



**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.**
Белов Ю.В.
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)
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)
Ревитов 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. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 4 (54)

2005

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

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

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

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

Объединенный каталог “Пресса России” — 42432, 42433.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica» directly: Russia, 129110 Moscow; 39, 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

- 6** Люсов В.А., Евсиков Е.М., Ошнокова А.А., Шапарова Ж.Б., Кугаенко Н.О., Котова Т.В., Салова Т.Б., Ивахненко Н.Е., Винокурова Е.Э., Машукова Ю.М.
Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого и злокачественного течения

- 6** Lusov V.A., Evsikov E.M., Oshnokova A.A., Shaparova Zh.B., Kugaenko N.O., Kotova T.V., Salova T.B., Ivakhnenko N.E., Vinokurova V.E., Mashukova Yu.M.
Modern data concerning to clinic and pathogenesis of severe and malignant arterial hypertension

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 19** Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В., Копелев А.М., Царева О.Н., Потапова Л.С.
Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста
- 24** Стешина Т.Э., Чесникова А.И., Терентьев В.П.
Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких
- 30** Намаканов Б.А.
Семейная артериальная гипертензия: особенности клинического течения, прогноз и лечение в поликлинике
- 36** Руюткина Л.А., Бондарева З.Г., Антонов А.Р.
Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов при формировании сердечно-сосудистого метаболического синдрома у мужчин
- 42** Дашутина С.Ю., Перетолчина С.Ю., Барац С.С., Серебренников В.А.
Типы структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка и анализ систоло-диастолических показателей внутрисердечной гемодинамики при изолированном ожирении
- 47** Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А., Глушков В.П., Негашева М.А.
Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца

- 19** Kislyak O.A., Storozhakov G.I., Petrova E.V., Kopelev A.M., Tsareva O.N., Potapova L.S.
Intima-media thickness in adolescents and young people
- 24** Steshina T.E., Chesnikova A.I., Terentyev V.P.
Circadian blood pressure profile in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease
- 30** Namakanov B.A.
Familial arterial hypertension: clinical features, prognosis, and outpatient treatment
- 36** Ruyatkina L.A., Bondareva Z.G., Antonov A.R.
Oxidative metabolism of polymorph nuclear leucocytes and cardiovascular metabolic syndrome development in males
- 42** Dashutina S.Yu., Peretolchina S.Yu., Barats S.S., Serebrennikov V.A.
Structural and geometric left ventricular remodeling and systolo-diastolic parameters of intracardiac hemodynamics in isolated obesity
- 47** Nazarenko G.I., Anokhin V.N., Kuznetsov E.A., Glushkov V.P., Negasheva M.A.
Cardiovascular markers of aging, and their role in coronary heart disease



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 53** Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Ткачёва О.М., Разгуляева Н.Ф., Варакина А.Н.
Прогностическое значение артериальной гипертензии в период беременности
- 58** Воевода М.И., Семаева Е.В., Рагино Ю.И., Малютина С.К., Иванова М.В., Чернявский А.М.
Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными

EPIDEMIOLOGY

- 53** Vertkin A.L., Tkacheva O.N., Vasilyeva A.V., Barabashkina A.V., Tkacheva O.M., Razgulyaeva N.F., Varakina A.N.
Prognostic value of arterial hypertension in pregnancy
- 58** Voevoda M.I., Semaeva E.V., Ragino Yu.I., Malutina S.K., Ivanova M.V., Chernyavsky A.M.
Lipid and lipoprotein disturbances in coronary atherosclerosis: comparison with general population data

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 63** Маркова Л.И., Радзевич А.Э., Моргун Г.Д.
Клиническая эквивалентность препаратов амлодипина у больных артериальной гипертензией
- 68** Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В.
Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом
- 72** Татарский Б.А.
Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий
- 76** Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В., Емельянов И.В.
Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 63** Markova L.I., Radzevich A.E., Morgun G.D.
Clinical equivalence of amlodipine medications in arterial hypertension patients
- 68** Geychenko V.P., Kuryata A.V., Muzhchil O.V.
Endothelial dysfunction in heart failure with normal systolic function, and its correction with a metabolic agent, mildronate.
- 72** Tatarsky B.A.
“Pill in the pocket” strategy for atrial fibrillation treatment
- 76** Moiseeva O.M., Berkovich O.A., Villevalde S.V., Emelyanov I.V.
Enalapril therapy and thrombotic or inflammatory disturbances in essential arterial hypertension

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 81** Левина Л.И., Иванов С.Н., Смирнов В.В., Васильев А.А.
Успешное применение пропafenона для купирования пароксизма фибрилляции предсердий у больной с тиреотоксической дистрофией миокарда

BREEF REPORTS

- 81** Levina L.I., Ivanov S.N., Smirnov V.V., Vasilyev A.A.
Propafenone effectiveness for atrial fibrillation paroxysm treatment in a patient with thyrotoxic myocardial dystrophy



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC METHODS

- 83** *Васильев А.Ю., Михеев Н.Н.*
Комбинированные методы стресс-эхокардиографии с дипиридамолом в сочетании с парной велоэргометрической пробой и чреспищеводной стимуляцией предсердий в диагностике ишемической болезни сердца

- 83** *Vasilyev A.Yu., Mikheev N.N.*
Dipyridamole stress echocardiography combined with pair-wise bicycle stress test and trans-esophageal atrial stimulation in coronary heart disease diagnostics

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 87** *Никифоров В.С., Диденко М.В., Хубулава Г.Г., Свистов А.С.*
Ресинхронизация работы сердца — современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности

- 87** *Nikiforov V.S., Didenko M.B., Khubulava G.G., Svistov A.S.*
Cardiac resynchronization — a modern method of chronic heart failure treatment

- 94** *Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А.*
Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения

- 94** *Martynov A.I., Avetyak N.G., Akatova E.V., Gorokhovskaya G.N., Romanovskaya G.A.*
Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics

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

ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ ВСЕРОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ

Дорогие коллеги, участники конгресса, иностранные гости, авторы и читатели журнала!

Главное для нас научное событие года — Всероссийский конгресс кардиологов — в этом году в очередной раз проходит на московской земле. Кардиологи страны встречаются на этом форуме ежегодно и его география постоянно расширяется. Всем памятли конгрессы ВНОК в Поволжье — г.Саратове, в Уральском регионе — г. Челябинске, на Севере России — в Санкт-Петербурге, в Южном регионе — г.Ростове-на-Дону, в Сибири — г. Томске. Высоко профессиональная, доверительная атмосфера этих съездов осталась надолго в памяти участников упомянутых встреч. Обмен новой научной информацией, обсуждение перспектив и возможностей клинической фармакотерапии, прямой контакт с представителями самых компетентных и интеллектуально развивающихся кардиологических школ России всегда являлся их основным мотивом и энергетическим стержнем. Можно назвать блестящую плеяду основоположников современной кардиологической науки России, заложивших основу периодичности и высокой научной значимости наших кардиологических форумов. В их числе — нынешний президент ВНОК акад. РАМН Р.Г. Оганов, проф. Л.А. Лещинский, проф. Я.И. Коц, проф. Н.И. Громнацкий, проф. П.Я. Довгалецкий, проф. М.А. Гуревич, член-корр. РАМН В.В. Кухарчук, проф. Е.В. Шляхто, проф. Я.Л. Габинский, проф. Е.М. Евсиков, доц. Р.Т. Либензон.

Кардиология России, испытавшая в период конца 90-х годов XX столетия стремительный взлет на новые технологические и диагностические высоты, продолжает быстро и гармонично развиваться. Высокий научный авторитет кардиологов гг. Самары, Перми, Тюмени, Уфы, Новосибирска, Томска, Екатеринбурга, Казани стал основой для структурного развития кардиологии в известных российских регионах.

Национальный конгресс кардиологов, вновь собравший специалистов из всех уголков России, призван помочь им в широком обмене современной научной информацией, дать оценку сделанному за последние годы, осмыслить достижения российской кардиологии, которая впервые за последние 20 лет добилась реального снижения смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

От всей души желаю конгрессу кардиологов высокой продуктивности пленарных и секционных заседаний, представителям компаний и фармацевтических фирм выражаю благодарность и признательность за помощь конгрессу в работе и предоставление для широкого обсуждения многих лекарственных новинок и инструментальных новаций, вооружающих кардиолога в благородной борьбе за полноценную жизнь наших пациентов.

Главный редактор Российского кардиологического журнала,
академик РАЕН,
заслуженный деятель науки РФ,
первый почетный президент ВНОК,



профессор В. А. Люсов

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ТЯЖЕЛОГО И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ

Люсов В.А., Евсиков Е.М., Ошиноква А.А., Шапарова Ж.Б., Кугаенко Н.О., Котова Т.В., Салова Т.Б., Ивахненко Н.Е., Винокурова Е.Э., Машукова Ю.М.

Кафедра госпитальной терапии №1 РГМУ, 15 городская клиническая больница им. О.М. Филатова, г.Москвы

Резюме

С целью выявления основных факторов резистентной к гипотензивной терапии артериальной гипертензии (АГ) было проведено исследование причин заболевания у 41 больного (1 мужчина и 40 женщин в возрасте от 34 до 65 лет) со злокачественной артериальной гипертензией (ЗАГ). Группы сравнения составили 43 больных (2 мужчины и 41 женщина, 25-66 лет) с АГ I-II степени по классификации ВОЗ, МОАГ(1999) и больные с АГ III ст.(45, в т.ч. 2 мужчины и 43 женщины, 34-65 лет). Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики оценивали методом эхокардиографии; почечную функцию — по данным ренорадиографии, динамической и статической сцинтиграфии почек, клиренсу эндогенного креатинина. Суточную экскрецию циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ — определяли радиоиммунным методом.

