, С. 39-41.
7. Сорокина Т.А. К патогенезу нейроциркуляторных дистоний // Тер. архив. 1972. № 6. С. 70.
8. Gillman M.V., Cook N.R., Rosner B.A., et al. Identifying children at high risk for the development of essential hypertension // J. Pediatrics, 1993; 122. P. 837-846.
9. Heart rate variability. Standards of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043-1065.
10. Mancia G. et al. // Hypertension. 1990. Vol.16. P. 624-626.
11. Paddy E. Owens, Eoin T. O'Brien. Blood Pressure Monitoring. 1997; 2: P. 3-14.

Abstract

The study included 150 young men and women aged 16-20 (mean age 18.2): 52 relatively healthy persons, 53 patients with vagotonic vegeto-vascular dystonia (VVD), and 45 — with sympathetic VVD. All participants underwent standard clinical examination, 12-lead electrocardiography (ECG), rest cardiorhythmography at rest and during functional test with fixed breathing rate, carotid rheoencephalography. Clinical complaints were linked to autonomic cardiovascular regulation features, blood pressure (BP) liability, heart rate variability, carotid hemodynamics disturbances, external adaptation reserves. Among patients with sympathicotonic VVD, a subgroup at arterial hypertension (AH) risk could be identified, by cardiorhythmography with fixed breathing rate functional test.

Keywords: Vegeto-vascular dystonia, arterial hypertension, sympathicotony, cardiorhythmography, breathing test.

Поступила 10/12-2004

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ВЛИЯНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В.

Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ и СР РФ, кафедра клинической фармакологии и терапии

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) остаются краеугольным камнем лечения наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы показания для назначения ИАПФ существенно расширились, благодаря доказательствам эффективности ИАПФ, для профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска [1]. В связи с этим, проблемы переносимости ИАПФ продолжают быть актуальными.

Влияние фармакологических свойств ИАПФ на их клиническую эффективность и риск развития побочных эффектов

Большая часть побочных эффектов ИАПФ, как видно из табл. 1, определяется общими для этой группы свойствами, поэтому фармакологические различия между препаратами не должны оказывать большого влияния на частоту развития побочных эффектов за исключением тех, которые определяются наличием в составе молекулы препарата определенной группировки, в частности — сульфгидрильной.

Таблица 1

Наиболее частые побочные действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [1]

Побочные эффекты, свойственные всем ИАПФ
Гипотония
Кашель
Гиперкалиемия
Нарушение функции почек
Патология плода
Ангioneвротический отек
Дисгевзия (извращение вкуса)
Побочные эффекты, обусловленные сульфгидрильной группой
Нейтропения
Кожные сыпи
Протеинурия, достигающая выраженности нефротического синдрома

Различия ИАПФ могут касаться химической структуры части молекулы, ответственной за связывание с АПФ, биодоступности, времени полужизни в плазме, пути элиминации, распределения, сродства к тканевому АПФ, а также поступления в организм в

виде активного препарата или пролекарства. Ингибиторы АПФ могут быть разделены на три группы в зависимости от химической структуры активной части молекулы.

Каптоприл является прототипом ИАПФ, содержащих сульфгидрильную группу; другие представители этой группы — фенлаприл, пивалоприл, зофеноприл и алацеприл. Исследования *in vitro* показали, что наличие сульфгидрильной группы может обуславливать дополнительные свойства препаратов, которые не обусловлены ингибированием АПФ (связывание свободных радикалов, влияние на синтез простагландинов [2; 3]). Однако эти данные не подтверждены в клинических исследованиях.

Среди ИАПФ фозиноприл — единственный препарат, у которого активная часть молекулы содержит фосфонильную группу. Большинство ИАПФ содержат карбоксильную группу в активной части молекулы. Основные фармакологические свойства некоторых ИАПФ представлены в табл. 2.

Каптоприл отличается от других препаратов коротким периодом полужизни в плазме. За исключением фозиноприла, трандолаприла и спираприла, ИАПФ в основном выводятся почками, что определяет необходимость уменьшения дозы у больных с нарушением функции почек. Большая часть ИАПФ поступает в организм в виде пролекарства, которое становится активным после эстерификации в печени. Как правило, пролекарства имеют более высокую биодоступность по сравнению с активными препаратами.

Гипотония после приема первой дозы

Все ИАПФ способны вызывать артериальную гипотонию. Снижение АД, наблюдаемое в течение нескольких часов после приема первой дозы ИАПФ, происходит в результате ингибирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Быстрое снижение АД более вероятно у больных, имеющих исходно высокий уровень ренина и ангиотензина II плазмы, например, у больных, получающих высокие дозы диуретиков [4].

Таблица 2

Основные фармакологические свойства некоторых ИАПФ [3]

	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Рамиприл	Моэксиприл	Фозиноприл
Активная часть молекулы	Sulfhydryl	Carboxyl	Carboxyl	Carboxyl	Carboxyl	Phosphinyl
Пролекарство	Нет	Да	Нет	Да	Да	Да
Время достижения C _{max} активного препарата, ч	0,7–0,9	2–8	6–8	3	1,5	3
Время полужизни в плазме (t _{1/2}) активного препарата, ч	1.7	11	12	Трехфазно: 4; 9–18; >50	2–9	12
Путь элиминации	Почки	Почки	Почки	Почки	Почки	Печень, почки
Диапазон доз, мг	6,25–300	2,5–40	5–40	1,25–20	7,5–30	10–80
Биодоступность, %	75–91	60	6–60	50–60	13	36

Хотя развитие гипотонии при лечении ИАПФ обычно связывают с приемом первой дозы, она может появиться и на более поздних этапах терапии. Снижение АД после приема первой дозы обычно небольшое и бессимптомное, не приводящее к нарушению перфузии жизненно важных органов [5, 6]. Однако у небольшой части больных может отмечаться выраженная гипотония, сопровождающаяся симптомами гипоперфузии сердца, головного мозга и почек [7].

Хотя известно, что больные с ХСН имеют повышенный риск эффекта первой дозы, развитие клинически значимой гипотонии, требующей прекращения терапии ИАПФ, отмечается менее чем у 10% пациентов [8]. У больных с неосложненной эссенциальной гипертензией, которые не получают другие антигипертензивные препараты, начало терапии ИАПФ редко сопровождается клинически значимой гипотонией [9].

К факторам, способствующим развитию выраженной гипотонии, относят гипонатриемию [10] и гиповолемию [11], в частности, на фоне приема диуретиков [12], рвоты или диареи. Пожилой возраст, наличие выраженной и/или осложненной артериальной гипертензией (включая злокачественную или ренин-зависимую реноваскулярную гипертензию) считаются факторами риска значимой гипотонии. Исходное нарушение функции почек и стеноз почечных артерий также повышают риск развития гипотонии после приема первой дозы ИАПФ. Больным, имеющим один или несколько этих факторов риска, на начальном этапе терапии ИАПФ может потребоваться наблюдение в условиях стационара.

Риск развития гипотонии после приема первой дозы и в начале терапии ИАПФ можно свести к минимуму, если придерживаться определенной тактики. Особенно важно добиться эуволемического состояния к моменту начала терапии, при необходимости корригируя дегидратацию [12]. Может также потребоваться временный отказ от ограничения употребления поваренной соли или менее жесткое ограничение ее потребления в раннем периоде лечения.

В случае высокого риска развития гипотонии после приема первой дозы или в начале терапии целесо-

образно использовать небольшую начальную дозу коротко действующего препарата (например, каптоприла в дозе 6,25 мг) [6], а также рекомендовать пребывание в постели после приема начальной дозы. В последующем возможен переход на длительно действующий препарат.

Две характеристики периндоприла определяют безопасность его использования в этих ситуациях: (1) постепенное начало действия; (2) отсутствие значимого гипотензивного действия у нормотоников при назначении в небольших дозах.

Navookarasu N.T. et al. у 80 больных с ХСН в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали степень снижения АД после первого приема 2 мг периндоприла, 6,25 мг каптоприла, 2,5 мг эналаприла и 2,5 мг лизиноприла [13]. Измерение АД проводили каждые 30 мин в течение первых 2-х ч., а затем каждый час. Максимальное снижение среднего АД составило $5,3 \pm 2,5$ мм рт. ст. для периндоприла, $13,3 \pm 3,3$ мм рт. ст. — для эналаприла, $15,0 \pm 5,7$ мм рт. ст. — для лизиноприла, $16,8 \pm 5,7$ мм рт. ст. — для каптоприла и $5,9 \pm 2,7$ мм рт. ст. — для плацебо. Различия при сравнении с плацебо оказались достоверны для всех препаратов ($p < 0,05$), кроме периндоприла.

Развитие гипотонии несколько ограничивает применение ИАПФ в ранние сроки инфаркта миокарда. Считается, что нижней границей систолического артериального давления, при котором можно назначать ИАПФ в ранние сроки инфаркта миокарда, является 100 мм рт. ст. [14]. Отмена ИАПФ у больных инфарктом миокарда, обусловленная гипотонией, происходила в основном у тех больных, у которых было исходно низкое артериальное давление (< 100 мм рт. ст.); но даже у этих больных развитие гипотонии не ухудшало ближайший прогноз.

В исследованиях ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) артериальная гипотония, обусловленная терапией ИАПФ, сопровождалась более благоприятным ближайшим прогнозом по сравнению с гипотонией, развившейся на фоне приема плацебо.

Тем не менее, описан случай развития рефрактерного к введению катехоламинов кардиогенного шока у пациентки 42 лет с острым инфарктом миокарда передней локализации, дебютировавшего отеком легких, через 2 ч. после первого приема внутрь лизиноприла [15]. Внутривенное введение плазмозамещающих растворов и норадреналина не улучшало гемодинамический статус. Только после в/в введения ангиотензина II было отмечено существенное увеличение системного сосудистого сопротивления, сопровождавшееся регрессом клинических проявлений шока.

Наличие гемодинамически значимого аортального стеноза считается противопоказанием для назначения ИАПФ из-за опасности развития неуправляемой гипотонии [16]. Несмотря на это, в литературе появляются отдельные сообщения о применении ИАПФ у больных с критическим аортальным стенозом, которое сопровождалось положительным влиянием на гемодинамику, особенно при наличии сердечной недостаточности [17]. Несмотря на существование экспериментальных и клинических данных о положительном влиянии ИАПФ на функцию и процессы ремоделирования сердца при аортальном стенозе [18, 19], вопрос о возможности их практического применения при данной патологии будет оставаться открытым до получения в контролируемых исследованиях убедительных доказательств безопасности этих препаратов.

Нарушение функции почек

Важность правильной оценки негативного влияния ИАПФ на функцию почек определяется несколькими причинами. С одной стороны, ИАПФ широко применяют для лечения артериальной гипертензии, ХСН, диабетической и недиабетической нефропатии. С другой стороны, несмотря на то, что ИАПФ обычно улучшают почечный кровоток, увеличивают скорость экскреции натрия и замедляют прогрессирование хронических заболеваний почек, применение ИАПФ может сопровождаться развитием синдрома “функциональной почечной недостаточности”. Эта форма острой почечной недостаточности (ОПН) обычно развивается вскоре после начала терапии ИАПФ, но может возникнуть и в отдаленные сроки от начала лечения, особенно у больных с ХСН.

Острую почечную недостаточность чаще всего определяют как быстрое снижение функции почек, обычно проявляющееся повышением концентрации креатинина плазмы. Хотя уровень креатинина, при котором диагностируется ОПН, точно не определен, при его повышении более чем на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) у пациентов с исходным уровнем креатинина <2,0 мг/дл и более чем на 1,0 мг/дл при исходном его уровне >2,0 мг/дл, обычно можно говорить о развитии ОПН. Спектр клинических проявлений

ОПН может варьировать от преходящей олигурии и бессимптомного повышения уровня креатинина плазмы до анурии [20].

Вероятность развития ОПН повышается в тех случаях, когда почечное перфузионное давление не может поддерживаться на адекватном уровне вследствие снижения среднего АД или когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) очень сильно зависит от уровня ангиотензина II. Исходная гипотония и низкое давление заполнения сердца могут указывать на риск развития негативных гемодинамических последствий терапии ИАПФ. Зависимость СКФ от уровня ангиотензина II становится особенно сильной при уменьшении объема внеклеточной жидкости, выраженном двухстороннем стенозе почечных артерий, а также стенозе почечной артерии функционально доминирующей или единственной почки, например, после трансплантации [21]. Наконец, ИАПФ могут повышать риск развития ОПН у больных, которые получают препараты с сосудосуживающим действием, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или циклоsporин А.

Риск развития ОПН на фоне терапии ИАПФ повышен также у лиц с хронической почечной недостаточностью (ХПН) любой этиологии. Уменьшение количества нефронов у больных с ХПН сопровождается компенсаторными функциональными изменениями, направленными на поддержание СКФ, в частности — гиперфильтрацией. Важным компонентом положительного действия ИАПФ у таких больных, по всей видимости, является уменьшение клубочковой гиперфильтрации за счет преимущественно эфферентной вазодилатации и снижения клубочкового капиллярного давления. Следовательно, устранение гиперфильтрации у пациентов с ХПН на первом этапе неизбежно будет сопровождаться снижением СКФ и повышением в крови уровня мочевины и креатинина. На самом деле это будет просто проявлением того, что препараты начали оказывать желательное в данном случае действие, направленное на сохранение функции почек. Практическим выводом из этих наблюдений является то, что не существует показателя уровня креатинина, при котором только его значение становится противопоказанием для назначения ИАПФ. При нарушении функции почек повышение уровня креатинина плазмы на 10–20% от исходного является ожидаемым в начале терапии ИАПФ, и само по себе не может быть поводом для прекращения лечения. За исключением случаев неадекватного снижения среднего АД ниже уровня, необходимого для адекватной перфузии почек, во всех других ситуациях при хронических заболеваниях почек применение ИАПФ сопровождается преходящим снижением СКФ, степень которой не превышает 20%; вслед за

этим происходит стабилизация или даже снижение уровня креатинина за счет длительного ренопротективного действия ИАПФ [22].