Установили, что паренхиматозные поражения почек и вазоренальные факторы занимают первое место как причинные факторы ЗАГ. В развитии ЗАГ имеет значение сочетание таких патогенных факторов, как ренальные, васкулярные, эндокринные, метаболические и неврологические. У всех больных ЗАГ отмечен резистивный тип изменений гемодинамики с выраженными вазоспастическими нарушениями глазного кровообращения, с повышением экскреции цГМФ, являющегося признаком недостаточного образования вазодилататора — оксида азота — в сосудистом эндотелии.

Ключевые слова: злокачественная артериальная гипертензия, функция почек, дифференциальная диагностика, циклические нуклеотиды.

Артериальная гипертензия (АГ) остается до настоящего времени одной из самых распространенных форм сердечно-сосудистой патологии, причин инвалидизации и смертности населения в России и зарубежных странах. По данным эпидемиологических исследований центра профилактической медицины МЗ и СР и других научно-исследовательских учреждений РФ, распространенность АГ в различных регионах России и странах СНГ составляла в конце XX века среди мужского населения в возрасте 20-54 лет — 23,6-26,9% [1,2,3]. На долю тяжелых, злокачественных и резистентных к гипотензивной терапии форм артериальной гипертензии приходится около 3-5% от общего их числа [4]. Причины развития резистентности к гипотензивной терапии и озлокачествления течения стабильно протекающей АГ у больных до настоящего времени мало изучены, а лечение таких форм заболевания является большой медицинской проблемой [5, 6].

В данном исследовании мы задались целью оценить роль почечных повреждений и дисфункций, гемодинамических и сосудистых факторов у больных с тяжелой и злокачественной артериальной гипертензией (ЗАГ), у которых до этого не диагностировалась симптоматическая гипертензия.

Задачи исследования состояли в следующем:

- оценить роль основных причинных факторов в развитии синдрома артериальной гипертензии у больных с тяжелым и резистентным к терапии течением этого заболевания.
- исследовать структуру и функцию почек у больных с артериальной гипертензией различной тяжести с помощью инструментальных визуализирующих методов.
- оценить состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики в зависимости от тяжести течения артериальной гипертензии и характер изменений сосудов глазного дна у таких больных.
- определить уровень выведения азотистых метаболитов и циклических нуклеотидов с мочой у больных с тяжелой артериальной гипертензией.

Материал исследования

Характеристика больных. Исследование было проведено у 127 больных хронической АГ, в т.ч. у 4 мужчин и 123 женщин в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем — 47,5±1,6 года. Использовали классификацию ВОЗ и МОАГ (1999) [6]. Гипертензию III степени тяжести диагностировали при систолическом АД (сАД), рав-

ном или превышающем 180 мм рт.ст., диастолическом (дАД), равном или превышающем 110 мм рт.ст. Критериями злокачественной, резистентной к гипотензивной терапии, АГ считали случаи с уровнем сАД выше 200 мм рт.ст., дАД — выше 115 мм рт.ст., при регистрации такого уровня на фоне проводимой комплексной гипотензивной терапии не реже чем 3 раза за 30 дней наблюдения [6].

В первую группу включили 43 больных с АГ I-II ст., в том числе 2-х мужчин и 41 женщину в возрасте от 25 до 66 лет, в среднем — 48,3±1,7 года. Во 2-ю группу вошли 45 больных с АГ III ст., в том числе 2 мужчины и 43 женщины в возрасте от 34 до 65 лет, в среднем — 49,5±1,3 года. В 3-ю группу был включен 41 больной ЗАГ, в том числе 1 мужчина и 40 женщин в возрасте от 32 до 66 лет (в среднем — 48,3±1,4 года).

Для характеристики ожирения использовали классификацию ВОЗ (1998), градации в которой оцениваются по индексу Кетле (соотношение — масса в кг/рост в м²) [7]. В первой группе с ожирением было 25 больных, с нормальной массой тела — 15 и с дефицитом массы — 1 больная. Индивидуальные показатели выраженности ожирения колебались от 26,3 до 39,2 кг/м², составив, в среднем, 32,2±0,87 кг/м².

В 1-й группе у 20 женщин (46,5%) был репродуктивный период жизни, у 18 — менопауза и у одной — период перименопаузы. В трех случаях наблюдалась симптоматика климактерического синдрома, две больные перенесли прежде операцию гистерэктомии. Исходный уровень сАД у 11 больных в группе был при госпитализации в пределах 140-159 мм рт.ст., у 18 больных — в пределах 160-179 мм рт.ст., выше 180 мм рт.ст. — у 12 больных, в среднем — 164,1±2,3 мм рт.ст. Уровень дАД в этот период в пределах ниже 90 мм рт.ст. отмечался у одного больного, в пределах 90-99 мм рт.ст. — у 11, в пределах 100-109 мм рт.ст. — у 24 и свыше 110 мм рт.ст. — у 5 больных, в среднем — 98,6±1,0 мм рт.ст. Двенадцати больным (из 43-х) гипотензивную терапию не назначали, при этом у 2-х из них уровень АД за период 3-4-недельного наблюдения не превышал целевых значений нормотензии — 130/85 мм рт.ст. У 10 других наблюдались эпизоды повышения АД. Гипотензивную терапию 1 препаратом проводили у 8 больных, двумя препаратами — у 10 и 3 препаратами — у 6 больных. Полной нормализации АД удалось добиться у 14 больных из 43, неполной — у 29 больных. Уровень сАД после курса гипотензивного лечения снизился в подгруппе с полной нормализацией АД, в среднем, на 24,3% — систолическое и на 21,7% — диастолическое. В подгруппе без полной нормализации АД уровень сАД снизился, в среднем, на 9,1%, диастолического — на 9,5%.

Во второй группе без ожирения было только 3 (6,7%) больных, у подавляющего большинства было ожирение I-II степени (индекс массы тела не выше 40

кг/м²): у 40 из 45 (88,9%) и у 2 (4,4%) больных он превышал эти значения. Из 43 женщин в этой группе у 22 был репродуктивный период, у 21 — пре- и менопауза, в т.ч. у одной больной наблюдалась симптоматика климактерического синдрома с частыми «приливами» и повышением АД в этот период. Гистерэктомия ранее была выполнена у 4 женщин в группе. Исходный уровень АД при поступлении больных в стационар составлял, в среднем по группе: систолическое АД — 193,7±4,2 (от 140 до 240), диастолическое — 108,8±1,9 (от 90 до 140) мм рт.ст. Монотерапию получали 6 больных (антиадренергическими препаратами центрального действия и антагонистом кальция), лечение двумя гипотензивными препаратами — 19 человек, тремя и более препаратами — 20 больных. Диуретики включали в комплексную гипотензивную терапию у 16 больных.

Полной нормализации АД (уровень систолического АД не выше 140 мм рт.ст. за последние 7 дней лечения) удалось достичь у 4-х больных, у 15 больных — частичной (систолическое АД не выше уровня 160 мм рт.ст.) и у 26 больных стабильной нормотензии достичь не удалось — отдельные значения АД за этот период превышали значения 160 мм рт.ст.

В третьей группе больных с резистентной к терапии и злокачественной АГ ожирением страдали 36 человек, и не было признаков ожирения у 5 больных. В подгруппе больных с ожирением ИМТ колебался в пределах от 26,8 до 48 кг/м², в среднем — 35,6±1,56 кг/м², что было на 3,4 кг больше, чем в 1-й группе (p<0,05). Из 40 женщин в этой группе у 13 (31,7%) был период менопаузы, у 3 — перименопауза, у 4-х — гистерэктомия в анамнезе и у 20 (50%) — репродуктивный период. Симптоматика климактерического синдрома отмечалась у 3-х женщин из группы. Исходный уровень АД в группе до лечения составлял, в среднем: сАД — 231±4,8 (от 180 до 300 мм рт.ст.), дАД — 129,4±4,0 (от 110 до 160 мм рт.ст.). После проведения комбинированной гипотензивной терапии он снизился максимально до средних значений сАД — 147,3±2,3 (от 120 до 170 мм рт.ст.), дАД — 91,1±1,4 (от 80 до 100 мм рт.ст.).

Гипотензивная терапия двумя препаратами проводилась у 6, тремя — у 21, четырьмя и более — у 6 больных. Применялись следующие группы препаратов: ингибиторы АПФ (каптоприл, капотен, эналаприл, прилазид, лизиноприл, престариум), центральные антиадренергические препараты (резерпин, допегит, моксонидин, эстулик), бета-адреноблокаторы (метопролол, анаприлин, обзидан, атенолол, коргард), альфа-адреноблокаторы (празозин, минипресс), блокаторы кальциевых каналов (коринфар, нифедипин, адалат, амлодипин, кальцигарт), диуретики (гипотиазид, арифон, фуросемид, верошпирон), комплексные препараты (трирезид, кристепин, адельфан). Диурети-

тическую терапию не применяли в комплексе гипотензивного лечения только у 8 из 41 больного этой группы. У этих больных удавалось достичь максимального гипотензивного эффекта за счет комбинации 3-4 препаратов. Полной нормализации АД не удалось достичь ни в одном случае. У 3-х больных за последние 7 дней лечения систолическое АД не превышало 160 мм рт.ст., у 5 не превышало 170 мм рт.ст., у 5 других — 180 мм рт.ст., у остальных 27-ми было выше этих значений, несмотря на комбинированную гипотензивную терапию, превышая значения сАД = 220 мм рт.ст. — у 7-ми больных.

Критерии исключения. В исследование не включали больных АГ с ранее верифицированным диагнозом нефрогенной, вазоренальной, надпочечниковой гипертензии, клинически выраженным гипертиреозом, микседемой, коарктацией аорты, выраженным отеком синдромом, декомпенсированной сердечной и почечной недостаточностью, тяжелым сахарным диабетом, кетоацидозом; с желтухой, печеночно-клеточной недостаточностью, декомпенсированным легочным сердцем, генерализованной формой псориаза.

Исследование проводили на 2-3-й день от момента поступления больного в стационар. До исследования больным 1-й группы гипотензивную терапию не назначали. Больным 2-й и 3-й групп, с резистентной и злокачественной АГ, назначали терапию ингибиторами АПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл) и диуретиком гипотиазидом в дозе 25-50 мг ежедневно.

Методы исследования

Эхокардиографию у больных артериальной гипертензией выполняли на аппарате «Acuson-128XP» фирмы «Acuson Corporation» (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию левого желудочка оценивали в В-режиме по методу Simpson [8]. Исследование было выполнено у 92 больных. Комплексное исследование функции и структуры органов МВС включало исследование мочи и мочевого осадка, анализ по Нечипоренко, Зимницкому, почечное выведение и клиренс эндогенного креатинина. В комплексе эти исследования были выполнены у 122 больных. Инструментальная диагностика включала ультразвуковое исследование почек и органов МВС, динамическую сцинтиграфию почек, статическую сцинтиграфию почек, экскреторную урографию, по показаниям — компьютерную томографию надпочечников и ангиографию сосудов почек. Исследование суточной экскреции циклических нуклеотидов проводили радиоиммунным методом. Использовали стандартные наборы реагентов типа «Cyclic AMP» и «Cyclic GMP» производства Пражского института радионуклидных исследований (Чехия).

Все результаты исследования были обработаны

статистически с помощью пакета компьютерных программ «Excel» и «Statgraphics» (версия 2.6). Для сравнения непрерывных переменных использовали «t-критерий» Стьюдента. Для оценки признака характеризующего частоту явления — применяли критерий хи-квадрат или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью «U-критерия» Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [9].

Результаты исследования

По результатам исследований нам удалось выделить следующие группы причин хронической АГ у исследованных больных с резистентным к терапии и злокачественным ее течением: *доказанные* — при воздействии на которые удавалось добиться устойчивого гипотензивного эффекта без медикаментозной терапии или при ее сокращении по объему принимаемых препаратов в два или более раза (2 больных), *возможные* — при выявлении классифицируемой хронической патологии тех органов (почки, сосуды, эндокринные железы), повреждение которых связано с развитием симптоматических АГ (19 больных) и *предполагаемые* — при выявлении неклассифицируемого повреждения или дисфункции названных органов (18 больных). Еще у двух больных конкретного заболевания, которое можно было бы трактовать как причину хронической АГ, выявить после комплексного клинического и инструментально-биохимического исследования не удалось (табл.1).

В подгруппу с доказанными причинами формирования хронических АГ нами были включены два случая: первый — 35-летняя женщина со злокачественным течением АГ, у которой при ангиографии были выявлены атеросклеротические стенозы двух почечных артерий и ложная аневризма правой бедренной артерии на фоне абдоминального ожирения (индекс Кетле — $31,3 \text{ кг/м}^2$). Механизм АГ был расценен как вазоренальный, и больной было проведено оперативное лечение — пластика почечной артерии с одной стороны, резекция почечной артерии с реамплантацией в аорту, вскрытие ложной аневризмы правой бедренной артерии. После проведенного вмешательства эффективность гипотензивной комбинированной терапии такими препаратами, как допегит, адельфан, фуросемид, капотен, празозин в терапевтических дозировках у больной значительно увеличилась, что позволило отменить ее на 12-й день после последней операции. Для амбулаторного приема был рекомендован капотен в суточной дозе 50 мг в два приема.

Второй случай — женщина 34 лет со злокачественным течением АГ, с анамнестическими указаниями на перенесенную нефропатию беременных. При ангиографии выявлен стеноз левой почечной артерии в сред-

Таблица 1

**Распределение больных с резистентной и злокачественной гипертензией
в зависимости от установленных при исследовании причин ее развития (n=41)**

Подгруппы больных и характеристика причин развития гипертензии	Число случаев
I. С доказанными причинами АГ:	2
1. Женщина 35 лет. Злокачественная АГ. Диагноз :вазореальная гипертензия. Атеросклеротический стеноз левой и правой почечной артерий. Ложная аневризма правой бедренной артерии. Оперативное лечение. 1. Пластика левой почечной артерии. 2. Резекция правой почечной артерии с ее реимплантацией в аорту. 3. Вскрытие ложной аневризмы правой бедренной артерии.	1
2. Женщина 34 года. Злокачественная АГ. Диагноз: вазореальная гипертензия. Стеноз левой почечной артерии. Нефроптоз справа с уменьшением действующей паренхимы почки. Операции № 1. Пластика левой почечной артерии. № 2. Правосторонняя нефропексия. № 3. Правосторонняя нефрэктомия.	1
II. С возможными причинами АГ (в том числе, в сочетании с ожирением III ст. - 4 случая; с сахарным диабетом легкого и средне-тяжелого течения - 4 случая).	19
Хронический пиелонефрит двусторонний, в т.ч., в сочетании с: - подковообразной аномалией развития почки; - нефроптозом; - кистами почек.	8 1 1 2
Хронический пиелонефрит односторонний, в т.ч. в сочетании с: - нефропатией беременности и эклампсией; - добавочными артериями к полюсу почки; - микроаденомой гипофиза, гиперпролактинемией, длительным анамнезом лечения половыми гормонами и ожирением III ст.	3 1 1 1
Мочекаменная болезнь, в т.ч., в сочетании с добавочными артериями к полюсу почки	3 1
Геморрагический васкулит с поражением почек	1
Стриктура прилоханочного сегмента мочеточника с нарушением пассажа мочи	1
Вазореальная гипертензия: сдавление правой почечной артерии, гиперплазия правого надпочечника. Операция: декомпрессия правой почечной артерии. Удаление правого надпочечника.	1
Гемодинамическая гипертензия: девиация брюшной аорты и бедренных артерий с нарушением почечного кровотока и азотовыведения.	1
Сахарный диабет 1 типа с развитием нефросклероза и хронической почечной недостаточности	1
III. С предполагаемыми нефрогенными причинами АГ	18
Неидентифицированные поражения почек:	
- с нарушениями секреторной и экскреторной функций двух почек;	6
- с нарушением экскреторной функции двух почек;	4
- с нарушением экскреторной функции одной почки ;	1
- с уменьшением объема действующей паренхимы одной почки;	3
- с нефункционирующей почкой;	1
- с аномалией развития почечного синуса;	1
- с нефроптозом одной почки более 6 см .	2
IV. Без установленных причин АГ:	2
1. Женщина 53 лет, злокачественная АГ. Нефропатия в двух случаях беременности (изменения в моче, отеки, синдром). Наследственная отягощенность по АГ по женской линии (мать, сестры). Выявлено: удвоение левой почки, снижение скорости клубочковой фильтрации. Симптоматика климактерического синдрома.	1
2. Женщина 49 лет. Тяжелое течение АГ. Наследственная отягощенность по женской линии (мать). Ожирение I ст. Сахарный диабет – легкое течение. Климактерический синдром.	1

Таблица 2

Клинико-лабораторные данные больных с различной тяжестью артериальной гипертензии

Методы исследования, показатели	Группы больных АГ		
	Группа I (n=43)	Группа II (n=45)	Группа III (n=41)
Ожирение, число больных:			
I-II степени	26(60,4%)	40(88,9%)	26(63,4%)
III степени	1(2,3%)	2(4,4%)	10(24,4%)
Без ожирения	16(37,2%)	3(6,7%)	5(12,2%)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,3±0,87 (19,3-39,2)	31,4±1,51 (20,5-45,2)	34,8±1,7 (21,3-48)
Возраст, годы	48,3±1,74 (25-66)	49,5±1,31 (28-66)	48,3±1,4 (32-66)
Нефрологический анамнез:			
Цистит, цистопиелит	6(13,9%)	5(11,1%)	3(7,3%)
Нефрит	2(4,6%)	4(8,9%)	4(9,7%)
Эклампсия	0	0	2(4,9%)
Нефропатия беременных	6(13,9%)	7(15,5%)	3(7,3%)
Мочекаменная болезнь, почечная колика	7(16,3%)	6(13,3%)	3(7,3%)
Опухоль надпочечника	0	0	2(4,9%)
Удвоение почки	0	0	1(2,4%)
Геморрагический васкулит с почечным синдромом	0	0	1(2,4%)
Киста почки	0	0	1(2,4%)
Без анамнеза	16(37,2%)	24(53,3%)	19(46,3%)
Травмы области почек, мочевого пузыря	1(2,3%)	1(2,2%)	0
Изменения мочи:			
Лейкоцитурия	7(16,3%)	8(17,7%)	5(12,2%)
Эритроцитурия	3(7,0%)	4(8,9%)	2(4,9%)
Протеинурия	1(2,3%)	7(15,5%)	3(7,3%)
Бактериурия	1(2,3%)	2(4,4%)	3(7,3%)
Цилиндрурия	0	3(6,7%)	1(2,4%)
Никтурия	7(16,3%)	6(13,3%)	3(7,3%)
Снижение плотности	2(4,6%)	6(13,3%)	3(7,3%)
Изменение реакции	5(11,6%)	2(4,4%)	6(14,6%)
Увеличение суточной концентрации креатинина и мочевины	3(7,0%)	7(15,5%)	7(17,1%)
Глюкозурия	1(2,3%)	0	2(4,9%)
Без патологии	12(27,9%)	22(48,9%)	20(48,8%)
Наследственная отягощенность:			
АГ по мужской линии	4(9,3%)	6(13,3%)	12(29,3%)
АГ по женской линии	13(30,2%)	14(31,1%)	19(46,3%)
ИБС, все формы	9(20,9%)	7(15,5%)	4(9,7%)
СД	4(9,3%)	1(4,4%)	1(2,4%)
Заболевания почек	1(2,3%)	5(11,1%)	0
Отсутствует	5(11,6%)	6(13,3%)	1(2,4%)
Сопутствующие заболевания и осложнения:			
Сердечно-сосудистые симптомы и заболевания			
Боли в сердце	8(18,6%)	8(17,8%)	9(21,9%)
ИБС, все формы	7(16,3%)	7(15,5%)	8(19,5%)
АК, ПИК	4(9,3%)	4(8,9%)	5(12,2%)
Стенокардия	3(7,0%)	3(6,7%)	3(7,3%)
Атеросклероз аорты	2(4,6%)	3(6,7%)	2(4,9%)
Холестерин сыворотки крови (ммоль/л)	6,09±0,29 (3,9-10,1)	6,08±0,35 (3,4-13,3)	6,99±0,41 (2,7-14,7)
Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия	11(39,3%)	14(45,2%)	14(45,2%)
Мерцательная аритмия	0	6(13,3%)	3(7,3%)
Извитость сонных, позвоночных и подключичной артерий	0	1(2,2%)	0
Аневризма бедренной артерии	0	0	1(2,4%)
Варикозные вены ног	1(2,3%)	1(2,2%)	6(14,6%)
Геморрагический васкулит	0	0	1(2,4%)
Миокардит	0	1(2,2%)	0
Пороки сердца	0	1(2,2%)	1(2,4%)
Неврологические заболевания			
ЦВБ	2(4,6%)	5(17,1%)	2(4,9%)
Транзиторные ишемические атаки	2(4,6%)	1(2,2%)	1(2,4%)
Инсульт	2(4,6%)	2(4,4%)	5(12,2%)