При снижении перфузии почек происходит активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В отличие от большинства сосудосуживающих веществ, которые воздействуют преимущественно на афферентные сосуды почек, ангиотензин II вызывает вазоконстрикцию как афферентных, так и эфферентных сосудов, приводя к повышению внутривенного давления. При реноваскулярной гипертензии и застойной ХСН клубочковая фильтрация поддерживается за счет увеличения фильтрационного давления на фоне сужения эфферентных гломерулярных артериол. Констрикция артериол осуществляется за счет местной продукции ангиотензина II. Под действием ИАПФ, благодаря подавлению образования ангиотензина II, а возможно, и накоплению брадикинина, происходит снижение сопротивления эфферентных артериол, которое влечет за собой уменьшение клубочковой фильтрации и нарушение компенсаторного механизма.

С другой стороны, не фоне терапии ИАПФ уменьшение почечного сосудистого сопротивления вследствие снижения пре- и постгломерулярной вазоконстрикции приводит к повышению почечного кровотока. Чем в большей степени увеличивается почечный кровоток, тем в меньшей степени снижается СКФ. Этот механизм отчасти компенсирует происходящее за счет ИАПФ снижение гломерулярного фильтрационного давления.

Все ИАПФ, ингибируя синтез ангиотензина II в почках, способны вызвать ухудшение функции почек. Однако в большинстве случаев оно является бессимптомным и обратимым. Нарушение функции почек, вызванное ИАПФ, во многих случаях не прогрессирует, несмотря на продолжение терапии ИАПФ. Длительно существующая застойная сердечная недостаточность сама по себе часто сопровождается значительным ухудшением функции почек, поэтому не всегда легко отличить негативное влияние ИАПФ на функцию почек от почечной дисфункции, вызванной основным заболеванием. И все-таки, в некоторых случаях последствия ухудшения функции почек, вызванного терапией ИАПФ, могут быть серьезными и даже угрожающими жизни.

При ХСН нарушение функции почек, оцениваемое с помощью СКФ, является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. У больных с умеренно выраженной сердечной недостаточностью уровень креатинина плазмы на фоне терапии ИАПФ либо не изменяется, либо повышается незначительно [23]. Установлено, что примерно у 30% больных с сердечной недостаточностью терапия ИАПФ вначале может приводить к достоверному повышению уровня

креатинина плазмы. Однако в последующем функция почек обычно стабилизируется и дальнейшего повышения уровня креатинина не происходит. Приемлемым на фоне терапии ИАПФ считается повышение уровня креатинина плазмы <30% от исходного.

В исследовании Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) 3379 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФИ ЛЖ<35%) в течение 2,5 лет получали эналаприл или плацебо. Ухудшение функции почек (повышение уровня креатинина плазмы более чем на 0,5 мг/дл) произошло у 16% больных в группе эналаприла и у 12% пациентов группы плацебо, то есть, больные, получавшие эналаприл, имели на 4% большую вероятность развития нарушения функции почек. При мультивариационном анализе более пожилой возраст, терапия диуретиками и сахарный диабет оказались факторами, способствующими снижению функции почек на фоне лечения ИАПФ, в то время как терапия β -блокаторами и более высокая ФИ ЛЖ выступали как ренопротективные факторы [24].

Мета-анализ трех крупных рандомизированных клинических исследований эффективности ИАПФ при систолической дисфункции ЛЖ и/или сердечной недостаточности вследствие инфаркта миокарда SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) выявил, что среди 5387 пациентов, получавших ИАПФ, частота нарушения функции почек составила 5,2%, а на фоне плацебо – 3,6% ($p<0,0001$) [25].

При наличии почечной недостаточности терапию каптоприлом следует начинать с уменьшенных доз (от 1 до 6,25 мг в день) и проводить титрование дозы очень медленно, увеличивая ее на 1 мг в день каждую неделю или две. При исходном уровне креатинина в плазме выше 142 мкмоль/л терапию эналаприлом рекомендуют начинать с дозы 2,5 мг в день, увеличивая ее на 2,5 мг каждые 4 или более дней до целевой или максимально переносимой дозы.

В обзоре Mason N.A. [26], посвященном влиянию терапии ИАПФ на функцию почек, приводятся две работы, в которых сравниваются каптоприл и длительно действующие препараты. По данным этих исследований, терапия коротко действующим ИАПФ сопровождалась меньшей частотой ухудшения функции почек. Этот факт объясняют более выраженной или более стойкой блокадой АПФ на фоне терапии длительно действующими препаратами ИАПФ. Однако при использовании в начале терапии низких доз эналаприла удавалось избежать значимого ухудшения функции почек.

Двойной путь выведения фозиноприла делает его препаратом выбора при использовании у пациентов с нарушением функции почек [27]. Доказано, что у

больных со снижением СКФ <30 мл/мин индекс кумуляции фозиноприла достоверно ниже, чем лизиноприла и эналаприла. По сравнению с фозиноприлом, лизиноприл увеличивает риск лекарственной кумуляции в 2,23 раза, а эналаприл — в 1,44 раза [28].

Попытки уменьшить степень ухудшения функции почек за счет замены ИАПФ блокаторами рецепторов ангиотензина II не оправдались. В исследовании Evaluation of Losartan in the Elderly Study (ELITE) не было выявлено различий между группами лечения каптоприлом и лозартаном в количестве больных, у которых возникло стойкое повышение уровня креатинина плазмы на 26 мкмоль/л и более — в обеих группах доля таких пациентов составила 10,5%.

Сопутствующая ИАПФ терапия диуретиками или НПВП также является фактором, предрасполагающим к развитию нарушения функции почек. При одновременном приеме аспирина и ИАПФ дилатация афферентных артериол за счет действия вазодилатирующих простагландинов может подавляться, что может приводить к отсутствию увеличения почечного кровотока и быстрому снижению СКФ. Хотя некоторые НПВП, в частности сулиндак, могут оказывать менее выраженные почечные эффекты, все препараты этой группы должны использоваться с большой осторожностью при назначении одновременно с ИАПФ. Препараты из группы селективных блокаторов циклооксигеназы-2 так же, как и неселективные НПВП, могут вызывать нарушение функции почек [29]. У больных с ХСН следует избегать одновременной терапии ИАПФ и НПВП, а в случае необходимости такой комбинации должен проводиться тщательный мониторинг функции почек.

В недавно проведенном ретроспективном исследовании [30], включавшем 576 больных с ХСН, было показано, что одновременный прием ИАПФ и аспирина сопровождается увеличением риска повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки из стационара больных со снижением систолической функции ЛЖ, а также больных без ИБС. Для выработки более определенных рекомендаций в отношении безопасности одновременного приема ИАПФ и аспирина необходимо подтверждение этих данных в проспективном исследовании. В то же время, систематический анализ исследований применения ИАПФ и аспирина в ранние сроки после острого инфаркта миокарда, который включал данные 96 712 пациентов, показал высокую эффективность ИАПФ независимо от того, назначались они вместе с аспирином или нет [31].

У больных с застойной сердечной недостаточностью и развитием нарушения функции почек до принятия окончательного решения об отмене ИАПФ необходимо использовать несколько подходов. В тех случаях, когда снятие жестких ограничений в упот-

реблении поваренной соли или уменьшение диуретической терапии не приводит к улучшению функции почек, можно попробовать уменьшить дозу ИАПФ. Если терапию ИАПФ все-таки приходится прекратить, то после стабилизации функции почек можно с осторожностью возобновить ее на фоне тщательного мониторинга функции почек.

Для снижения риска ОПН, обусловленной терапией ИАПФ, необходимо с помощью тщательного обследования, включая лабораторное, выявлять больных с высоким риском ее развития. В принципе, тактика, применяемая у больных с высоким риском развития почечной недостаточности, сходна с таковой у больных с высоким риском развития гипотонии после приема первой дозы.

Хотя ИАПФ, как уже указывалось, применяют с целью уменьшения протеинурии у больных с заболеваниями почек различной этиологии, терапия ИАПФ может приводить к развитию протеинурии. В ранних исследованиях каптоприла применение высоких доз (>450 мг/сут) у больных с исходным заболеванием почек сопровождалось появлением протеинурии в 3,5% случаев, в то время как использование более низких доз ИАПФ сопровождалось развитием протеинурии в 0,6% случаев при лечении каптоприлом, 1,4% при лечении эналаприлом и 0,72% при лечении лизиноприлом [32]. Протеинурия, вызванная ИАПФ, обычно проходит самостоятельно, несмотря на продолжение терапии, поэтому при тщательном мониторинге больные могут продолжать прием ИАПФ, за исключением случаев развития нефротического синдрома. Если одновременно с протеинурией развивается азотемия, и особенно, если протеинурия достигает большой выраженности (>3 г/сут), ИАПФ необходимо отменить.

Описано 3 случая развития почечной глюкозурии, обусловленной терапией ИАПФ. В одном случае глюкозурия развилась у больного 42 лет с артериальной гипертонией на фоне приема эналаприла, в другом — у мальчика 7 лет с аортитом и артериальной гипертонией на фоне каптоприла и в третьем случае — у больного 29 лет с артериальной гипертонией после трансплантации почек на фоне лизиноприла. Глюкозурия развивалась в сроки от 2 до 16 нед. от начала терапии. Механизм развития глюкозурии на фоне терапии ИАПФ точно не установлен, но предполагается влияние ИАПФ на транспортные системы в проксимальных канальцах.

Гиперкалиемия

В результате снижения секреции альдостерона все ингибиторы ИАПФ предсказуемо повышают экскрецию натрия и воды с мочой и уменьшают потери калия. Развитие гиперкалиемии на фоне терапии ИАПФ может быть связано со снижением функции

почек. Концентрация калия в плазме имеет обратную корреляцию со СКФ. У больных, имеющих клиренс креатинина ниже 40 мл/мин, уровень калия в плазме обычно превышает 5,5 ммоль/л.

Хотя все ингибиторы ИАПФ могут вызывать небольшое (клинически незначимое) повышение концентрации калия в плазме за счет снижения уровня альдостерона, серьезная гиперкалиемия встречается редко. Выраженная гиперкалиемия может возникать в тех случаях, когда повышено поступление калия или уменьшена его экскреция. Наибольший риск развития гиперкалиемии имеется у больных с исходно нарушенной функцией почек. Гипоальдостеронизм также является фактором риска развития гиперкалиемии, связанной с терапией ИАПФ. Одновременная терапия препаратами калия, калий-сберегающими диуретиками или комбинациями диуретиков, в состав которых входят калий-сберегающие препараты, также в некоторых случаях может способствовать развитию гиперкалиемии.

Для уменьшения риска развития гиперкалиемии целесообразно до начала терапии ИАПФ исследовать функцию почек и уровень электролитов в плазме. При необходимости должна быть устранена гиповолемия. По возможности, в начале терапии ИАПФ препараты калия и калий-сберегающие диуретики лучше временно отменить. Во время лечения ИАПФ рекомендуются повторные исследования уровня электролитов в плазме, более частые при повышении дозы ИАПФ и применении лекарств, которые способствуют развитию гиперкалиемии, а также в случае нарушения функции почек.

Кашель

Отрывистый сухой кашель является наиболее частым побочным эффектом ИАПФ, требующем их отмены. Впервые развитие кашля на фоне ИАПФ было описано в 1985 г. при лечении каптоприлом. Частота развития кашля, обусловленного терапией ИАПФ, по данным литературы, колеблется от 0,7% до 44%.

В первых клинических исследованиях кашель вообще не расценивался как побочное действие ИАПФ, а в ранних работах частота выявления кашля на фоне терапии ИАПФ составляла всего 1-2%.

Кашель может развиваться на фоне лечения любым препаратом из группы ИАПФ. Данные о том, что некоторые препараты реже вызывают кашель, противоречивы. Существующее в настоящее время мнение о более высокой частоте кашля на фоне терапии каптоприлом и эналаприлом может быть обусловлено только тем, что эти препараты первыми появились на рынке и назначаются наиболее часто. Одни авторы выявили одинаковую частоту кашля при лечении каптоприлом или эналаприлом, в то время как другие установили, что частота кашля на фоне эналаприла

была почти в 2 раза выше по сравнению с каптоприлом.

Вероятность появления кашля на фоне ИАПФ не зависит от возраста, курения и гиперреактивности бронхов, но почти в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Данные ретроспективного анализа указывают на достоверные половые различия в частоте развития кашля на фоне ИАПФ, который возникает, в среднем, у 14,6% женщин и 6,0% мужчин. Считается, что такие различия можно объяснить более низким кашлевым порогом у женщин по сравнению с мужчинами.

Принадлежность к определенным расам (негроидной и желтой) является фактором риска развития кашля на фоне терапии ИАПФ. Так, исследование, проведенное в Гонконге у больных китайцев с сердечной недостаточностью, установило, что стойкий кашель развивается у 44% получавших ИАПФ (у 46% больных, получавших каптоприл, и у 41,8% больных, получавших эналаприл). При этом не установлено взаимосвязи между дозой ИАПФ и развитием кашля. Причина расовых различий в частоте появления кашля на фоне терапии ИАПФ точно не установлена. Обсуждаются расовые различия в фармакокинетике и фармакодинамике ИАПФ, а также чувствительности кашлевого рефлекса.