Методы исследования, показатели	Группы больных АГ		
	Группа I (n=43)	Группа II (n=45)	Группа III (n=41)
Головная боль	6(13,9%)	6(13,3%)	5(12,2%)
Синдром эпилепсии	2(4,6%)	0	1(2,4%)
Вертебро-базилярная недостаточность	1(2,3%)	2(4,4%)	3(7,3%)
Посттравматическая энцефалопатия	2(4,6%)	1(2,2%)	0
Синкопальные состояния	1(2,3%)	2(4,4%)	4(9,7%)
Арахноидит	2(4,6%)	0	0
Неврит тройничного нерва	0	0	1(2,4%)
Субарахноидальная киста	1(2,3%)	0	0
Заболевания ЖКТ:			
Хр.гастрит,полип желудка	8(18,6%)	4(8,9%)	4(9,7%)
Хр.гепатит,стеатоз,гемангиома печени	4(9,3%)	2(4,4%)	4(9,7%)
Хр.язва 12-перстной кишки,желудка	2(4,6%)	2(4,4%)	1(2,4%)
Хронический холецистит, ЖКБ	11(25,6%)	12(26,7%)	5(12,2%)
Геморрой	2(4,6%)	0	0
Хр.панкреатит,уплотнение железы	3(7,0%)	1(2,2%)	6(14,6%)
Болезни органов дыхания:			
Атопическая астма	2(4,6%)	2(4,4%)	0
Эмфизема,пневмосклероз	2(4,6%)	2(4,4%)	1(2,4%)
Гайморит,вазомоторный ринит, хронический тонзиллит	2(4,6%)	3(6,7%)	1(2,4%)
Застой в легких	1(2,3%)	1(2,2%)	0
Хр.бронхит	4(9,3%)	2(4,4%)	0
Эндокринные заболевания:			
Аденокарцинома щитовидной железы	1(2,3%)	0	0
Зоб, гипертиреоз, тиреоидит	3(7,0%)	2(4,4%)	0
Пустое турецкое седло, Гиперпролактинемия, Пролактинома	1(2,3%)	1(2,2%)	0
Увеличение, киста надпочечника	0	0	3(7,0%)
Кальцификация гипофиза, Гипоталамический синдром	0	0	2(4,8%)
Лечение стероидными и половыми гормонами	2(4,6%)	0	1(2,4%)
Гипергликемия	4(9,3%)	1(2,2%)	1(2,4%)
Сахарный диабет,легкий	1(2,3%)	5(11,1%)	9(21,9%)
средней тяжести	0	2(4,4%)	3(7,0%)
Изменения психики:			
Астено-невротический синдром	6(13,9%)	3(6,7%)	1(2,4%)
Психопатия	1(2,3%)	1(2,2%)	0
Депрессия	2(4,6%)	1(2,2%)	2(4,8%)
Истерия	1(2,3%)	0	0
Патология костно-мышечной системы			
Грыжа диска	1(2,3%)	0	0
Инфекционно-аллергический артрит	1(2,3%)	0	0
Подагрический артрит	1(2,3%)	0	0
Остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника	4(9,3%) 5(11,6%)	6(13,3) 1(2,2%)	4(9,7%) 1(2,4%)
Заболевания репродуктивной системы			
Число наблюдений	n=41	n=43	N=40
Миома матки	6(13,9%)	6(13,9%)	1(2,4%)
Хр.аднексит	4(9,3%)	1(2,3%)	1(2,4%)
Кольпит, эрозия шейки матки	1(2,3%)	3(7,0%)	1(2,4%)
Сальпингит,оофорит	0	1(2,3%)	0
Кистама, поликистоз яичников	5(11,6%)	2(4,6%)	1(2,4%)
Климактерический синдром	3(7,0%)	1(2,3%)	3(7,3%)
Дисфункция яичников	2(4,6%)	1(2,3%)	4(9,7%)
Полипоз эндометрия	1(2,3%)	0	0
Репродуктивный период	20(46,5%)	22(51,1%)	15(36,6%)
Пременопауза	1(2,3%)	1(2,3%)	3(7,3%)
Менопауза	22(51,1%)	20(46,5%)	13(31,7%)
Гистерэктомия в анамнезе	2(4,6%)	4(9,3%)	4(9,7%)

Сокращения: ЦВБ - цереброваскулярная болезнь, ИБС -ишемическая болезнь сердца, НК - недостаточность кровообращения, СД - сахарный диабет, АК - атеросклеротический кардиосклероз, ПИК - постинфарктный кардиосклероз,ХС-холестерин,ТГ -триглицериды.

Таблица 3

Частота и характер изменений функции и структуры почек и мочевыделительных органов по данным методов инструментальной диагностики у больных артериальной гипертензией с различной ее тяжестью

Методы, показатели	Группа I	Группа II	Группа III
Ренорадиография и динамическая сцинтиграфия почек (число исследований):	23	35	30
Замедление секреции: одной почки двух почек	1(4,3%) 2(8,7%)	0 2(5,7%)	3(10%) 3(10%)
Замедление экскреции: одной почки двух почек	2(8,7%) 1(4,3%)	1(2,8%) 4(11,4%)	3(10%) 4(13,3%)
Замедление секреции и экскреции: одной почки двух почек	0 5(21,7%)	3(8,6%) 8(22,8%)	0 12(40%)
Асимметрия фаз	1(4,3%)	4(11,4%)	1(3,3%)
Укорочение фаз	2(8,7%)	0	0
Без изменений	5(21,7%)	12(34,3%)	3(10%)
Статическая сцинтиграфия (число исследований):	22	33	31
Деформация почки	1(4,5%)	5(15,1%)	3(9,7%)
Неравномерность накопления: в одной почке в двух почках	2(9,1%) 4(18,2%)	11(33,3%) 9(27,3%)	8(25,5%) 5(16,1%)
Нечеткие контуры почек	10(7,8%)	5(15,1%)	2(6,4%)
Птоз: одной почки двух почек	9(40,9%) 1(4,5%)	5(15,1%) 0	4(12,9%) 1(3,2%)
Уменьшение действующей паренхимы: одной двух почек	4(18,2%) 3(13,6%)	6(18,2%) 0	3(9,7%) 2(6,4%)
Дефекты накопления	3(13,6%)	5(15,1%)	3(9,7%)
Без изменений	3(13,6%)	8(24,2%)	3(9,7%)
УЗИ (число исследований):	n=22	n=23	N=25
Нефросклероз двух почек: с начальными изменениями с выраженными изменениями	2(9,1%) 4(18,2%)	2(8,7%) 5(21,7%)	0 8(32%)
Хр.пиелонефрит двух почек: с начальными изменениями с выраженными изменениями Одной почки	1(4,5%) 1(4,5%) 0	1(4,3%) 1(4,3%) 3(13%)	0 1(4%) 4(16%)
Гидронефроз одной почки: с начальными изменениями с выраженными изменениями	1(4,5%) 0	0 0	0 0
Деформация чашечно-лоханочной системы одной почки: с начальными изменениями с выраженными изменениями Двух почек	1(4,5%) 0 0	2(8,7%) 2(8,7%) 1(4,3%)	0 0 0
Акустическая неоднородность паренхимы и ЧЛС двух почек	1(4,5%)	2(8,7%)	0
Нефроптоз: одной почки двух почек	1(4,5%) 0	1(4,3%) 1(4,3%)	1(4%) 0
Киста почки	0	2(8,7%)	2(8%)
Деформация почки	1(4,5%)	3(13%)	4(16%)
МКБ	2(9,1%)	3(13%)	1(4%)
Застойное полнокровие почек	1(4,5%)	1(4,3%)	0
Без изменений	6(27,3%)	6(26%)	5(20%)
Экскреторная урография (число исследований):	n=12	n=5	n=3
Птоз и дистопия	0	0	1
Сужение и деформация мочеточника	2(16,7%)	1	1
Расширение и деформация ЧЛС	4(33,3%)	1	1
Пиелонефрит: одной почки двух почек	1(8,3%) 0	1 0	0 0
Замедление оттока из ЧЛС	0	2	1
Без изменений	6(50%)	2	0
Ангиография (число исследований):	3	9	8
Извитость почечных артерий, девиация аорты и извитость бедренных артерий	0	3	0

Методы, показатели	Группа I	Группа II	Группа III
Добавочные почечные артерии	2	3	2
Стеноз почечных артерий	1	4	2
Фиброэластоз почечной артерии	1	1	0
Вазо-уретральный конфликт	1	0	0
Без изменений	0	1	0
Компьютерная томография надпочечников	n=4	n=2	n=3
Увеличение надпочечника	0	0	2
Опухоль надпочечника	0	0	1
Без изменений	4	2	0
Исследование сосудов глазного дна	n=23	=31	n=20
Умеренное сужение артерий	8(34,8%)	8(25,8%)	0
Выраженное сужение (S I-II)	0	6(19,4%)	17(85%)
В сочетании с расширенными венами	3(13%)	6(19,4%)	6(30%)
Неравномерность, спазм артерий	1(4,3%)	3(9,7%)	1(5%)
Очаговая дегенерация	0	0	1(5%)
Геморрагии, трансудация на глазном дне	0	1(3,2%)	3(15%)
Начальный ангиосклероз артерий	4(17,4%)	1(3,2%)	0
Венозный стаз и полнокровие	1(4,3%)	2(6,4%)	2(10%)
Увеличение внутриглазного давления	0	1(3,2%)	1(5%)
Без изменений	6(26,1%)	1(3,2%)	0
Эхокардиография	n=18	N=19	N=24
Гипертрофия ЛЖ: начальная	1	2	0
выраженная	3	2	24
задней стенки	1	0	1
симметричная	1	7	23
межжелудочковой перегородки	0	2	0
Расширение полости ЛЖ	2	1	3
ПЖ	1	1	0
Гипокинез задней стенки ЛЖ	1	1	1
Передней, верхушки	0	2	0
Уплотнение корня аорты	0	4	7
Кальциноз :аорты	0	0	2
МК и АК	0	1	1
Обструкция выходного отдела ЛЖ	0	3	1
Жидкость в перикарде	1	1	1
Пролапс МК	5	5	1
Без патологии	0	2	0
Электрокардиография	n=41	n=41	n=35
Изменения трофики миокарда: диффузные	6(14,6%)	13(31,7%)	4(11,4%)
передней стенки	6(14,6%)	4(9,7%)	7(20%)
задне-боковой стенки	4(9,7%)	6(14,6%)	4(11,4%)
Низковольтная ЭКГ	10(24,4%)	4(9,7%)	2(4,9%)
Рубцовые изменения: передне-перегородочная	1(2,4%)	4(9,7%)	1(2,8%)
задне-боковая стенка ЛЖ	4(9,7%)	4(9,7%)	0
Гипертрофия ЛЖ,	2(4,8%)	3(7,3%)	7(20%)
в т.ч. с перегрузкой ЛЖ	1(2,4%)	3(7,3%)	6(17,1%)
Внутрижелудочковые блокады: полная блокада лев. ножки ПГ;	0	0	2(5,7)
передний левый гемиблок	10(24,4%)	15(36,5%)	
Блокада правой ножки ПГ:			
частичная	9(21,9%)	2(4,9%)	8(22,8%)
полная	1(2,4%)	2(4,9%)	3(8,6%)
Синдром S ₁ Q _{III}	1(2,4%)	0	0
Мерцательная аритмия	0	6(14,6%)	3(8,6%)
Аневризма передней стенки ЛЖ	0	1(2,4%)	0
Полифокусная желудочковая экстрасистолия, бигеминия	2(4,8%)	0	0
Без изменений	5(12,2%)	5(12,2%)	3(8,6%)

ней трети. По данным статической сцинтиграфии почек выявлены признаки нефроптоза и уменьшения правой почки. Механизм гипертензии был расценен как вазоренальный, в связи с чем больной была проведена операция пластики левой почечной артерии. Перед операцией больная получала терапию клофелином, капотеном, гипотиазидом в высоких дозах. После операции давление нормализовалось спонтанно без гипотензивной терапии. Через 1,8 года больной по поводу правостороннего нефроптоза, осложненного рецидивирующим пиелонефритом, была выполнена операция нефропексии, после чего (через 15 дней) развилась тяжелая АГ, и больной была назначена терапия капотеном, празозином и гипотиазидом. Больной была выполнена операция правосторонней нефрэктомии. После операции отмечалась полная нормализация АД при приеме 20 мг эналаприла ежедневно.

В следующую подгруппу нами были включены данные о 19 больных, у которых были выявлены заболевания (нозологические формы) расцениваемые нами как *возможные* причины имеющихся у них АГ. Наиболее часто при этом диагностировались заболевания почек и органов мочевыводящей системы: хронический пиелонефрит — 11 случаев, в том числе, односторонний — 3 случая, мочекаменная болезнь — 3 случая, нефроптоз более 6 см — 2 случая, кисты почек — 2 случая, по одному случаю — стриктура прилоханочного сегмента мочеточника с нарушением пассажа мочи и аномалия развития почек (подковообразная почка с нарушениями кровоснабжения и уродинамики). В 5 случаях из 11 пиелонефрит сочетался с другими поражениями и аномалиями развития почек и их структур, имеющими значение в развитии симптоматических АГ, в том числе, с увеличением и кистозной деформацией надпочечников (2 случая), геморрагическим васкулитом с многосистемным поражением (1 случай), наличием добавочных артерий к нижнему полюсу почки (1 случай); еще в одном случае — у больной 47 лет с тяжелой АГ — по анамнестическим данным было установлено, что 7 лет назад, во время беременности, у нее развилась эклампсия и была диагностирована АГ с высоким АД. Сосудистые причины в развитии АГ у больных данной группы были выявлены в 6 случаях из 19. В двух случаях был верифицирован эндокринный механизм развития гипертензии.

У 18 из 41 больного ЗАГ по результатам исследования были выявлены изменения органов и систем, которые *предположительно* можно связать с развитием АГ. К таковым, в основном, относились этиологически неидентифицированные почечные поражения и заболевания, в том числе приведшие к тяжелым нарушениям поглотительно-выделительной функции почек с секреторной и экскреторной дисфункцией двух почек (6), только экскреторной функции двух почек (4), только экскреторной функции одной почки (1), с

уменьшением объема действующей паренхимы одной почки (3), с наличием нефункционирующей (1) и сморщенной (1) почек, с нефроптозом 6 см и более (2), с аномальным развитием почечного синуса (1 случай), в сочетании с сахарным диабетом легкого (2) и средне-тяжелого течения (2), с ожирением III степени (4), с признаками тяжелого атеросклероза и кальциноза абдоминального и грудного отделов аорты (1 случай). У двух из 18 больных эндокринное заболевание — сахарный диабет — предшествовало развитию АГ, а выявленные нами нарушения функции и структуры почек были расценены как проявления диабетического нефросклероза. Как в одном, так и в другом случае, имело место замедление экскреторной фазы ренограммы двух почек по данным ренограммы, неравномерность распределения РФП при сцинтиграфии почек, но только у одного больного имелся патологический мочевой осадок в виде лейкоцитурии, эритроцитурии, протеинурии и снижения удельной плотности мочи. В одном случае из 18 в основе развития синдрома АГ, возможно, имела значение хроническая ишемия мозга и вызванная ею симптоматическая гипертензия невrogenного типа.

В двух случаях из 41 наблюдения в 3-й группе очевидных причин АГ выявить не удалось. По результатам обследования у одной больной были выявлены признаки удвоения левой почки. Полученные данные не позволили уверенно трактовать данный случай как нефрогенную симптоматическую гипертензию, связанную с врожденной аномалией левой почки из-за отсутствия изменений мочевого осадка и нарушений выделительной функции почки, несмотря на некоторое снижение скорости клубочковой фильтрации и анамнестические сведения о развитии отека в период беременности. Во втором случае, у больной 49 лет с тяжелым течением АГ, убедительных данных в пользу симптоматического характера гипертензии получено не было, и окончательный диагноз был сформулирован как первичная гипертензия (гипертоническая болезнь) III степени тяжести.

Таким образом, проведенный анализ возможных причин и механизмов развития АГ у больных в группе с резистентным и злокачественным ее течением позволил установить, что доминирующей причиной, видимо, являются заболевания почек и органов мочевыводящей системы, реже — вазоренальные изменения, формы эндокринной патологии, в том числе, сахарный диабет, поражения аорты и крупных ее ветвей, реже — невrogenные факторы. Самую небольшую группу составляют тяжелые гипертензии, при которых не удается выявить нефрогенных, сосудистых, эндокринных причин, что вынуждает врача останавливаться на концепции АГ неустановленной этиологии.

В выделенных нами трех группах больных с раз-

Таблица 4

Уровень суточной экскреции с мочой циклических нуклеотидов у больных с различной тяжестью артериальной гипертензии ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных и число исследований	Показатели		
	цАМФ (пмоль/сут)	цГМФ (пмоль/сут)	цАМФ/ цГМФ
1. АГ I – II ст. (n=39)	1,47±0,17 (0,34-5,0)	0,77±0,10 (0,12-1,98)	3,40±0,58 (0,14–13,4)
2. АГ III ст. (n=30)	1,27±0,12 (0,12-2,76)	1,10±0,19 (0,10-4,42)	2,64±0,59 (0,2-14,1)
3. ЗАГ (n=31)	1,54±0,28 (0,34-9,3)	1,53±0,37 (0,10-8,3)	3,67±1,33 (0,09-10)
P ₁₋₂	>0,2 нд	>0,1 нд	>0,3 нд
P ₂₋₃	>0,3 нд	>0,2 нд	>0,3 нд
P ₁₋₃	>0,5 нд	<0,05 нд	>0,3 нд

Сокращения: цАМФ – циклический аденозин-монофосфат, цГМФ – циклический гуанин-монофосфат, нд - различие показателей недостоверно.

личной тяжестью гипертензии средний возраст был примерно сходным (табл. 2). Индекс массы тела в группе III был, в среднем, на 9,5% выше ($p > 0,1$, нд.). Частота ожирения высоких градаций, свыше 40 кг/м² была существенно и достоверно выше в группе больных с ЗАГ – 26,8%, против 2,3% в группе с легкой и 4,4% в группе больных со средне-тяжелой АГ ($p < 0,03$; $p < 0,05$, соответственно).

Показатели, отражающие частоту наследственной отягощенности по АГ, были выше в группе III, как по мужской – на 20%, так и по женской линии – на 16,1%, суммарное различие достоверно ($p < 0,02$).