У больных с ХСН кашель развивается достоверно чаще, чем у пациентов с артериальной гипертензией, в 26% и 15% случаев, соответственно. Кашель, обусловленный ИАПФ, при ХСН обычно появляется раньше, чем при гипертензии.

Считается, что ни одна из гипотез о причинах развития кашля на фоне терапии ИАПФ не может адекватно объяснить природу этого побочного эффекта. Наиболее частым механизмом считают повышение на фоне ингибирования АПФ уровня брадикинина. Ингибирование АПФ в легких может приводить к накоплению брадикинина в верхних дыхательных путях, способствуя развитию кашля. Брадикинин стимулирует немиелинизированные афферентные чувствительные С волокна за счет воздействия на рецепторы J типа, участвующие в кашлевом рефлексе. Деградация субстанции Р — нейротрансмиттера для афферентных чувствительных нервов, и особенно С волокон — также осуществляется за счет АПФ. Следовательно ингибирование АПФ может сопровождаться усилением влияния этой субстанции. Синтез простагландина Е, вызываемый брадикинином и субстанцией Р, может оказывать бронхо-констрикторное действие.

Предполагается наличие генетической предрасположенности к развитию кашля на фоне терапии ИАПФ. Изучение полиморфизма гена АПФ выявило, что примерно 16% людей являются гомозиготными по длинному аллелю этого гена. Так что частота воз-

никновения кашля среди пациентов, получающих ИАПФ, примерно совпадает с частотой выявления гомозиготности по длинному аллелю гена АПФ. Пациенты, являющиеся гомозиготами по этому аллелю имеют более низкие концентрации АПФ. Меньшая концентрация АПФ может обуславливать более высокие уровни брадикинина, субстанции Р и простагландинов, что и приводит к развитию кашля.

Кашель, вызываемый ИАПФ, обычно характеризуется ощущением щекотания в задней стенке глотки. Кашель обычно сухой, отрывистый, длительный и пароксизмальный. Он может усиливаться в горизонтальном положении и быть настолько сильным, что вызывает охриплость, рвоту и недержание мочи в момент кашля. Кашель не сопровождается значимым изменением функции легких, признаками бронхиальной обструкции или гиперчувствительности. Появление кашля, вероятно, не зависит от дозы ИАПФ, и он может возникать при низких дозах. Тем не менее, в одном исследовании было отмечено, что снижение дозы ИАПФ приводит к уменьшению выраженности кашля. Кашель бывает настолько выраженным, что влияет на согласие больного продолжать лечение ИАПФ.

Время от начала лечения ИАПФ до развития кашля может составлять от 24 ч. до 1 года. Ретроспективный анализ случаев развития кашля на фоне ИАПФ выявил, что от начала терапии до первого сообщения о появлении кашля проходит в среднем 14,5 нед., а до установления взаимосвязи кашля с приемом ИАПФ – 24 нед.

Несмотря на то, что кашель признается побочным эффектом ИАПФ, которое скорее доставляет пациенту беспокойство, чем представляет какую-либо опасность, до 50% больных самостоятельно прекращают лечение при возникновении кашля. Доказано, что среди больных, у которых на фоне ИАПФ развивается кашель, качество жизни хуже, а уровень депрессивности выше по сравнению с пациентами, у которых кашель не возникал.

Доказательство взаимосвязи между приемом препарата и развитием кашля остается сложной проблемой. Обычно в медицинской документации кашель, обусловленный ИАПФ, рассматривается вначале как проявление другой патологии (инфекции, аллергии, обструктивных заболеваний легких, гастроэзофагального рефлюкса). Кроме того, в ряде случаев кашель действительно может быть обусловлен причинами, не связанными с действием ИАПФ (бронхиальная астма, пневмония, хронический бронхит, ларингит, инфекции верхних дыхательных путей, туберкулез легких, левожелудочковая недостаточность, рак легких, митральный стеноз, тромбоэмболия легочной артерии, курение).

Диагностическая трудность в идентификации кашля, обусловленного ИАПФ, связана также с тем,

что он чаще появляется ночью и иногда усиливается в горизонтальном положении. У больных с застойной сердечной недостаточностью эти явления иногда трудно отличить от проявлений пароксизмальной ночной одышки.

Так как кашель может возникать при приеме всех ИАПФ, замена одного ИАПФ на другой вряд ли окажет какое-либо действие. Однако есть несколько сообщений, в которых отмечается факт исчезновения кашля после замены одного ИАПФ на другой: квиннаприла на фозиноприл, а также каптоприла на эналаприл.

Для того, чтобы определить, вызван ли кашель приемом ИАПФ, рекомендуется отмена препарата на 4 дня. Хотя обычно кашель полностью проходит в течение 1-7 дней, иногда этот срок увеличивается до 2 нед. После возобновления терапии тем же или другим ИАПФ кашель может появиться вновь.

Нет однозначного ответа на вопрос о том, в каких случаях при развитии кашля следует отменять ИАПФ. Больные, получающие ИАПФ по поводу артериальной гипертонии, могут быть переведены на прием препаратов другого класса. У пациентов с сердечной недостаточностью и больных, перенесших инфаркт миокарда, ИАПФ остаются препаратами выбора. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, хотя и являются возможной альтернативой ИАПФ в этой ситуации, их преимущества перед ИАПФ у этой категории больных не доказаны. Таким образом, остается актуальным поиск путей к уменьшению кашля, обусловленного ИАПФ.

В нескольких небольших исследованиях изучали фармакологические подходы к уменьшению кашля, возникающего за счет терапии ИАПФ. Некоторые из исследуемых препаратов действуют на общие механизмы развития кашля, в то время как другие влияют на те патофизиологические механизмы, которые считаются специфическими для развития кашля, вызванного ИАПФ.

Противокашлевые препараты, назначаемые на срок 1-4 нед. давали лишь временный эффект. В принципе эти препараты считаются неэффективными для подавления кашля, обусловленного ИАПФ.

Хромогликат натрия наиболее изученный препарат для предупреждения кашля, обусловленного ИАПФ. Он является стабилизатором тучных клеток, обладает способностью подавлять высвобождение таких медиаторов воспаления, как гистамин, брадикинин и простагландины. Считается, что хромогликат снижает стимуляцию бронхиальных С нервных волокон и за счет этого уменьшает кашель, вызываемый ИАПФ.

В 2-х недельном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 10 больных с ХСН и кашлем, развившемся на фоне ИАПФ, изучали эффектив-

ность хромогликата в дозе 2 вдоха 4 раза в день. С целью провокации кашля и установления исходной кашлевой чувствительности использовали ингаляции капсаицина. У 9 из 10 пациентов применение хромогликата по сравнению с плацебо сопровождалось достоверным уменьшением кашля ($p < 0,01$), однако ни у одного пациента кашель не исчез полностью.

Баклофен — агонист γ -аминомасляной кислоты, назначается при мышечной спастичности. Баклофен подавляет высвобождение субстанции Р в легких. К дополнительным предполагаемым свойствам баклофена относят способность подавления центрального кашлевого рефлекса, что может определять его эффективность при кашле различного происхождения.

Эффективность баклофена при лечении кашля, возникшего на фоне терапии каптоприлом, эналаприлом или фозиноприлом изучалась в 4-х недельном проспективном открытом исследовании. Семь пациентов получали баклофен в дозе 5 мг 3 раза в день с 1-го по 7-й день исследования и в дозе 10 мг 3 раза в день — с 8-го по 28-й день. Уменьшение кашля отмечалось на 4-й день, а максимальный эффект — в среднем, на 11-й день. У 6 больных отмечалось полное исчезновение ночного кашля. У всех пациентов достигнутое уменьшение кашля сохранялось через 28-74 дня после отмены баклофена, а у одного пациента кашель полностью прекратился. Необходимо подтверждение этих результатов в плацебо-контролируемом исследовании.

Теофиллин, по имеющимся данным, помимо бронходилатирующего действия, обладает противовоспалительными свойствами, которые могут обуславливать уменьшение кашля, вызванного ИАПФ. Возможный механизм действия теофиллина связывают с подавлением субстанции Р в чувствительных нервных волокнах дыхательных путей.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 10 пациентов изучали влияние теофиллина в дозе 8,5 мг/кг один раз в день в течение 2-х нед. на кашлевую чувствительность к капсаицину. В период лечения теофиллином полное подавление кашля отмечено у 8 пациентов. Описано также, что терапия теофиллином в дозе 200 мг 2 раза в день при приеме внутрь сопровождалась полным прекращением кашля у 4 женщин, получавших каптоприл по поводу артериальной гипертензии.

Сулиндак — ингибитор циклооксигеназы, который может играть потенциальную роль в предотвращении кашля, обусловленного ИАПФ, за счет подавления синтеза простагландинов и снижения уровня брадикинина. Способность сулиндака подавлять кашель, обусловленный ИАПФ, была обнаружена при наблюдении за пятью пациентами, у которых кашель изменился на фоне приема сулиндака в дозе 100 мг 2 раза

в день. У четырех больных кашель прошел полностью, а у пятого кашель возобновлялся только за 2 ч. до приема очередной дозы сулиндака.

Эффективность сулиндака была подтверждена в небольшом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, включавшем 6 больных с артериальной гипертензией и кашлем, развившемся на фоне терапии эналаприлом или каптоприлом. Терапия сулиндаком в дозе 200 мг/сут проводилась в течение 1 нед. Прием сулиндака сопровождался статистически значимым уменьшением чувствительности кашлевого рефлекса к капсаицину и уменьшением кашля ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Учитывая нецелесообразность назначения НПВП у пациентов с ХСН или диабетической нефропатией из-за негативного влияния на функцию почек, данный подход к уменьшению кашля, по-видимому, нельзя считать приемлемым.

Препараты железа. Недавно было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, показавшее, что у больных с кашлем, индуцированным ИАПФ, прием 256 мг сульфата железа в течение 4-х нед. позволяет достоверно уменьшить выраженность кашля [34]. Среднее значение шкалы кашля достоверно снижалось в группе приема железа ($3,07 \pm 0,70$ до $1,69 \pm 1,10$; $p < 0,05$) и не изменялось в группе плацебо ($2,57 \pm 0,80$ до $2,35 \pm 1,22$; $p > 0,05$). У трех больных в группе железа отмечено полное прекращение кашля. В обеих группах не выявлено достоверного изменения лабораторных показателей, включая показатели периферической крови, уровень железа и ферритина плазмы. Возможным механизмом действия железа считают уменьшение синтеза NO за счет подавления активности фермента NO-синтазы в эпителиальных клетках бронхов.

Таким образом, все исследования эффективности медикаментозной терапии, направленной на уменьшение кашля, обусловленного ИАПФ, слишком малы для того, чтобы представить убедительные доказательства способности медикаментозных препаратов предотвращать развитие этого распространенного побочного эффекта ИАПФ.

Ангioneвротический отек

Ангioneвротический отек при приеме ИАПФ встречается с частотой 0,1-0,3 % и является потенциально угрожающим жизни побочным эффектом. Данное осложнение обычно проявляется локальным отеком губ, языка, слизистой ротовой полости, гортани, носа и других частей лица.

Механизм развития этого побочного эффекта ИАПФ связывают с действием брадикинина или одного из его метаболитов. Ангioneвротический отек может быть обусловлен продукцией простагланди-

нов, которые вызывают высвобождение гистамина. Таким образом, данное побочное действие является проявлением фармакологического действия ИАПФ, которое, возможно, становится избыточным у лиц с генетически повышенной чувствительностью.

Все ИАПФ могут вызывать это осложнение. Чаще оно развивается в начале терапии ИАПФ, но может появляться и при длительном лечении. При анализе 163 сообщений о развитии ангионевротического отека на фоне терапии ИАПФ у 21% больных он развивался в течение 24 ч. от начала лечения, а у 20% — через 6 мес. и более. В среднем же, развитие ангионевротического отека отмечалось через 3 нед. от начала терапии.

Ангионевротический отек был отмечен также и на фоне лечения ИАПФ с наиболее безопасным профилем — периндоприлом. Хотя частота его выявления при анализе данных 47 351 больного с артериальной гипертонией, участвовавших в постмаркетинговом исследовании, была невысокой и составляла всего 0,006%, при лечении 320 пациентов с ХСН она достигала 0,3%. Существуют данные о большей предрасположенности лиц негроидной расы к развитию ангионевротического отека [35], что согласуется с данными о существовании расовых различий и в частоте возникновения других побочных эффектов ИАПФ [36].

Обычно данное осложнение проявляется умеренной симптоматикой, которая проходит в течение нескольких дней после прекращения терапии ИАПФ. Однако в редких случаях ангионевротический отек может проявляться такими выраженными симптомами, как респираторный дистресс, вызванный ларингоспазмом, отеком гортани и обструкцией воздухоносных путей и приводить к летальному исходу. Причем, даже при развитии выраженного ангионевротического отека, обусловленного терапией ИАПФ, требующего лечения в условиях отделения интенсивной терапии, в большинстве случаев взаимосвязь отека с терапией ИАПФ не распознается, особенно, когда ангионевротический отек развивается в отдаленный период от начала терапии ИАПФ. Некоторые авторы указывают на то, что истинная частота ангионевротического отека, обусловленного терапией ИАПФ, выше, чем это принято считать. Так, при анализе 4970 случаев обращения к аллергологу ангионевротический отек был диагностирован в 122 случаях и в 10 из них он был обусловлен терапией ИАПФ, то есть, в 8,2% случаев ангионевротического отека его причиной оказалась терапия ИАПФ.