По результатам эхокардиографического исследования отмечалась выраженная тенденция к увеличению случаев выявления признаков гипертрофии левого желудочка сердца от группы больных с легкой АГ до группы с наиболее тяжелой и ЗАГ; так, в 1-й группе таких случаев было 6, в группе II – 13, а в группе III – 21. В основном выявлялись признаки симметричной гипертрофии ЛЖ, значительно реже – асимметричной, в том числе задней стенки – 2 случая, межжелудочковой перегородки – 2 случая и 3 случая с обструкцией выносящего тракта ЛЖ.

По данным ЭКГ-исследования наибольшую связь с тяжестью АГ имела частота низковольтажной ЭКГ (сумма амплитуд зубцов R в стандартных отведениях меньше 15 мм): она была максимальной в группе с легкой АГ – 24,4% и минимальной при ЗАГ – 4,9% ($p < 0,05$), различие достоверно.

Показатели центральной гемодинамики в группах характеризовались снижением показателей насосной функции левого желудочка (сердечный индекс, ударный объем и ударный индекс) и увеличением показателя периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) от группы с наиболее легкой (1 группа) к наиболее тяжелой АГ (группа III), различие средних по группе величин ударного объема составляло 24,4% ($p < 0,05$), ударного индекса – 29,1% ($p < 0,03$), по средней величине ОПСС – 33,1% ($p < 0,03$), (рис.). У всех больных с синдромом ЗАГ тип гемодинамики оценивался как гипокинетический по критериям, предло-

женным В.М.Боголюбовым, т.к. ни у одного из них сердечный индекс не превышал значения 4,2 л/мин/м² (нижняя граница нормы – 3,5 л/мин/м²), а величина ОПСС не была ниже значения 1350 дин/сек/см⁻⁵ (верхняя граница нормы составляет 1200 дин/сек/см⁻⁵) [10].

Самые значительные отличия между группами больных касались данных исследования сосудов глазного дна (табл. 3). Выраженное сужение артерий глазного дна типа ангиопатии Salus I-II наблюдалось у подавляющего большинства больных в группе с наиболее тяжелой АГ и ЗАГ – у 85%, во 2-й группе больных АГ этот показатель составлял 19,4% ($p < 0,001$), то есть выявлялся в 4,4 раза реже. Напротив, умеренное сужение артерий глазного дна выявлялось с наибольшей частотой в группе больных с легкой АГ – у 34,8% больных и не выявлялось в группе больных с наиболее тяжелой АГ и ЗАГ. Сужение артерий в сочетании с расширенными венами также наиболее часто выявлялось у больных с ЗАГ, по сравнению с больными 1-й – группы в 2,3 раза, однако это различие не было статистически достоверным ($p > 0,1$). Такие признаки тяжелого повреждения сосудов глазного дна как геморрагии, транссудация и очаговая дегенерация сетчатки выявлялись, в основном, у больных с наиболее тяжелой АГ – 4 случая (20%) и только в одном случае – 3,2% – в группе больных со средне-тяжелой АГ ($p < 0,05$).

Из эндокринных заболеваний наиболее значимыми были отличия в группах по частоте выявления сахарного диабета – так, легкая и средне-тяжелая его формы были диагностированы у 27,9% больных ЗАГ и только у 2,3% больных в группе легкого течения АГ ($p < 0,03$).

По данным метода ренорадиографии с йод-гиппураном и динамической скинтиграфии с ^{99m}Tc-пента-техом единственным значимым различием был признак замедления секреторной и экскреторной фазы обеих почек, он выявлялся у 40% исследованных больных с тяжелой АГ и почти в два раза реже у больных с менее тяжелой АГ: в группе II – у 22,8% боль-

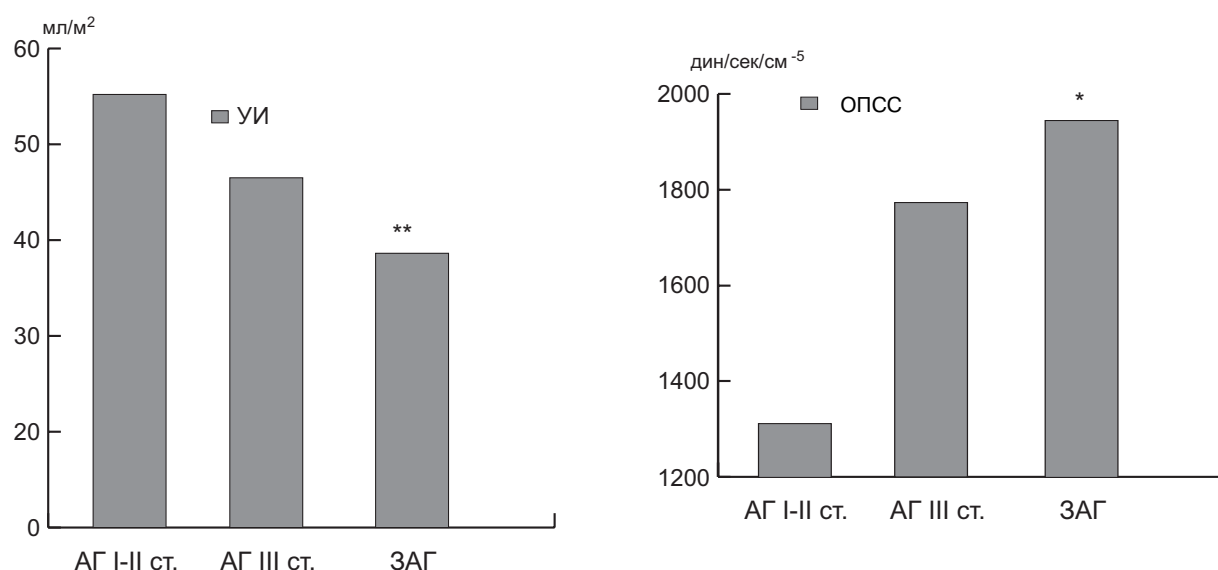


Рис. Характер изменения ударного индекса (УИ) левого желудочка и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) кровотоку у больных с различной тяжестью гипертензии.

Примечание: ** - достоверное отличие от группы I-II ($p < 0,01$); * - $p < 0,05$.

ных ($p = 0,05$), в группе I — у 21,7% больных ($p < 0,05$). Анализ данных другого радионуклидного метода визуализации почек — статической сцинтиграфии — позволил выявить значимые различия только по таким признакам, как нефроптоз и неравномерность накопления РФП в почках. Диагностически значимый нефроптоз, превышавший 4 см, был выявлен в группе с легкой АГ у 45,4% больных (из них у 40,9% — одной почки), достоверно реже у больных II группы — в 15,1% случаев ($p < 0,001$) и ЗАГ — в 16,1% ($p < 0,001$). Признак неравномерности накопления РФП в одной и двух почках выявлялся с частотой 41,6% в группе с ЗАГ, что было выше, чем в группе с легкой АГ на 14,3% ($p > 0,1$, н.д.), а во II-й группе — на 33,3% выше, чем в I-й группе ($p < 0,01$).

По данным ультразвуковой диагностики, признаки нефросклероза с выраженными изменениями несколько чаще выявлялись также у больных с наиболее тяжелой АГ и ЗАГ — в 32% случаев, в группе II — в 21,7%, в группе I — в 18,2%. Различие между группами III и I составляло 13,4% и не было статистически достоверным ($p > 0,1$, н.д.). В целом, патологические изменения почек и органов мочевыводящей системы были выявлены данным методом у 72-80% больных этих групп.

По результатам рентгено-контрастной аортографии и селективной ангиографии почечных артерий anomalies развития и атеросклеротические стенозы почечных сосудов выявлялись во всех трех группах больных. Только в одном случае из 20 проведенных исследований не было выявлено патологии или врожденных anomalies развития почечных сосудов.

Анализ данных сравнения в группах больных показателя скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину позволил установить, что средние показатели СКФ были сопоставимы в группах и не были существенно связаны с тяжестью АГ. Средние значения суточного выведения мочевины с мочой тоже не имели существенной связи с тяжестью АГ и не различались достоверно и значимо в трех сравниваемых группах больных.

Суточное выведение циклических нуклеотидов с мочой было изучено у 39 больных в группе с легкой АГ, у 30 больных со средне-тяжелой АГ и у 31 больного с наиболее тяжелой и злокачественной АГ (табл. 4).

По литературным сведениям, уровень циклических нуклеотидов в плазме крови в суточной моче отражает активность метаболизма внутриклеточного кальция и одновременно — интенсивность взаимодействия простациклина (через цАМФ) и оксида азота (через цГМФ) с эндотелием сосудов [11, 12].

По данным исследования суточной экскреции цГМФ, но не цАМФ, нами была выявлена отчетливая зависимость показателя от тяжести АГ. В III группе больных с наиболее тяжелой АГ показатель был в 2 раза выше, чем в группе с легкой АГ — на 49,7% ($p < 0,05$) и на 28% выше, чем в группе II ($p > 0,2$), на основании чего можно предположить, что экскреция цГМФ увеличивается при утяжелении АГ.

Обсуждение результатов

Исследование позволило установить, что заболевания, способствующие развитию АГ, были примерно

сходными по частоте и семиотике в различных по тяжести группах больных. Как и другие авторы, мы можем назвать их в порядке убывания частоты: ренопаренхиматозные, вазоренальные, эндокринные, сосудистые, неврогенные [3, 13, 14]. При всем разнообразии обнаруженных нами при исследовании этиологических вариантов ЗАГ, мы полагаем, что основная роль в развитии их резистентности к гипотензивной терапии принадлежит сосудистым механизмам, независимо от того, чем первоначально вызвано повышение у них АД — заболеваниями почек, стенозированием почечных артерий, нарушением кровоснабжения почек при аномальном развитии почечных артерий, нарушением прохождения крови по абдоминальной аорте, сосудистыми поражениями мелких и магистральных сосудов при сахарном диабете и т.д. Так, у всех больных ЗАГ мы выявили признаки значительного увеличения общего периферического сосудистого сопротивления при сниженных или близких к норме показателях насосной функции левого желудочка, что является признаком резистивного типа гемодинамики (гипертензии сопротивления).