К редкой локализации ангионевротического отека относят тонкий кишечник. Ангионевротический отек кишечника может развиваться как в сочетании с отеком лица и ротовой полости, так и в виде изолированного висцерального ангионевротического отека [37].

Chase M.P. et al. [38] описывают два эпизода этого осложнения у 72-летней женщины, которые проявлялись жалобами на боли в животе, рвоту и диарею. Компьютерная томография во время обоих эпизодов выявляла отек стенки тонкого кишечника. Анализ анамнестических данных показал, что за 1 мес. до первого эпизода больная начала лечение лизиноприлом, доза которого увеличивалась за 24 ч. до каждого эпизода ангионевротического отека. После отмены ИАПФ эпизоды ангионевротического отека не повторялись в течение 1 года наблюдения.

Больные, у которых на фоне терапии ИАПФ отмечались проявления ангионевротического отека любой выраженности (включая и легкие симптомы), не должны в дальнейшем получать терапию ИАПФ. Больные с указанием на идиопатический ангионевротический отек в анамнезе могут иметь повышенный риск развития этого осложнения при приеме ИАПФ.

Кожные сыпи

Высокая частота развития кожной сыпи была выявлена в начальных исследованиях каптоприла. При этом считалось, что она связана с наличием сульфгидрильной группы в составе молекулы каптоприла. Однако оказалось, что высокая частота сыпи в этих исследованиях была, скорее всего, обусловлена большой дозой каптоприла (600-1200 мг/сут). Последующие исследования, в которых применялись меньшие дозы (<150 мг/сут), выявляли меньшую частоту сыпи.

Сыпь появляется у 1-5% больных, получающих ИАПФ по поводу артериальной гипертонии. Кожная сыпь, обусловленная терапией ИАПФ, в большинстве случаев представляет собой зудящую макулопапулезную сыпь, локализирующуюся на руках и верхней части туловища. Сыпь обычно развивается в течение первых 4-х нед. от начала терапии (наиболее часто — в течение первых нескольких дней). Сыпь чаще бывает преходящей, сохраняющейся только несколько часов или дней, поэтому ее появление не всегда требует отмены ИАПФ.

Развитие сыпи связывают с ингибирующим влиянием ИАПФ на кининазу II (фермент, идентичный АПФ). Ингибирование активности кининазы II приводит к потенцированию активности кининов в коже и развитию опосредуемых гистамином воспалительных реакций. Развитие сыпей, в основе которых лежит этот механизм, можно ожидать при лечении всеми ИАПФ. Однако сообщения об отсутствии перекрестной реактивности между каптоприлом и эналаприлом в отношении кожной сыпи могут указывать на существование нескольких механизмов этого побочного действия. Таким образом, если сыпь появляется на фоне приема какого-либо ИАПФ, то, вероятно, целесообразно попытаться использовать другой препарат этой группы.

Дисгевзия и “синдром обожженного языка”

Ингибиторы АПФ иногда вызывают нарушения вкусовой чувствительности (дисгевзию). Этот эффект по-разному описывается больными как потеря вкуса, появление металлического привкуса, появление сладкого привкуса или извращение вкуса. Частота развития нарушений вкусовой чувствительности при приеме каптоприла в дозах меньше 150 мг/сут составляет от 0,1% до 3%, а при дозах больше 150 мг/сут увеличивается до 7,3%. Ранее дисгевзия чаще описывалась при лечении каптоприлом по сравнению с другими ИАПФ. Хотя нарушения вкусовой чувствительности связывают с наличием сульфгидрильной группы, содержащейся в молекуле каптоприла, эти нарушения встречаются на фоне терапии эналаприлом и лизиноприлом, которые не содержат этой группы. Это позволяет предположить, что данное побочное действие может быть общим для всех ИАПФ.

Нарушения вкуса часто являются обратимыми и проходят самостоятельно (во многих случаях они существуют только в течение 2–3 мес., несмотря на продолжение терапии). Тем не менее, дисгевзия негативно влияет на качество жизни больных, уменьшает приверженность к лечению и даже может сопровождаться снижением массы тела.

Предрасполагающим к нарушению вкусовой чувствительности фактором является дефицит цинка, возникающий при циррозе и других хронических заболеваниях печени, но терапия цинком может не оказывать влияния на нарушения вкусовой чувствительности, вызванной ИАПФ. Описан случай устранения неприятного сладковатого привкуса во рту, обусловленного терапией каптоприлом, после назначения внутрь селенция метионина.

“Синдром обожженного языка” проявляется ощущениями жжения в языке, горле, губах и/или небе, которые сходны с таковыми при ожоге горячими напитками или острыми блюдами. “Синдром обожженного языка” является редким осложнением терапии ИАПФ и отличается от афтозного стоматита и язв языка, которые также описывают как осложнения терапии ИАПФ. Развитие “синдрома обожженного языка” отмечено при лечении каптоприлом, эналаприлом и лизиноприлом, но, вероятно, он может появляться на фоне терапии всеми ИАПФ. Данное осложнение не связано с нарушениями вкусовой чувствительности, обусловленными ИАПФ, а механизм его развития не установлен.

Гематологические эффекты

Ингибиторы АПФ обычно вызывают небольшое снижение уровня гемоглобина и гематокрита, которое для большинства больных не имеет клинического значения. Описаны случаи развития апластической анемии на фоне терапии каптоприлом. Сообщалось

также о развитии апластической анемии у двух больных при лечении лизиноприлом в дозе 5 мг в сутки; причем в обоих случаях больные были пожилого и старческого возраста (64 и 79 лет). Развитие апластической анемии в одном случае отмечено через 6 мес. от начала лечения лизиноприлом, а в другом — через 15 дней. После трансплантации почек анемия, обусловленная приемом ИАПФ, вероятнее всего, развивается вследствие снижения уровня эритропоэтина.

Нейтропения и агранулоцитоз являются относительно редкими побочными эффектами терапии ИАПФ. При использовании высоких доз каптоприла (150 мг в день или более) и у тяжелых больных частота развития нейтропии возрастает. Так, у больных с нормальным уровнем креатинина плазмы и отсутствием диффузных заболеваний соединительной ткани частота развития нейтропии на фоне терапии каптоприлом составляла 0,02%, а у больных с системной красной волчанкой или склеродермией при повышении уровня креатинина >177 мкмоль/л она увеличивалась до 7,2%. Другие аутоиммунные заболевания также повышают риск развития нейтропии, обусловленной ИАПФ. Вероятно, это связано с возможностью ИАПФ индуцировать образование антинуклеарных антител. Нейтропения, имеющая вероятный аутоиммунный генез, развивается примерно у 7% больных аутоиммунными заболеваниями, получающих каптоприл. Кроме того, риск нейтропии возрастает при одновременном назначении цитостатиков и каптоприла. Отмечено также, что значительное увеличение риска развития гранулоцитопении возникает при одновременном назначении интерферона и ИАПФ [39].

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность — редкое, но серьезное побочное действие терапии ИАПФ. Гепатотоксичность отмечена при лечении каптоприлом, эналаприлом и лизиноприлом. Перекрестное действие препаратов ИАПФ в отношении гепатотоксичности означает возможность ее развития на фоне терапии всеми препаратами ИАПФ.

Из 17 больных, у которых описано развитие гепатотоксичности, 14 получали ИАПФ по поводу артериальной гипертензии и 3 — по поводу застойной сердечной недостаточности. Почечная недостаточность отмечалась у 5 из этих больных, 4 из них нуждались в проведении гемодиализа. Желтуха была наиболее частым клиническим проявлением гепатотоксичности, обусловленной терапией ИАПФ. В некоторых случаях желтуха развивалась через некоторое время после выявления бессимптомного повышения уровня щелочной фосфатазы или трансаминаз. При анализе лабораторных показателей, в 13 случаях отмечались признаки холестатического по-

ражения и ни в одном не отмечено чисто гепатоцеллюлярного поражения. У всех пациентов было произведено морфологическое исследование печени. При этом в 8 случаях отмечены признаки холестатического поражения, в 2 — смешанного поражения, в 2 — признаки некроза гепатоцитов и в 1 случае — признаки гепатоцеллюлярного повреждения. В большинстве случаев после отмены ИАПФ происходила нормализация уровня печеночных ферментов в сроки от 2 нед. до 9 мес. после прекращения терапии.

Механизм развития гепатотоксичности на фоне терапии ИАПФ не ясен. Предполагаемые механизмы гепатотоксичности: воздействие сульфгидрильной группы каптоприла и реакции гиперчувствительности. Помимо этого, подавление за счет ИАПФ активности кининазы II приводит к увеличению содержания брадикинина. Увеличение содержания брадикинина может увеличивать трансформацию арахидоновой кислоты в простагландины. Простагландины и лейкотриены, являющиеся продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, играют важную роль в функционировании гепатобилиарной системы. И, хотя простагландины обычно оказывают защитное действие на гепатобилиарную систему, избирательное повышение синтеза отдельных простагландинов может вызывать опосредуемый через ИАПФ холестаз. В частности, установлено, что простагландин A1 снижает скорость потока желчи у собак, а 16,16-диметил-простагландин E2 — у людей. Лейкотриены обладают более определенным гепатотоксическим действием. О гиперчувствительности как механизме развития гепатотоксичности на фоне терапии ИАПФ говорят данные биопсии печени, выявляющей в большинстве случаев холестатическое поражение, характерное для реакций такого типа.

Негативное влияние на плод

Негативное влияние на плод определяет противопоказание к назначению ИАПФ во время беременности. Каптоприл и эналаприл легко проникают через плаценту и приводят к возникновению осложнений у плода и новорожденного. Побочные эффекты на плод возникают при приеме всех ИАПФ. Возможным механизмом отрицательного влияния на плод является снижение плацентарного кровотока за счет вазоконстрикторного действия брадикинина на сосуды плаценты.

Исследования на животных показали, что ИАПФ не обладают тератогенным эффектом на ранних стадиях беременности во время фазы органогенеза, но опасны на поздних стадиях беременности (во время периода развития плода). Эти эффекты могут быть обусловлены выраженной артериальной гипотонией у плода во время второго и третьего триместра беременности. Терапия ИАПФ во время беременности приводила к недостатку объема амниотической жидкости (олигогидрамниону), почечной недостаточности плода и новорожденного, смерти плода и новорожденного, к неонатальной анемии, гипоплазии легких. С терапией ИАПФ во время беременности связывали пороки развития затылочной части черепа, но на этот счет нет однозначного мнения.

Женщины репродуктивного возраста, получающие терапию ИАПФ, должны использовать эффективные контрацептивные средства. Если женщины детородного возраста с артериальной гипертонией принимают ИАПФ, то следует помнить о необходимости в случае беременности перевода больной на прием антигипертензивного препарата из другой группы.

При наступлении незапланированной беременности у женщин, получающих ИАПФ, тактика зависит от срока беременности. Так, существуют данные о том, что экспозиция ИАПФ в ранние сроки беременности сопровождается небольшим риском негативного воздействия на плод, и в этих случаях прерывание беременности необязательно. Однако полная безопасность в отношении плода даже при приеме ИАПФ в первый триместр беременности не гарантируется. Во всех случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Заключение

Таким образом, спектр побочных действий ИАПФ достаточно широк. Учитывая, что во многих клинических ситуациях альтернативы ИАПФ в настоящее время нет, необходимо более тщательно подходить к анализу побочных эффектов этих препаратов, чтобы обеспечить безопасность терапии и своевременно принимать меры для устранения или уменьшения выраженности побочных эффектов [40]. Более тщательный мониторинг терапии ИАПФ, вероятно, позволит улучшить клиническую эффективность лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях практического здравоохранения.

Литература

- Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors// *Circulation*. 1998;97:1411-1420.
- Zusman RM. Effects of converting-enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and arachidonic acid-prostaglandin systems: correlation of chemical structure and biologic activity// *Am. J. Kidney. Dis.* 1987;10(Suppl 1):13-23.
- Mira ML, Silva MM, Manso CF. The scavenging of oxygen free radicals by angiotensin converting enzyme inhibitors: the importance of the sulphydryl group in the chemical structure of the compounds//*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994;723:439-441.
- Ferner RE. Adverse effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors//*Adv. Drug. React. Bull.* 1990;141:528-531.
- Warner NJ, Rush JE. Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors//*Drugs*. 1988;35 (Suppl.5):89-97.
- Oster J.R., Materson B.J. Renal and electrolyte complications of congestive heart failure and effects of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors//*Arch. Intern. Med.* 1992;152:704-710.
- Reid JL, MacFadyen RJ, Squire IB, Lees KR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: blood pressure changes after the first dose// *Am. Heart. J.* 1993;126:794-797.
- Webster J. Angiotensin converting enzyme inhibitors in the clinic: first dose hypotension//*J. Hypertens.* 1994;5:S27-S30.
- Yajnik VH, Vatsraj DJ, Acharya HK. et. al. Ramipril vs captopril in mild to moderate hypertension// *J. Assoc. Physicians. India* 1994;42(2):120-123.
- Parish R.C., Miller L.J. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf.* 1992;7:14-31
- DiBianco R. ACE inhibitors in the treatment of heart failure//*Clin. Cardiol.* 1990;13:VII-32-VII-38.
- ACE inhibitor first dose effect (editorial) // *Med. J. Aust* 1993;158:208.
- Navookarasu NT, Rahman AR, Abdullah I. First-dose response to angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive cardiac failure: a Malaysian experience//*Int. J. Clin. Pract.* 1999;53:25-30.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction//*Lancet*. 1995;345:669-685.
- Desachy A, Normand S, Francois B. et. al. Refractory shock after converting enzyme inhibitor administration. Usefulness of angiotensin II//*Presse. Med.* 2000;29(13):696-698.
- Routledge HC, Townend JN. ACE inhibition in aortic stenosis: dangerous medicine or golden opportunity? //*Hum. Hypertens* .2001;15(10):659-667.
- Martinez Sanchez C, Henne O, Arceo A. et. al. Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis//*Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1996;66(4):322-330.
- Weinberg EO, Schoen FJ, George D. et. al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis//*Circulation*. 1994;90(3):1410-1422.
- Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF. et. al. Intracardiac angiotensin-converting-enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis//*Circulation*. 1994;90(6):2761-2771.
- Wynckel A, Ebikili B, Melin J-P. et. al. Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors// *Am. J. Hypertens.* 1998;11(9):1080-1086.
- Dzau VJ. Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiac failure// *Am. J. Kidney. Dis.* 1987;10:74-80.
- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function//*Kidney. Int.* 1997;51:793-797.
- Dietz R, Nagel F, Osterziel KJ. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and renal function in heart failure// *Am. J. Cardiol.* 1992;70:119C-125C.
- Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM. et. al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)//*Am. Heart. J.* 1999;138(5 Pt 1):849-855.
- Flather MD, Yusuf S, Kober L. et. al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or leftventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients// *Lancet*. 2000; 355(9215):1575-1581.
- Mason NA. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and renal function// *Ann. Pharmacother.* 1990;24(5):496-505.
- Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ. et. al. Pharmacokinetics of fos-inopril in patients with various degrees of renal function//*Clin. Pharmacol. Ther.* 1991;49(4):457-467.
- Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A, Nouriel H, Paz R, Sclarovsky S, O'Grady P, Yee KF, Liao WC, Mangold B. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency//*Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000;49(1):23-31.
- Breyer MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney// *Curr. Opin. Crit. Care.* 2001;7(6):393-400.
- Harjai KJ, Nunez E, Turgut T, Newman J. Effect of combined aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy versus angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy alone on re-admission rates in heart failure//*Am. J. Cardiol.* 2001;87(4):483-487.
- Latini R, Tognoni G, Maggioni AP. et. al. Clinical effects of early angiotensin-converting-enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group//*J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35(7):1801-1807.
- Armayer G.M., Lopez L.M. Lisinopril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor// *Drug. In-tell. Clin. Pharm.* 1988;22:365-372
- Persson CGA, Draco AB. Xanthines as airway antiinflammatory drugs// *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1988;81:615-616.
- Lee SC, Park SW, Kim DK. et. al. Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors // *Hypertension*. 2001;38(2):166-170.
- Brown NJ, Nadeau JH. Does race predispose to angiotensin-associated angioneurotic edema? (letter)//*Ann. Intern. Med.* 1993;119:1224.
- Chan WK, Chan TY, Luk WK. et. al. A high incidence of cough in Chinese subjects treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors//*Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993;44:299-300.
- Smoger SH, Sayed MA. Simultaneous mucosal and small bowel angioedema due to captopril// *South. Med. J.* 1998;91(11):1060-1063.
- Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ. et. al. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting-enzyme inhibitor// *J. Clin. Gastroenterol* 2000;31(3):254-257.
- Casato M, Pucillo LP, Leoni M. et. al. Granulocytopenia after combined therapy with interferon and angiotensin-converting-enzyme inhibitors: evidence for a synergistic hematologic toxicity//*Am. J. Med.* 1995;99(4):386-391.
- Bart BA, Ertl G, Held P. et. al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the

Поступила 4/04-2005

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА; КОРРЕКЦИЯ ГЕМОСТАЗА АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Аркадьева Г.В.¹, Радзевич А.Э.²

Московский государственный медико-стоматологический университет², 52 КДЦ Минобороны России¹, Москва

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении пороков сердца, данная проблема сохраняет актуальность и в наши дни. Ревматические пороки остаются одной из главных причин инвалидности и летальных исходов больных трудоспособного возраста в большинстве стран. По данным ВОЗ, ревматизмом во всем мире страдает 1,41% населения, его распространенность составляет 5-10 человек на 1000 населения [10]. Выживаемость больных в течение 10 лет при неоперированных многоклапанных пороках составляет 8-15%, в то же время эти показатели после протезирования одного клапана составляют 80%, после двух клапанов — до 50-60% [3,11]. Приобретенные пороки сердца часто сочетаются со сложными нарушениями ритма, что не только ухудшает качество жизни больных, но и значительно осложняет естественное течение порока, приводит к быстрой декомпенсации кровообращения и является в интра- и послеоперационном периоде фактором риска (ФР), увеличивающим летальность.

Хирургическая коррекция, включая протезирование клапанов, является эффективным способом лечения пороков сердца, позволяющим значительно увеличить продолжительность жизни больных. Количество пациентов с имплантированными искусственными клапанами сердца (ИКС) постоянно увеличивается. Достижения медицинской науки расширяют возможности оперативного лечения за счет хирургической техники, анестезиологического и реанимационного пособия, разработки новых моделей клапанных протезов, позволяют спасти и вернуть к активной жизни больных людей, влияя на течение и исход заболевания.

Раннее направление больных с ревматическими пороками сердца на хирургическое лечение, в том числе — на протезирование клапанов в стадии компенсаторной гипертрофии миокарда еще до развития застойной сердечной недостаточности и появления мерцательной аритмии, своевременное выполнение операции способствует не только значительному снижению летальности в непосредственном и отдаленном периоде после хирургического вмешательства, но и более высокому уровню качества жизни пациентов.

Качество жизни пациентов зависит от возраста, пола, вида протезированного клапана, функциональных классов (ФК по NYHA) и стадии недостаточности кровообращения, уровня АД, сердечного ритма и

размеров левого предсердия (ЛП).

Операция по поводу протезирования клапанов сердца, как единственное средство оказания эффективной помощи, улучшает функциональное состояние больного. Однако социально-трудовая активность больных в послеоперационном периоде значительно снижается, количество неработающих пациентов возрастает. Хирургическое вмешательство всегда, являясь психическим и физическим стрессом, может приводить к срыву компенсаторных механизмов, возникновению иммунодефицитных состояний, торможению адаптационных реакций, развитию стрессорных повреждений внутренних органов. При развитии стресса, наряду с количественными изменениями субпопуляций лимфоцитов, происходят изменения функциональной и метаболической активности клеток крови, в том числе — изменение активности ферментов, отвечающих за энергетические и пластические функции клеток иммунной системы, что в итоге приводит к развитию послеоперационных осложнений. Так, при хемолюминесцентном анализе выявлено, что снижение скорости продукции активных форм кислорода и удлинение лаг-периода коррелирует с тяжестью состояния и развитием послеоперационных осложнений, что отражает истощение адаптационных резервов организма и может служить одним из критериев прогноза послеоперационных осложнений. Системное ревматическое заболевание, протекающее не только с поражением микрососудистого русла, но и с обширными гемодинамическими нарушениями (в том числе, и в сосудистой системе головного мозга) приводит в итоге к развитию энцефалопатии смешанного функционально-органического генеза, наиболее явным проявлением которого считают изменение познавательных процессов: после операции 64% больных отмечают «слышимость» протеза, из них 19,2% испытывают чувство страха, 17,1% — нарушение сна и 15,4% — дискомфорт [5].

Гемодинамика и клиническое состояние больных с ИКС.

Протезирование клапанов сердца оказывает положительное влияние на выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, способствует обратному развитию электрокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), уменьшению конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, левого и правого предсердий, снижению систолического давления в

легочной артерии и нормализации фракции выброса (ФВ). Большинство пациентов после протезирования клапанов сердца относятся к I и II ФК. Основные изменения архитектоники ЛЖ происходят в послеоперационном периоде, достигая максимальной выраженности в группах с преобладающей недостаточностью на уровне клапанов.

Предикторами неблагоприятного течения заболевания и низкого уровня качества жизни больных являются: женский пол, выполнение операций в возрасте 40 лет, митральное и двуклапанное митрально-аортальное протезирование, IIБ-III стадии и III – IV ФК сердечной недостаточности до операции, наличие артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, увеличение полости левого предсердия (ЛП).

Митральные пороки наиболее часто встречаются среди приобретенных заболеваний сердца и составляют 50-70% всех клапанных его поражений [22]. У больных с митральным пороком сердца до операции имеется значительное увеличение ЛП ($6,11 \pm 0,29$ см); 42,7% пациентов имеют синусовый ритм, 5,8% – пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (ФП), 43,9% – постоянную форму ФП, брадисистolicкую форму ФП – 7,6% [10].

Клиническая картина сердечной недостаточности после протезирования митрального клапана (ПМК) зависит именно от размера ЛП. У большинства больных после операции уменьшается одышка, отсутствуют боли в области сердца, головокружение, отмечается повышение толерантности к физической нагрузке; у части больных – остаются различной выраженности одышка и застойные явления. У 67% больных наблюдается синусовый ритм (против 49,7% до операции). Синусовый ритм восстанавливается у 17,3% больных, если не наблюдается после протезирования положительной динамики размеров ЛП, эти показатели становятся еще ниже (3,9%, $p < 0,05$). У больных, которым наряду с ПМК имплантирован постоянный электрокардиостимулятор, сохраняется постоянная форма ФП на фоне ЭКС. После ПМК наблюдается достоверно положительная динамика размера ЛП, тем не менее, переднезадний размер ЛП намного превышает нормальные величины. В ранние сроки после операции отмечается уменьшение полостей сердца. Фракция выброса ЛЖ существенно не меняется ($57,9 \pm 0,34\%$). Регургитация отсутствует у 67% больных, в остальных случаях 0-I ст, близкая к физиологической. Амплитуда запирающего элемента – $11,2 \pm 1,5$ мм.

У пациентов, оперированных по поводу митральной недостаточности, размер ЛП составляет $5,79 \pm 0,27$ см. Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ уменьшается с $6,01 \pm 0,4$ до $5,5 \pm 0,3$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – с $183,1 \pm 28,3$ до $144,6 \pm 33,7$ см, ударный объем (УО) – с

$115,1 \pm 21,3$ до $81,2 \pm 18,5$ мл.

При митральном стенозе после ПМК отмечается уменьшение размеров ЛП, правых отделов сердца, уменьшается давление в легочной артерии. КСР ЛЖ увеличивается с $3,1 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 0,6$ см, размер ЛП уменьшается с $6,1 \pm 0,7$ до $5,5 \pm 0,7$ см ($p < 0,05$). Традиционно, сниженная фракция изгнания (ниже 50%, средняя ФИ – $39,9 \pm 0,81$) при КДР ЛЖ – $5,4 \pm 1,05$ см, относится к неблагоприятным факторам [4].

У больных с сочетанной патологией МК (митральный стеноз + недостаточность) размер правого предсердия (ПП) после операции уменьшается с $5,3 \pm 0,4$ до $4,3 \pm 0,9$ см.

У больных митральными пороками и легочной гипертензией (ЛГ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в ранние сроки после протезирования оценивается состояние правых отделов сердца. В зависимости от степени ЛГ, у больных митральным стенозом (МС) имеется – I ст ЛГ (давление в л.а. – 30-50 мм рт.ст.), II ст ЛГ (давление в л.а. – 50-70 мм рт.ст.), III ст ЛГ (давление в л.а. > 70 мм рт.ст.). Давление в легочной артерии у больных с митральной недостаточностью (МН) не превышает 50 мм рт.ст. При МС с ЛГ в ранние сроки после операции наблюдается уменьшение полостей правого предсердия и желудочка, тенденция к изменению давления в легочной артерии и улучшение сократимости правого желудочка; при ЛГ (давление в л.а. > 70 мм рт.ст.) – уменьшение у 75% больных. Снижение ФВ у больных с изолированным МС и недилатированной полостью ЛЖ отражает пониженную преднагрузку, не является предиктором повышенного операционного риска и плохих отдаленных результатов [22]. При ЭхоКГ исследовании наряду со снижением трансмитрального градиента и сокращением полости ЛП, отмечается повышение ФВ ЛЖ до $50,8 \pm 1,7\%$.

После протезирования аортального клапана (ПАК) полость левого желудочка практически нормализуется, размеры ЛП и ФВ левого желудочка становятся значительно ближе к нормальной величине. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) часто остается увеличенным в течение длительного времени, его снижение происходит умеренно. Масса миокарда снижается преимущественно за счет уменьшения полости ЛЖ с незначительным снижением толщины стенок. У больных с аортальным пороком и при его сочетании с другими пороками до операции значительно увеличен КДР и толщина стенок ЛЖ.

У пациентов сохраняется синусовый ритм. Прогностическим критерием риска развития ФП ($p < 0,05$) после ПАК являются: пожилой возраст, пароксизм ФП в анамнезе, наличие поздних потенциалов предсердий. Снижение скорости кровотока в ушке ЛП является показателем выраженности дисфункции ЛЖ.

Изменения предсердного комплекса при пороках аортального клапана, как правило, связывают с хроническим воздействием гипертрофии и дилатации ЛЖ на ЛП, чему способствует появление митральной недостаточности, ведущей к понижению диастолической податливости.

При анализе данных ЭхоКГ необходимо отметить общую положительную тенденцию во всех гемодинамических подгруппах: аортальный стеноз (АС), аортальная недостаточность (АН), сочетанная патология (АС+АН). Регургитация отсутствует у 72% пациентов. После ПАК по поводу АС ИММЛЖ снижается умеренно, через 5 лет ТМЖП — $1,01 \pm 0,04$ см и ТЗСЛЖ — $1,31 \pm 0,06$ см, $p < 0,05$; отмечается увеличение КДР ЛЖ — с $5,2 \pm 0,9$ до $5,4 \pm 0,1$ см, КДО ЛЖ — с $129 \pm 26,9$ до $138 \pm 17,8$ мл, ФВ — с $62,7 \pm 6,4\%$ до $65,1 \pm 5,7\%$.