В исследовании нами получены и прямые данные об участии сосудистой системы больных ЗАГ в формировании выявленных гемодинамических изменений. Ангиоспастические изменения сосудов глазного дна были отмечены у подавляющего большинства обследованных больных ЗАГ, а частота этих изменений в несколько раз была выше при самом тяжелом течении АГ, чем при более легкой гипертензии.

По обнаруженным при исследовании изменениям экскреции цГМФ (но не цАМФ) у больных ЗАГ мы делаем предположение, что хроническое повышение тонуса периферических сосудов может иметь в своей основе сниженную способность сосудистого эндотелия к синтезу и выделению в кровоток такого мощного вазодилататора как оксид азота.

Как и результаты работ других авторов, данное исследование позволило установить, что одним из условий развития крайне тяжелой АГ является сочетание ряда заболеваний и поражений — таких, как нефрогенные, сосудистые, метаболические (ожирение и дислипотеидемия) и эндокринные факторы (сахарный диабет, опухоли гипофиза, надпочечников,

климактерический синдром) [15, 16]. Из этой совокупности патогенных факторов почечный, возможно, является одним из основных в развитии и патогенезе ЗАГ. Именно с его наличием исследователи связывают развитие наиболее тяжелых форм эссенциальной и ряда симптоматических гипертензий [17, 18].

Мы не выявили признаков поражения почек и нарушения их функции лишь у небольшой части больных в группе с ЗАГ — у 8%, в группе с легким течением АГ — у 20%. Сходную статистику выявления нефрогенных и вазоренальных причин тяжелой АГ приводят практически все исследователи данной проблемы [4, 17, 18]. Однако, в нашем исследовании не было получено убедительных данных в пользу концепции о значимости почечной недостаточности в патогенезе ЗАГ. Частота форм заболевания со снижением скорости клубочковой фильтрации и с начальными формами нарушений азотовыведения в группах с различной тяжестью АГ была примерно сходной. Тем не менее, этот вопрос нуждается в уточнении, т.к. в концепции Е.М. Тареева (1972), Х.Орт и соавт. (1977), гипертонии и объемному фактору, в том числе связанным с почечной недостаточностью, отводится основное место в развитии резистентности к гипотензивной терапии и синдрома ЗАГ.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что синдром злокачественной артериальной гипертензии у подавляющего большинства исследованных больных сочетается с разнообразными почечными, вазоренальными, сосудистыми, неврологическими и эндокринными заболеваниями в различных сочетаниях, которые могут быть причиной хронического повышения АД и формирования устойчивости к проводимой гипотензивной терапии. Мы установили, что у больных с тяжелой и злокачественной АГ нефрогенные и вазоренальные причины доминируют, и идентификация этих поражений возможна только при комплексном клинико-биохимическом и инструментальном исследовании.

Литература

1. Вергинская И.М., Дмитриева В.И., Коверный И.К. Региональные проблемы смертности населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения// Здравоохранение РФ.-1993.-№12.-С.15-18.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах// Русский мед.журнал.-1997.-№9.-С.551-558.
3. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и соавт. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторы риска среди мужского населения в городах разных регионов// Кардиология.-2001.-№4.-С.39-43.
4. Арабидзе Г.Г., Л.С.Матвеева, А.И.Куценко и соавт. Синдром злокачественной артериальной гипертензии (раздельная почечная гемодинамика и ренин-ангиотензинная система)/В кн. Артериальная гипертензия. Материалы советско-американского симпозиума. Сочи.- 1978.-М.-1980.-С.282-291.
5. Арабидзе Г.Г., Кацнельсон Л.А., Быков А.В. и др. Особенности лечения больных тяжелой и злокачественной артериальной гипертензией// Кардиология.-1995.-№10.-С.28-32.
6. Рекомендации по лечению гипертонии Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертонии. 1999// Клиническая фармакология и терапия.-1999.-№3.-С.18-22.
7. Obesity - preventing and managing the global epidemic/ WHO Report.-Geneva.-1998.
8. Otto M., Parmean A.S./ Textbook of clinical echocardiography/ Philadelphia, London, Toronto e.a.-W.B.Saunders Co.-1995.-P.255-263.
9. Под ред. Э.Ллойда, У.Ледермана, Ю.Н.Тюрина / М.Финансы и статистика.-1989.-Т.1.-С.510-522.
10. Боголюбов В.М. Радиоизотопная диагностика заболеваний сердца и легких.-М.-1975.
11. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота// Биохимия.-1998.-Т.63, №7.-С.939-947.
12. Tolins JP, Palmer RMJ., Moncada S. et al. Role endothelium-derived relaxing factor(EDRF) in modulation of systemic blood pressure and renal hemodynamic responses// J.Hypertens.-1989.-V.14, N3.-P.337.
13. Вихерт А.М., Коздoba О.А., Спивак Г.Л. Синдром злокачественной гипертонии// Клин.медицина.-1978.-№1.-С.54-59.
14. Kawazoe N. Патофизиология и прогноз при злокачественной гипертонии: сравнение заболеваний, лежащих в ее основе// Fukuoka acta sed.-1989.-V.80, N10.-P.467-476.
15. Беленков Ю.Н., Вихерт О.А., Беличенко О.И. и соавт. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в оценке состояния жизненно важных органов при злокачественном течении артериальной гипертонии// Кардиология.-1989.-№11.-С.47-53.
16. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Гипертоническая болезнь. Классификация, клиника, диагностика, варианты течения. Злокачественный гипертензивный синдром/ В кн. Артериальные гипертензии.-Ленинград. Медицина.-1983.-Гл.23.-С.222-231.
17. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Роль почек в патогенезе гипертонической болезни/ В сб: Артериальная гипертензия и почки. Современные проблемы.-С.Петербург.-1993.-С.3-5.
18. Арабидзе Г.Г., Беличенко О.И., Мегрешвили Р.И. и соавт. Применение динамической скинтиграфии, рентгенокомпьютерной томографии, ультразвукового сканирования почек, определения активности ферментов и концентрации бета-2-микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных артериальными гипертензиями//Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.-1984.-№2.-С.9-16.

Abstract

To determine principal pathogenetic factors of therapy-resistant arterial hypertension (AH), 41 patients were examined: 1 male and 40 females aged 34-65 years, who suffered from malignant arterial hypertension (MAG). Control groups included 43 patients (2 males and 341 females, aged 25-66 years) with Stage I-II AH by WHO-ISH classification (1999), as well as Stage III AH patients (N=45, 2 males and 43 females, aged 34-65 years). Intracardiac and central hemodynamics was assessed by echocardiography, renal function — by renoradiography, dynamic and static renoscintigraphy, and endogenous creatinine clearance. 24-hour extraction of cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) was assessed by radioimmune method.

Renal parenchymal disorders and vasorenal factors were the leading factors of MAH development. In MAH pathogenesis, various pathogenic factors — renal, vascular, endocrine, metabolic, and neurologic — were combined. All MAH patients demonstrated resistant hemodynamic type, with severe vasospastic reactions of eye vessels, and increased cGMP excretion, a symptom of reduced vasodilator (NO) synthesis in vascular endothelium.

Keywords: Malignant arterial hypertension, renal function, differential diagnostics, cyclic nucleotides.

Поступила 15/05-2005

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В., Копелев А.М., Царева О.Н., Потапова Л.С.

ГОУ ВПО РГМУ Росздрав, клиническая больница МСЧ №1 АМО ЗИЛ, Москва

Работа посвящена исследованию толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) с помощью ультразвука высокого разрешения в В-режиме для выявления анатомических проявлений атеросклероза у подростков и лиц молодого возраста. Обследовано 56 пациентов (10 девушек и 46 юношей) от 15 до 28 лет. При анализе влияния различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на толщину комплекса интима-медиа общей сонной и бедренной артерий было выявлено, что при наличии таких факторов риска уже в подростковом возрасте имеет место утолщение сосудистой стенки, причем наибольшему влиянию подвержена общая сонная артерия, нежели бедренная. Толщина комплекса интима-медиа достоверно выше у подростков и лиц молодого возраста, имеющих стабильную гипертензию, ожирение или метаболические нарушения, характерные для метаболического синдрома, по сравнению со здоровыми пациентами.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа, общая сонная и бедренная артерии, корреляция с факторами кардиоваскулярного риска, молодой возраст.

Хорошо известно, что основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является повреждение крупных артерий. Высокая распространенность и риск опасных для жизни осложнений этих болезней подчеркивает необходимость раннего выявления патологии артерий для оценки поражения органов-мишеней, что играет важную роль для определения сердечно-сосудистого риска.

Для анализа структуры и функции крупных артерий используется целый ряд методов, но большинство из них сложны и дороги для рутинной клинической практики. На протяжении последнего десятилетия для выявления анатомических проявлений атеросклероза, оценки темпов его прогрессирования и определения кардиоваскулярного риска широко применяется недорогой доступный неинвазивный метод измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) артерий с помощью ультразвука высокого разрешения в В-режиме. Доказательств обоснованности использования этого метода много. Различные исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали очень хорошую корреляцию между значениями ТИМ общей сонной артерии (ОСА), измеренными ультразвуковым методом и при патологоанатомическом исследовании [17]. Была продемонстрирована высокая воспроизводимость данной методики [9]. Так, по данным некоторых авторов, методика измерения толщины ТИМ имеет воспроизводимость 94,2% для одного оператора и 92,7% — для двух операторов [3]. Известно, что ТИМ левой общей сонной артерии несколько больше, чем правой, зависит от возраста, причем величина ее прироста для левой ОСА 0,0126 мм в год, правой — 0,0117 мм в год, при этом темпы прироста ТИМ статистически выше у мужчин. Средний возраст, в котором статистически достоверно наблюдает-

ся утолщение ТИМ до 1 мм и более, т.е. имеются признаки атеросклеротического процесса, в целом для группы составляет 53,5 лет, для мужчин — 52,8 лет, для женщин — 53,5 лет. Кроме того, популяционные исследования, проведенные на мужчинах и женщинах разных возрастных групп и с различными сочетаниями факторов риска атеросклероза, продемонстрировали сильную корреляцию между ТИМ ОСА, измеренной в В-режиме, с классическими факторами риска [12]. Факторы, влияющие на ТИМ бедренной артерии (БА), изучены в меньшей степени, а имеющиеся данные противоречивы. Есть точка зрения о том, что изменения в ОСА происходят раньше, чем в БА, однако некоторые исследователи считают, что изменения в БА происходят в более молодом возрасте, чем в ОСА [18].