У больных с АН и увеличенным ЛЖ масса миокарда снижается преимущественно за счет полости ЛЖ (КДР ЛЖ уменьшается с $6,7 \pm 0,2$ до $5,9 \pm 0,23$ см, КСР ЛЖ — с $4,2 \pm 0,3$ до $3,8 \pm 0,9$ см, ИММЛЖ — с $262,9 \pm 75,6$ до $253,8 \pm 131,9$ г/м²). ФВ возрастает до $64,8 \pm 6,9$ ($p = 0,10$) с незначительным снижением толщины стенок ЛЖ и остается увеличенной в отдаленном послеоперационном периоде (ТМЖП — $1,24 \pm 0,01$ см, ТЗСЛЖ — $1,32 \pm 0,3$ см, $p < 0,05$).

У больных с митрально-аортальным пороком сердца превалируют симптомы аортального порока, предоперационные размеры ЛП составляют $5,24 \pm 0,17$ см. В послеоперационном периоде наблюдается положительная динамика ЭхоКГ показателей: отмечается уменьшение размера и полости ЛЖ — КДР ЛЖ с $5,89 \pm 1,2$ до $5,37 \pm 0,69$ см, КСР ЛЖ — $3,6 \pm 1,01$ — $3,2 \pm 0,7$ см, КДО ЛЖ — $199,7 \pm 196,5$ — $121,0 \pm 17,9$ мл, КСО ЛЖ — $67,9 \pm 48,6$ — $36,1 \pm 5,7$ мл; УО — $132,3 \pm 54,1$ — $74,5 \pm 22,7$ мл, уменьшение размеров ЛП — с $6,7 \pm 0,9$ до $5,4 \pm 0,67$ см и ПП — с $5,3 \pm 1,1$ до $4,91 \pm 1,01$ см.

Таким образом, процессы изменения архитектуры ЛЖ наиболее выражены в ближайшем послеоперационном периоде. Средние величины практически всех гемодинамических показателей у больных с ПМК существенно не меняются в отдаленном периоде, у больных с ПАК наблюдается дальнейшая положительная динамика: уменьшение полости ЛЖ, УО, снижение гипертрофии ЛЖ, повышение ФВ. При коррекции митрально-аортальных пороков значимых изменений не наблюдается, за исключением ТМЖП (после операции — $1,3 \pm 0,23$, в отдаленном периоде — $1,16 \pm 0,21$, $p = 0,08$) и эффективной площади митрального отверстия ($3,0 \pm 0,32$ — $2,84 \pm 0,25$, $p = 0,07$).

При протезировании трикуспидального клапана (ПТК) в большинстве случаев (71,3%) операции сочетаются с коррекцией других клапанных патологий. Госпитальная летальность составляет 5,3% (не

связана с типом протеза). Свобода от тромбозов механических протезов составляет 85,7%, от дегенерации биопротезов — 94,6% [21].

ФП, по данным различных авторов, возникает у 10-40% больных в разные сроки после операции на сердце. Наличие у больных ФП резко повышает вероятность развития тромбоэмболии, сердечной недостаточности (СН) и летального исхода. Стеноз МК в сочетании с мерцательной аритмией является клиническим условием риска для системных тромбоэмболий [17,22].

Интенсивное развитие диагностических методов позволяет прогнозировать возникновение пароксизмов ФП: электрокардиография (ЭКГ) — оценить длительность и дисперсию Р волны, ЭКГ ВР (вариабельность ритма) — поздние потенциалы предсердий, трансэзофагеальная эхокардиография — скорость кровотока в ушке ЛП, площадь поверхности ушка ЛП.

Применение двустворчатых протезов «МедИнж» при коррекции одно- и двухклапанной патологии связано с минимальным риском специфических осложнений [8]. При использовании механических протезов основным осложнением является тромбоз протеза. В среднеотдаленные сроки после биопротезации отмечена низкая частота специфических осложнений. Специфические клапаноусловленные осложнения встречаются относительно редко: массивные кровотечения (9,1%), тромбоэмболии в сосуды головного мозга (11,4%), параклапанные фистулы (4,5%), тромбоз протеза (2,3%), реоперации (3,4%) [21,27].

Послеоперационные осложнения [11]

Таблица 1

Осложнения раннего послеоперационного периода	Осложнения отдаленного послеоперационного периода
Сердечная недостаточность 8,6%	Тромбоэмболии 11,0%
Пневмоторакс 5,7%	Кровотечения 10,9%
Экссудативный перикардит 2,9%	Фистулы 4,3%
Гемоторакс 2,5%	Нарушения ритма 3,3%
Эрозивные кровотечения ЖКТ 3,0%	Полная АВ-блокада 2,2%
ОНМК 2,7%	

Биопротезы являются протезом выбора, они оправдывают себя в трикуспидальной позиции и гемодинамическими и клиническими характеристиками.

Влияние сопутствующей патологии на течение и исходы послеоперационного периода у больных старше 60 лет.

В связи с ростом продолжительности и общим прогрессом медицинской науки, растет число пациентов старше 60 лет, нуждающихся в проведении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Изучение особенностей пожилого организма и его реакций на стрессовые воздействия является необходимым.

Причины поражения клапанов: ревматический процесс — 72,3%, инфекционный эндокардит (ИЭ) — 27,7%. У больных старше 60 лет с приобретенными пороками сердца часто имеются хронические заболевания других органов. Все это приводит к утяжелению послеоперационного периода, развитию полиорганной недостаточности и более высокой летальности больных в данной возрастной группе. Сопутствующая патология — фактор риска при коррекции приобретенных пороков сердца: ИБС — 35%, АГ — 30%, патология почек — 27,5%, ЖКТ — 7,5%, патология бронхолегочной системы — 10%, эндокринная патология — 5% [6]. Такие пациенты имеют определенные патофизиологические особенности, приводящие к снижению резервов сердечно-сосудистой системы, что, в сочетании с имеющейся сопутствующей патологией, значительно повышает риск осложнений в послеоперационном периоде.

Особенностями диагностической тактики до операции являются: проведение коронарографии всем больным; тщательная оценка неврологического статуса с использованием транскраниальной сосудистой доплерографии головного мозга; оценка функции внешнего дыхания; оценка иммунного статуса с индивидуальным подбором терапии. В послеоперационном периоде наблюдается: полиорганная недостаточность — 33%, почечная недостаточность — 30%, печеночная недостаточность — 10%, кровотечения — 17,5%, СН — 7,5% [6]. Причинами летальных исходов являются — полиорганная недостаточность, кровотечения различной локализации, осложнения со стороны центральной нервной системы [18,27].

Одним из основных и наиболее важных факторов в улучшении непосредственных результатов кардиохирургических операций у пациентов старше 70 лет является ранняя активизация. До операции у больных имеется хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA (пациенты II ФК — 4,3%, III ФК — 63,8%, IV ФК — 31,9%). После протезирования митрального клапана госпитальная летальность составляет 5,3% в течение 2-х лет [19]. Причинами являются разрыв ЛЖ и острая сердечная недостаточность. В отдаленном периоде — прогрессирующая СН в связи с фистулой митрального протеза, реопераций по поводу фистулы и тромбоза протеза.

Общая госпитальная летальность — 14,9%, отдаленная летальность — 3,3% [3]. Причины: блокирование запирающего элемента протеза тромботической вегетацией, тромбоэмболия в коронарную артерию. Свобода от клапанзависимой смертности до 5 лет составляет 88,3%, от ТЭО — 87% [21]. Причиной тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является нерегулярный прием варфарина и отсутствие контроля МНО. На периодические носовые или кровотечения из десен указывает 1,09% пациентов [18]. Крово-

течения являются вторым по частоте осложнением отдаленного периода.

Оценка степени риска и прогнозирование отдаленных результатов оказывает существенное влияние на определение показаний к операции и на выбор ее обеспечения. Отдаленные осложнения: прогрессирующая СН, реоперации (ушивание фистулы, резекция аневризмы ЛЖ, тромбоз протеза).

Ведущие факторы, определяющие непосредственные и отдаленные исходы протезирования клапанов сердца:

- возраст пациента;
- СН III-IV ФК со значительно измененной гемодинамикой;
- вид клапанного протезирования;
- продолжительность корригированного интервала QT;
- конечный систолический размер ЛЖ;

Пол пациента, вид протезирования, наличие до протезирования клапанов кардиохирургической операции, мерцательная аритмия (МА), ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ, диаметр аорты, КДР, ФВ существенно не влияют на летальность больных в отдаленном периоде [8]. Общая госпитальная летальность после протезирования клапанов сердца составляет 5,9% [11]. Причины госпитальной летальности: прогрессирующая СН, неконтролируемые кровотечения, острая сердечно-легочная недостаточность. Осложнения госпитального периода: (ТЭО) — 0,7%, ИЭ, нарушения ритма по типу фибрилляции — трепетания предсердий, полная АВ-блокада, сердечнорегочная недостаточность, почечная недостаточность. В отдаленные сроки: тромбозы протезов — 0,4%, ПЭ — 2,9%, дисфункция протезов — 0,35%. Отдаленная летальность у больных с ПМК составляет 3,2%, с ПАК — 1,1%, с ПМАК — 1,5% [7,20].

С целью снижения летальности и улучшения непосредственных и отдаленных исходов протезирования клапанов сердца, больных с ревматическими пороками сердца необходимо направлять на хирургическое лечение при наличии II ФК СН до развития выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ. Для определения состояния компенсаторных возможностей миокарда необходимо ориентироваться не только на клинические показатели, но и на данные инструментальных методов исследования, для прогнозирования отдаленных исходов операции — учитывать стадии и функциональные классы СН. Относительный риск летального исхода наблюдается у больных, протезированных в стадии IV ФК, при протезировании IIБ-III стадии.

На летальность в отдаленном периоде протезирования клапанов оказывает влияние продолжительность интервала QT, КСР. Летальность больных в возрасте моложе 40 лет составляет 4,6%, старше 40 лет —

19% ($p < 0,001$). Летальные исходы у пациентов с III ФК составляют 3,4%, с IV ФК — 11,2% [3].

В отдаленном периоде после операции происходит уменьшение стадии НК у 28,4% пациентов, улучшение ФК — у 70,5%. Наблюдается положительная динамика основных ЭхоКГ показателей — КСР, КДР, размеры ЛП и ПП, снижение систолического давления в легочной артерии, увеличение ФВ. Статистически значимых изменений средних показателей функции сократимости размеров ПЖ после операции не наблюдается.

Уменьшается число больных с ЭКГ-признаками гипертрофии миокарда ЛЖ, в то же время не меняется число пациентов с МА, достоверно увеличивается количество больных с АГ (с 22,7% до 48,9%), существенно больше становится больных с удлинением интервала QT.

Общее количество неработающих пациентов в трудоспособном возрасте составляет 61,8% [5]. В отдаленном периоде после операции существенно увеличивается число инвалидов — с 30,7% до 94,3% и неработающих — с 43,2 до 77,3%. Выше качество жизни у больных с ПАК, чем у больных, которым операция проводилась по поводу изолированного митрального порока или его коррекции при многоклапанном протезировании. Снижение трудовой активности у прооперированных пациентов с различными типами ревматических пороков сердца происходит в результате воздействия сложного комплекса биологических, психологических и социальных факторов, вызывающих мозговую гипоксию, вторичные нарушения познавательных процессов, изменение общей психической активности, негативную перестройку системы самоотношения и самооценки личности больного.

Особенности системы гемостаза при протезировании клапанов сердца. Проведение оперативного вмешательства на сердце в условиях искусственного кровообращения оказывает повреждающее действие на тромбоциты, которые могут играть существенную роль в развитии послеоперационных геморрагий. Кровотечения после операций с искусственным кровообращением по-прежнему остаются одним из наиболее частых (10-15%) осложнений. Причинами повышенной кровоточивости являются различные нарушения системы гемостаза. В предоперационном периоде выявляется общая активация свертывания (73%), повышение уровня маркеров тромбоинемии (РФМК) — 67%, отмечается тенденция к снижению активности АТ-III — 49% [2,7]. Наблюдается умеренная активация тромбоцитарного звена гемостаза. В раннем послеоперационном периоде отмечаются нарушения тромбоцитарного гемостаза (42%): количество тромбоцитов менее 140 тыс./мкл., снижение функции тромбоцитов

(АДФ индуцированная агрегация менее 40%), сочетание тромбоцитопении и сниженной агрегации (тромбоциты — $119,3 \pm 2,8$ тыс./мкл, агрегация — $18,3 \pm 2,9\%$).

Различные нарушения плазменного звена гемостаза составляют 49,2% [1]. Отмечается снижение концентрации фибриногена менее 1,0 г/л, снижение гематокрита менее 28%. У некоторых пациентов причиной повышенной кровоточивости является недостаточность факторов свертывания вследствие гемодилузии. Отмечается активация внутреннего пути свертывания (ТВ $22,9 \pm 2,4$ сек.), активация внешнего пути свертывания (МНО $= 0,85 \pm 0,08$) на фоне нормальных остальных показателей коагулограммы. Удлинение времени активированного свертывания (ВАС) ($140,0 \pm 5,0$ сек.), АЧТВ ($83,7 \pm 2,4$ сек.), по всей видимости, обусловлено эффектом «heparin — rebound». На фоне нормального ВАС ($89,2 \pm 4,0$ сек.) может отмечаться удлинение АЧТВ ($87,7 \pm 5,7$ сек.), которое отражает выброс эндогенного гепарина в ответ на активацию вторичного фибринолиза, вызванного повышенной кровопотерей.

При исследовании системы гемостаза в послеоперационном периоде сохраняется общая активация свертывания, несмотря на антикоагулянтную терапию. Повышение уровня маркеров тромбоинемии связано с недостаточной терапией антикоагулянтами. После имплантации ИКС отмечается повышение общей степени агрегации на 27,9%, увеличение скорости агрегационного процесса в 2,5 раза и укорочение времени агрегации.

Тромботические и геморрагические осложнения.

После протезирования клапанов сердца у части больных возникают осложнения, среди которых наиболее частым является тромбоз механического протеза и протезный эндокардит (ПЭ), а также дисфункция биологического протеза. Развитие осложнений сопряжено либо со значительными гемодинамическими нарушениями, либо с развитием септического состояния. Как правило, единственным радикальным методом лечения указанных осложнений является повторная операция. Выраженный спаечный процесс в полости перикарда таит в себе угрозу развития массивного кровотечения при кардиолизе и повреждении различных структур сердца, в том числе — коронарных артерий или аортокоронарных шунтов, повышает риск развития полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений. Несмотря на значительный риск, повторные операции остаются основными и эффективными методами коррекции протезных осложнений и присоединившихся пороков.

Протезы клапанов сердца создают постоянную угрозу тромбоза, несмотря на антикоагулянтную профилактику. Угроза усугубляется мерцательной аритмией и наличием нескольких протезов.

Таблица 2
Тромбоэмболические осложнения

Больные с протезом аортального клапана и некоррегированным митральным пороком	Тромбоэмболия в сосуды головного мозга (1,8 %)
ПМК	ТЭО (19%)
ПАК и митральная комиссуротомия	ТЭО (11,7%)
ПМАК	ТЭО (21,3%)

Проблема тромбоэмболических осложнений у больных после операции замены клапанов сердца, несмотря на улучшение качества материалов, из которых изготавливаются ИКС, остается достаточно актуальной. В патогенезе тромбоэмболических осложнений у больных с ИКС участвуют два звена системы свертывания крови: активация тромбоцитов и каскада коагуляции, конечным этапом последнего является образование фибрина.

Основное количество ТЭО наблюдается в первые три года после операции. Самый высокий уровень ТЭО наблюдается у больных с двумя протезами, затем у больных с ПМК, далее — с ПАК и митральной комиссуротомией. Самый низкий — у больных с ПАК. Наличие митрального порока обуславливает наибольшую угрозу тромбоза.

Тромбоз механических ИКС (ТрИКС) — редкое, но фатальное осложнение. Тактика при ТрИКС индивидуальна: мониторинг тромболитической терапии, деклотирование или реинплантация ИКС. ТрИКС может быть вызван неадекватной антикоагулянтной терапией или самостоятельной отменой больным препарата, вследствие чего может развиваться динамическое нарушение мозгового кровообращения. Риск ТрИКС на фоне активации свертывания, несмотря на прием оральных антикоагулянтов (ОАК), диктует необходимость дополнительного назначения антиагрегантных препаратов [23]. Больные, находящиеся в состоянии отека легких, имеющие признаки тотальной декомпенсации кровообращения, признаки полиорганной недостаточности, нуждаются в экстренном оперативном лечении в связи с угрозой летального исхода. Для ТрИКС характерна быстро нарастающая левожелудочковая недостаточность и отек легких. Диагноз верифицируется ЭхоКГ.

При ТрИКС, вызванным неадекватной антикоагулянтной терапией, тромботические массы рыхлые, исходящие из под шарнирных механизмов створок со стороны ЛЖ. Иногда отверстие ИКС на 3/4 перекрывается тромботическими массами, плотно фиксированными к манжете ИКС и створкам, нарушая их подвижность. Таким больным необходимо выполнение реимплантации ИКС.

Дисфункция протеза является грозным осложнением, которое может возникнуть в различные сроки после операции и встречается с частотой 0,1-0,5% па-

циентов/лет [9]. Ультразвуковые методы занимают центральное место в диагностике дисфункций ИКС в митральной позиции. В последние годы появился более информативный метод, позволяющий со 100% достоверностью подтвердить диагноз — чреспищеводная ЭхоКГ, которая обладает высокой разрешающей способностью при выявлении дополнительных образований, не являющихся составной частью протеза, и дает возможность оценить особенности гемодинамических показателей ИКС [22].

Алгоритм диагностики дисфункций искусственных клапанов сердца в митральной позиции основан на регрессе ФК вследствие развития СН, трансформации аускультативной картины, развития полиорганной недостаточности, изменения ЭхоКГ-данных позволяет диагностировать формирование дисфункции митрального протеза сердца. Основные варианты дисфункций ИКС в митральной позиции — обструкция (тромбоз, паннус) протеза и парапротезная фистула, наиболее частыми причинами которых являются ПЭ, неадекватная антикоагулянтная терапия, кальциноз фиброзного кольца клапана, дисплазия соединительной ткани. Клиническая картина обструкций одностворчатых и двустворчатых клапанов отмечается сроками нарастания ХСН, частотой развития системных эмболий и ЭхоКГ показателями.

Основные клинические признаки дисфункции ИКС в митральной позиции:

- регресс ФК,
- тромбоэмболический синдром,
- трансформация аускультативной картины,
- появление отрицательной динамики ЭКГ (увеличение активности предсердий и желудочков, суправентрикулярные нарушения ритма, неполная А-V блокада, блокады ножек пучка Гиса),
- рентгенологические данные (усиление легочного рисунка, венозный застой в системе малого круга кровообращения, признаки отека легких, увеличения размера сердца, ЛП),
- эхокардиографические данные (увеличение скорости диастолического потока, среднего диастолического градиента, уменьшение эффективной площади амплитуды движения запирающего элемента, появление феномена «заклинивания», патологической обратной струи, расширение полости ЛП, нормальные размеры и ФВ ЛЖ — при обструкции ИКС, появление патологической обратной струи (эксцентрический характер обратной струи), расширение полости ЛП и ЛЖ, нормальная или сниженная ФВ ЛЖ — при парапротезной фистуле. При дисфункции ИКС при ЭхоКГ-исследовании часто на задней стенке ЛП — старые тромбы, просвет ИКС на 80% перекрыт фибрином.

Первыми клиническими признаками дисфункции протеза в митральной позиции является прог-

рессирующее или внезапное ухудшение состояния, характеризующееся нарастанием признаков СН или появлением ТЭО, особенно если они связаны с нарушениями в приеме антикоагулянтов или присоединением ПЭ.

Абсолютные показания для хирургического лечения дисфункций ИКС в митральной позиции: прогрессирующая СН, аускультативные признаки — мелодия работы запирающего элемента ИКС ослаблена или выслушивается диастолический шум на верхушке, возможен систолический шум на верхушке (появляется при блоке запирающего элемента), наличие в анамнезе системных эмболий, неконтролируемая инфекция, толерантная к проводимой терапии.

Хирургическая тактика при дисфункции ИКС — репротезирование, ушивание или пластика фистулы. При наличии обструкции протеза отмечается увеличение среднего градиента на уровне митрального протеза до $24,7 \pm 3,6$ мм рт.ст., уменьшение эффективной площади до $1,23 \pm 0,21$ см². ТЭО (эмболии в сосуды головного мозга, в коронарные артерии, периферические эмболии) с дисфункцией митрального ИКС развиваются у 77% больных. Нарушения ритма по типу «фибрилляция — трепетание предсердий» выявляются у 56%, рубцовые изменения миокарда — у 10,7% больных [10].

В отдаленном периоде после реопераций по поводу обструкции протеза отмечается достоверное уменьшение диастолического размера и объема ЛЖ, УО, улучшение сократительной способности миокарда, а также снижение диастолического градиента на МК до 9,3–9,8 мм рт.ст.; увеличение S МК до 2,77–2,84 см² и снижение скорости диастолического потока до 1,87 м/сек [11].

После реопераций по поводу парапротезной фистулы отмечает достоверное уменьшение диастолического размера и объема ЛЖ, ЛП, УО, улучшение сократительной способности миокарда, а также снижение диастолического градиента на МК с 18,6 до 10,2 мм рт.ст.

Неотложная операция (деклотирование или репротезирование ИКС) позволяет ликвидировать развившееся осложнение. Деклотирование ИКС может быть операцией выбора при наличии легко удаляемых небольших рыхлых тромбов, хорошей фиксации ИКС и полной эндотелизации манжеты. Профилактика тромбоза ИКС должна осуществляться проведением адекватной антикоагулянтной терапии под контролем международного нормализованного отношения (МНО=2,5–3,5).

Госпитальная летальность при тромбозе митрального протеза составляет 42,9%, у пациентов с паннусом ИКС — 17,7%, при операциях по поводу фистулы МК — 20,8% [21].

Факторы предрасполагающие к дисфункции протеза

в митральной позиции: неадекватная антикоагулянтная терапия; обострение ПЭ; исходный тромбоз ЛП и тромбоэмболии в анамнезе; пароксизмальная форма МА или трепетание предсердий после операций первичного ПМК, атриомегалия ЛП; высокие уровни маркеров тромбинемии.

Тромбинемия у больных с ИКС является ФР возникновения дисфункции протеза в митральной позиции даже на фоне проводимой антикоагулянтной терапии с показателями МНО в рекомендуемых интервалах.

Из-за интенсивной оральной антикоагуляции и колебаний индивидуального МНО около средних значений у больных с ИКС выявляются тяжелые тромботические и геморрагические осложнения [18].

Нарушения в системе гемостаза: увеличение агрегационной активности тромбоцитов и гиперкоагуляционного потенциала крови, появление в кровотоке маркеров тромбинемии являются признаками неадекватной дезагрегантной и антикоагулянтной терапии у больных с ИКС и требуют ее немедленной коррекции. Особая настороженность необходима в отношении больных с исходным тромбозом ЛП и тромбоэмболий (ТЭ) в анамнезе, атриомегалий ЛП, суправентрикулярных нарушений ритма, а также у пациентов после реопераций по поводу тромбозов протезов в митральной позиции.

У больных с механическими ИКС из-за интенсивной оральной антикоагуляции часто выявляют тяжелые тромботические и геморрагические осложнения. Если начинать терапевтический контроль МНО непосредственно после замены сердечных клапанов можно уменьшить антикоагуляционные осложнения. Качество оральной антикоагуляции улучшается через самоуправление МНО. Через 2-х летний период наблюдений примерно 80% значений МНО находятся в терапевтических пределах 2,5–3,5. ОАК существенно уменьшают случаи ТЭ у больных с МС в сочетании с МА. Умеренный уровень антикоагуляции (МНО=2,0–3,0) эффективен в отношении профилактики системных ТЭ (0,41%) и более безопасен в отношении геморрагических осложнений (1,25%), чем интенсивный уровень антикоагуляции (2%) (15).

При рецидивах системных эмболий на фоне проводимой терапии необходимо увеличить дозу варфарина до (МНО = 2,5–3,5) или добавить аспирин (80–100 мг/сут) или клопидогрель (75 мг/сут).

Небольшие кровотечения наиболее часто встречаются при интенсивном лечении (МНО>3,5). Низкоинтенсивная антикоагуляция является эффективной и спасает от высокого риска осложнений пациентов с МС и МА. Добавление дезагрегантов к терапии ОАК снижает риск ТЭО [16, 24]. Эффективность добавления аспирина (100 мг/сут) к варфарину у больных с механическими и тканевыми ИКС при наличии вы-

Таблица 3

Рекомендации Ассоциации врачей США по антитромботической терапии больных, перенесших операцию протезирования клапанов сердца (Stein et al., 1995).

Вид протеза клапана	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Тканевой	
Биопротез (Мистраль)	ОАК (МНО 2,0-3,0) в течение 3 месяцев
Биопротез + МА	ОАК (МНО 2,0-3,0) длительно
Биопротез + тромбоз предсердия	ОАК (МНО 2,0-3,0), длительность лечения не ясна.
Биопротез + СТЭ	ОАК (МНО 2,0-3,0) в течение 12 месяцев
Биопротез, низкий риск СТЭ	Аспирин 325 мг в сутки
Механический	
Механический протез	ОАК (МНО 2,5-3,5)
Механический протез + эпизоды СТЭ на терапии ОАК 400 мг/сутки	ОАК (МНО 2,5-3,5) + аспирин 160 мг/сутки или дипиридамо

сокого риска системных ТЭ доказана Turpie [24]. Работы по применению в качестве дезагреганта тиклопидина немногочисленны [24]. У больных с постоянной формой МА риск системных тромбоэмболий (СТЭ) очень высок, что и определяет необходимость длительной терапии ОАК, особенно при обнаруженных с помощью ЭхоКГ тромбах в предсердии и эпизодах СТЭ в прошлом.

Угрожающие жизни кровотечения (0,83%) на фоне терапии варфарином актуальны. Большое значение при этом имеет сопоставление вероятности повторных кровотечений и риска развития ТЭ. Назначение варфарина больным с угрожающими жизни кровотечениями (УЖК) чаще связано с наличием ИКС. У 66% больных источник локализован в ЖКТ [18]. При возникновении кровотечения терапию варфарином прерывают. Назначают витамин К, при необходимости вводят свежемороженную плазму. Гепарин назначается в первые 24-48 час. Лечение возобновляется в среднем через 6 дней. Кровотечения, связанные с патологическим состоянием ЖКТ, возникают при гастрите в результате приема НПВС или употребления алкоголя, при язвенной болезни, эзофагите, ангиодисплазии. С другой стороны, высокий риск развития повторных кровотечений у значительной части больных связан с нестабильностью реакции их организма на варфарин. Меры по предотвращению обострения заболеваний ЖКТ и достижение устойчивой переносимости антикоагулянтов способствуют снижению частоты возвратных геморрагических осложнений при терапии варфарином. У 70% больных с УЖК отмечается сочетание 2-х и более ФР, в том числе — наличие ишемического инсульта в анамнезе, применение аспирина и НПВС, чрезмерное употребление алкоголя, язва желудка, предшествующие желудочно-кишечные кровотечения. У большинства больных с кровотечением подтверждена чрезмерная антикоагулянтная терапия. Существенным ФР УЖК является повышение коагулологических показателей.

Протезный эндокардит остается серьезным осложнением после протезирования клапанов сердца, соп-

ровождается высокой летальностью и рецидивами инфекции. Для больных ПЭ характерны выраженные изменения системы гемостаза, которые находят отражение в клинических проявлениях тромбо-геморрагического синдрома и требуют дифференцированной коррекции [13].

При установлении диагноза ПЭ необходимо немедленно отменить непрямые антикоагулянты. Пациенты с изолированным тромбоэмболическим синдромом (6,2%) получают гепарин (преимущественно низкомолекулярный). Состояние системы гемостаза у них интерпретируется как ДВС-синдром в фазе компенсации с переходом в декомпенсацию на фоне угнетенного фибринолиза.

Больные с сочетанием тромбоэмболического и геморрагического синдромов получают криоплазменно-антиферментную терапию: свежемороженная плазма, гордокс. Как только ликвидируется коагулопатия потребления — протромбин (РТ) > 30% или МНО < 1,5, в среднем через три дня назначается низкомолекулярный гепарин. Состояние системы гемостаза у них характеризуется как острый ДВС в фазе декомпенсации на фоне активного фибринолиза.

Пациенты с изолированным геморрагическим синдромом получают криоплазменно-антиферментную терапию с последующим назначением низкомолекулярного гепарина, обычно через 5-6 дней в связи с более медленным восстановлением РТ (МНО). Показатели системы гемостаза свидетельствуют о преимущественно остром фибринолизе, развившемся на фоне предшествующего выраженного дефицита факторов протромбинового комплекса (результат чрезмерного действия не прямых антикоагулянтов).

Далее все пациенты, если не планируется репротезирование, могут быть переведены на не прямые антикоагулянты: при ТЭ синдроме — через 1-1,5 недели; при тромбо-геморрагическом или изолированном геморрагическом синдромах — через 2-3 недели (РТ > 30%, МНО < 1,47). При подготовке к репротезированию перевод на не прямые антикоагулянты не производится: вплоть до операции назначается низкомоле-

кулярный гепарин [25]. По влиянию на прогноз нормализация системы гемостаза играет не меньшую роль, чем адекватная антибактериальная терапия.

Больные с ИКС должны находиться на постоянном диспансерном наблюдении. Особенности динамики восстановления функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а также риск возникновения специфических осложнений требует ежегодного стационарного обследования.

Нами наблюдались больные с протезированными клапанами в разные сроки. Большинство пациентов оперированы в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов и в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневого. Операции выполнены в условиях искусственного кровообращения, фармако-холодовой кардиopleгии и общей гипотермии. Коррекция дисбаланса гемостаза у больных с механическими ИКС, применение непрямого антикоагулянта — варфарина (Nuscomed), пожизненный прием которого необходим для профилактики ТЭО, проводилась у 58 пациентов. Средний возраст — $46,18 \pm 1,14$ (от 27 до 68 лет). Сроки наблюдения ($3,57 \pm 2,8$) лет после изолированного протезирования митрального ($n=28$), аортального клапана ($n=21$) и двуклапанного ($n=11$) ИКС (Мед Инж-2, МИКС, CarboMedics) с неадекватной антикоагулянтной терапией ($MHO < 2,0$) на фоне приема синкумара или варфарина. 13 больным до протезирования клапанов была произведена хирургическая коррекция порока — митральная комиссуротомия. Послеоперационный период у большинства больных протекал достаточно гладко. Им проводилась антибактериальная терапия (циклокс, дюрган и др.), противовоспалительная, дезинтоксикационная коррекция послеоперационной анемии и гипопроteinемии, нарушений водноэлектролитного баланса. Подбиралась оптимальная терапевтическая доза варфарина под контролем МНО. Такие больные нуждаются в постоянной коррекции симптомов сердечной недостаточности (диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ, β -блокаторы), тестировании дозы антикоагулянта. Больные проходили этап стационарно-реабилитационного периода лечения. При значении $MHO = 2,0$ доза варфарина составляла 2,5-5 мг. Варфарин давали в фиксированное время — 17:00. В дальнейшем коррекция недельной дозы ($22,5-42,5$ мг) проводилась с учетом значений МНО. Больные, получавшие ранее фенилин, были переведены на варфарин, что обусловлено прогнозируемостью и управляемостью вызываемой гипокоагуляции последнего. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Оценивали факторы, влияющие на колебание антикоагулянтного эффекта, при анализе переносимости особое внимание уделялось кровотечениям, биохимическим показателям крови. Средний уровень планируемой анти-

коагуляции ($MHO=2,0-3,0$) зависит от позиции имплантации клапана и типа протеза. Недостаточная гипокоагуляция увеличивала риск ТЭО. У всех больных отмечались признаки тромбинемии: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) > 4 мг/мл. Сумма активных форм тромбоцитов (Тг), циркулирующих в кровотоке, увеличивалась до 36,8%, число Тг, вовлеченных в агрегаты, — до 16,7%. Коррекция дисбаланса гемостаза включала назначение курса низкомолекулярного гепарина в течение 7-10 дней до уровня анти-Ха активности ($0,23 \pm 0,02$) МЕ, параллельное увеличение дозы варфарина с выходом на терапевтический уровень МНО в течение 3-5 дней. Критерием эффективности гепаринотерапии считали купирование тромбинемии по уровню РФМК. РФМК на пятые сутки уменьшались на 13,5%, на десятые — на 29,7%, через месяц — на 54%. При наличии изменений со стороны тромбоцитарной активности дополнительно назначали кардиомагнил (Nuscomed, Дания), 75 мг/сут ($n=28$) в связи с высоким риском развития системных эмболий. Такая терапия позволила нормализовать показатели коагуляционного звена гемостаза к 7-10 суткам и снизить тромбоцитарную активность через 2-3 недели. Сумма активных форм тромбоцитов на десятые сутки снижалась на 48,1%, через месяц — в два раза. Число Тг, вовлеченных в агрегаты, на десятые сутки уменьшалось на 24,6%, через месяц — на 50,7%. У большинства больных отмечалось улучшение клинического состояния, выражающееся в уменьшении одышки, отеков, повышении переносимости физической нагрузки и, как следствие, улучшение ФК по NYHA (у 91% пациентов).

Отмечалась тенденция в отношении небольших кровотечений. У 3 больных наблюдалась кровоточивость десен, у 2 — микрогематурия. У 1 больного на 4-й день приема варфарина развился некроз кожи, что потребовало отмены препарата. Осложнение связано со снижением уровня протеина С в ответ на антикоагулянтную терапию, механизм действия которой связан с уменьшением выработки *in vivo* thrombin, вследствие чего тромбируются микрососуды кожи, также это может быть связано с нераспознанным наследственным дефицитом антикоагулянта — протеина С. Подобное снижение уровней эндотелиального протеина С-рецептора (EPCR) отмечается у некоторых пациентов, начинающих лечение варфарином при тромбических расстройствах.

Таким образом, комплексная антитромботическая терапия позволяет коррегировать дисбаланс гемостаза, предотвращает риск развития ТЭО у больных с механическими ИКС. Комбинация варфарина и кардиомагнила снижает риск развития системных эмболий, но способствует некоторому увеличению геморрагических осложнений. Необходимо сокращать дозу варфарина у бессимптомных пациентов, имеющих

Таблица 4

Коррекция дисбаланса гемостаза после митральной комиссуротомии

Показатели	До лечения	5 сутки	10 сутки	месяц	Контроль
МНО	1,29±0,07	1,58±0,09	2,27±0,12	2,47±0,14	0,9±0,05
РФМК	11,1±2,2	9,6±0,8	7,8±1,4	5,1±0,9	<4
Сумма активных форм Тг	36,8±1,02	29,3±2,0	19,1±1,9	18,4±1,7	17,5±1,2
Число Тг, вовлеченных в агрегаты	13,8±2,3	12,3±1,5	10,4±1,8	6,8±1,3	7,68±1,2

МНО > 3,3 или увеличенный риск кровоизлияния; при умеренно поднятом МНО – избегать сокращения дозы варфарина больше чем на 20%. Среднее значение МНО у больных с ИКС составляет 2,7 (p=0,03); при уменьшении дозы варфарина от 21-43% МНО = 1,7 (p<0,001). Для снижения риска ТЭО в от-

даленном послеоперационном периоде следует проводить комплексную оценку системы гемостаза, включающее МНО, количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена, с целью последующей коррекции антикоагулянтной терапии и определения показаний к назначению дезагрегантов.

Литература

- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и конторлируемая терапия нарушений гемостаза. М., « Ньюдиамед-АО», 2001, с.185.
- Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами. Тромбоз, гемостаз и реология. №4(4), 2000, с.16-22.
- Герасимова О.Б., Ярыгин А.С., Андриевских И.А. и др. Выживаемость и летальность больных ревматическими пороками сердца в отдаленном периоде после протезирования клапанов в зависимости от выраженности недостаточности кровообращения до операции. Актуальные вопросы клинической медицины. Челябинск, 2002, с.55-56.
- Герасимова О.Б., Калев О.Ф. Динамика основных эхокардиографических показателей в отдаленные сроки после протезирования клапанов у больных ревматическими пороками сердца. Актуальные проблемы практической медицины. Челябинск, 2001, с.24-25.
- Ермакова Л.А. Особенности познавательных процессов у кардио-хирургических больных с приобретенными пороками сердца. Материалы VII Всероссийского съезда психологов, 25-28 июня 2003. Издательство СПб. Государственный университет, т.3, с.269-273.
- Железнев С.И., Варнек Ю.В. и др. Сопутствующая патология как фактор риска при коррекции приобретенных пороков сердца у больных в возрасте старше 60 лет. Новосибирский ГУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ. Сердечно-сосудистые заболевания, 2003, с.33.
- Ильина В.Е. Тромбозомболические осложнения у больных после сочетанных митрально-аортальных пороков сердца//Сердечно-сосудистые заболевания, 2003, т.4, №11, с.49.
- Казаков А.Н. Клинико-гемодинамическая оценка клапанов «МедИнж-2» при коррекции приобретенных пороков в отдаленные сроки после операции//Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, 2004, с.389.
- Малиновская Я.В., Глотова Н.И. и др. Показатели системы гемостаза при формировании дисфункции ИКС. Материалы восьмого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, 2002, с.252.
- Материалы X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, ноябрь 2004, т.5, №11, с.10-13
- Муратов Р.М., Бабенко С.И. и др. Результаты протезирования механическими и биологическими протезами// Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004, с.428.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва, 1999, с. 296-299.
- Резник И.И., Суханов В.А. и др. Особенности системы гемостаза и ее коррекции при парапротезном эндокардите // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2003, т.4, №11, с.277.
- Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Бокарева Е.В. и др. Амбулаторное лечение больных с искусственными клапанами сердца//Сердце, том 3, №2(14), 2004, с.82-85.
- Agno W, Turpie AG, Steidl L et al. Comparison of a daily fixed 2.5-mg warfarin dose with a 5-mg, international normalized ratio adjusted, warfarin dose initially following heart valve replacement// Am. J. Cardiol. 2001 Jul 1;88(1):40-44.
- Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant//Circulation 1996, 94, p.2113-2116.
- Chiang C.W., Lo S.K., Ko Y.S. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis: a prospective study// Ann. Intern. Med. 1998, v.128, p.885-889.
- Gullov A.L., Koefoed B.G., Petersen P. Bleeding complications to longterm oral anticoagulant therapy// J. Thrombosis and Thrombolysis, 1994, 1, p.17-25.
- Hassouna A, Allam H. Oral anticoagulation therapy during pregnancy in patients with mechanical mitral valves: a prospective study// Cardiovasc. Surg. 2001 Oct; 9(5): 478-481.
- Harts R.S. et al. Comparative study of warfarin versus antiplatelet therapy in patients with a stude Medical valve in the aortic position//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986, 92 (4), p.684-690.
- Kuntz C.E., Blackstone E.H., Ebels T. Thromboembolism and mechanical heart valves: a randomized study revised//Am. Thorac. Surg. 1998, v.66, p.101-107.
- Srimannarayana J, Varma RS, Satheesh S et al. Prevalence of left atrial thrombus in rheumatic mitral stenosis with atrial fibrillation and its response to anticoagulation: a transesophageal echocardiographic study//Indian Heart J. 2003 Jul-Aug;55(4):358-361.
- Stein P. D., Alpert J. S., Copeland J. G. et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and bioprosthetic heart valves//Chest. 1995, 108, 371S-9S.
- Turpie A. G. G. Antithrombotic therapy following heart valve replacement//Thromb. Haemost. 1997, 78(1). p.382-385.
- Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK et al. Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis//Ann. Pharmacother. 2001 Jun;35(6):669-674.
- Wilkinson TJ, Sainsbury R. Evaluation of a warfarin initiation protocol for older people// Intern. Med. J. 2003 Sep-Oct;33(9-10):465-467.
- Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin// Thromb. Haemost. 2003 Feb;89(2):278-283.

Поступила 22/03-2005