В недавних клинических исследованиях лечебного эффекта статинов изменение ультразвуковой картины сонных артерий соответствовало данным, полученным при ангиографии [19]. Возможно, самым важным является недавнее проспективное исследование, продемонстрировавшее, что измеренная ультразвуковым методом ТИМ ОСА является мощным предиктором инфаркта миокарда и инсульта, даже после корректировки по другим факторам риска [16]. В настоящее время увеличение ТИМ ОСА $\geq 0,9$ мм включено в критерии стратификации риска [4, 5]. Тем не менее, вопрос о возможности использования определения ТИМ ОСА для оценки сердечного риска в молодом и, особенно, подростковом возрасте остается нерешенным, а связь ТИМ ОСА и ТИМ БА в этом возрасте с другими факторами риска, в том числе артериальной гипертензией (АГ) и ожирением, неизученной [21].

Материал и методы

Нами обследовано 56 подростков и лиц молодого возраста (10 девушек и 46 юношей) от 15 до 28 лет, средний возраст — 19,6 лет. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) при помощи портативных регистраторов ТМ 2421 фирмы AND (Япония) с оценкой средних суточных показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, вариабельности, индекса времени, суточного профиля АД. Всем пациентам проводилось измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), роста, массы тела, измерение артериального давления, вычислялось соотношение ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$). Всем пациентам проводился глюкозотолерантный тест и определялся уровень липидов крови. Ультразвуковое доплерографическое обследование и дуплексное сканирование сосудов выполнялось на аппарате Sonoline Omnia (Siemens, Германия) широкополосным датчиком с частотой 7,5–10,5 МГц.

Измерение толщины комплекса интима-медиа проводилось по стандартной методике: в общей сонной артерии на 1,0 – 1,5 см проксимальнее ее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии; в бедренной артерии — на 1 см проксимальнее зоны бифуркации. В норме сонные артерии имеют прямолинейный ход, ТИМ однородной эхоструктуры и эхогенности, состоит из двух четко дифференцированных слоев — эхопозитивной интимы и эхонегативной меди, поверхность ее ровная. Пороговое значение ТИМ ОСА составляет 1,0 – 1,1 мм, БА 1,1 – 1,2 мм. Средняя ТИМ ОСА в возрасте до 30 лет не различается у мужчин и женщин, не превышает нормальных значений и составляет, в среднем, 0,6 мм (от 0,5 до 0,8 мм) [3].

Результаты и обсуждение

В обследованной нами группе подростков и лиц молодого возраста ТИМ ОСА составила от 0,300 до 0,605 мм, средняя — 0,479 мм. ТИМ БА составила от 0,280 до 1,0 мм, средняя — 0,502 мм. Достоверных различий ТИМ как ОСА, так и БА, в возрастных группах младше и старше 18 лет не было, корреляционная связь с возрастом не была статистически значимой ($r=0,23$, $p=0,08$ и $r=0,13$, $p=0,3$ для ОСА и БА соответственно). ТИМ ОСА у юношей составила $0,490 \pm 0,069$ мм и была достоверно выше ($p=0,03$), чем у девушек — $0,424 \pm 0,07$ мм. Достоверных различий ТИМ БА в зависимости от пола не было ($p=0,6$), хотя ТИМ БА у девушек составила $0,481 \pm 0,118$ мм, у юношей — $0,507 \pm 0,132$ мм.

Нами был проведен анализ влияния различных факторов риска ССЗ (АГ, ожирения и метаболическо-

го синдрома) на ТИМ ОСА и ТИМ БА в группе подростков и лиц молодого возраста.

Артериальная гипертензия

Известно, что важную роль в раннем прогрессировании атеросклеротических процессов у взрослых играет артериальная гипертензия.

Так, ТИМ ОСА на 24%, а БА на 19% толще у взрослых гипертоников, чем у нормотоников ($0,67 \pm 0,13$ и $0,62 \pm 0,16$ против $0,54 \pm 0,09$ и $0,52 \pm 0,11$ мм, $p<0,0001$). Однако при сравнении гипертоников, получающих и не получающих антигипертензивную терапию, достоверных различий в ТИМ крупных артерий получено не было [11]. По данным литературы, показатели офисных измерений АД не влияют на ТИМ ОСА, и только у нормотоников выявлена положительная корреляционная связь ТИМ БА с офисными значениями САД ($r=0,43$, $p<0,0005$) и ДАД ($r=0,43$, $p<0,005$). Наибольшее влияние на толщину ТИМ ОСА оказывают показатели СМАД, такие как среднесуточные значения САД и ДАД [11].

Есть данные, свидетельствующие о том, что, ТИМ ОСА у лиц с АГ соответствует таковой у лиц с нормальным АД на 20 лет старше [11]. Это подтверждает тот факт, что возрастные процессы в артериальной стенке при АГ начинаются гораздо раньше. Какую роль играет уровень артериального давления в ремоделировании артерий в молодом возрасте, неизвестно.

Для изучения связи между уровнем АД и ТИМ в подростковом и молодом возрасте все пациенты были разделены нами на 3 группы в зависимости от величины индекса времени систолического АД (ИВСАД) по данным СМАД. В первую группу вошли пациенты с нормальным АД (21 пациент) с ИВСАД $<25\%$, во вторую — 16 пациентов с лабильной артериальной гипертензией (ИВСАД $=25-50\%$), в третью — 16 человек со стабильной артериальной гипертензией (ИВСАД $>50\%$).

В этих группах ТИМ ОСА возрастала (табл. 1) и составила в первой группе $0,448 \pm 0,070$ мм, во второй группе — $0,492 \pm 0,071$ мм, в третьей — $0,507 \pm 0,074$ мм. Однако достоверно ТИМ ОСА различалась только у лиц со стабильной артериальной гипертензией и лиц с нормальным АД ($p=0,018$). Это полностью согласуется с литературными данными [11, 6].

При проведении многофакторного корреляционного анализа данных суточного мониторирования АД и ТИМ артерий 53 подростков и лиц молодого возраста выяснилось, что ТИМ ОСА определенно зависела от показателей СМАД. Причем имели значение только такие показатели, как среднее САД за сутки, суточные и дневные ИВСАД и ИВДАД. Для БА подобные закономерности не выявлялись. Это подтверждает данные авторов, считающих, что ответ бед-

Таблица 1
ТИМ ОСА и БА у подростков и лиц молодого
возраста с нормальным АД,
лабильной и стабильной АГ

Группы	ТИМ ОСА, мм	ТИМ БА, мм
Нормальное АД (n=21)	0,448±0,070	0,514±0,151
Лабильная АГ (n=16)	0,492±0,071	0,500±0,129
Стабильная АГ (n=16)	0,507±0,074	0,490±0,114

ренной артерии на артериальное давление, возможно, другой, чем в сонной артерии, особенно в молодом возрасте. В реакции бедренной артерии на гипертензию могут играть роль такие факторы, как прямохождение, анатомические особенности, высокая восприимчивость к кардиоваскулярным факторам риска [11].

Таким образом, нами было установлено, что у подростков и лиц молодого возраста АГ, и особенно, нагрузка давлением при наличии АГ достоверно влияет на ТИМ ОСА, но не влияет на ТИМ БА, что, с одной стороны, свидетельствует об увеличении жесткости ОСА под влиянием гипертензии раньше, чем БА, а, с другой стороны, подчеркивает необходимость обязательной коррекции АД в подростковом и молодом возрасте при стабильном характере АГ.

Ожирение

Показано, что ожирение у взрослых тесно связано с повышенным риском ССЗ и сопровождается утолщением ТИМ артерий [13]. По данным литературы, ТИМ ОСА утолщается при увеличении ИМТ. При обследовании пациентов 45-64 лет было показано, что при увеличении ИМТ на 1 кг/м² ТИМ ОСА возрастает на 2,5-7,5 мкм [13]. При обследовании женщин молодого возраста было выявлено, что у худых женщин ТИМ ОСА достоверно меньше, чем у женщин с ожирением (0,65 против 0,81 мм, $p < 0,01$). Большое внимание у разных категорий пациентов придается темпам прироста массы тела и продолжительности ожирения. Существует обоснованная точка зрения, что ожирение, возникшее в детском и подростковом возрасте, является метаболическим фундаментом сердечно-сосудистых заболеваний взрослых. Изучению этого вопроса посвящен целый ряд исследований. Так, в результате 55-летнего наблюдения было выявлено, что у взрослых людей, имевших избыточный вес в детском и подростковом возрасте, повышен риск заболеваемости и смертности от сер-

Таблица 2
ТИМ ОСА и БА у подростков и лиц молодого возраста
с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Группа	ТИМ ОСА, мм	ТИМ БА, мм
Нормальная масса тела (n=9)	0,473±0,077	0,507±0,088
Избыточная масса тела (n=20)	0,453±0,077	0,457±0,098
Ожирение (n=27)	0,499±0,066	0,537±0,155

дечно-сосудистых заболеваний, независимо от веса во взрослом возрасте [7]. Хотя и было показано, что детское ожирение является фактором риска развития ССЗ, нет данных о направлении и характере изменений в сосудах у детей и подростков с ожирением и ответа на вопрос, действительно ли атеросклероз, связанный с ожирением, начинается в детстве.

Для определения ИМТ у пациентов старше 18 лет мы использовали индекс Кетле. Для подростков до 18 лет использовали соответствующие табличные значения индекса Кетле [2]. По индексу массы тела все пациенты были разделены на 3 группы: с нормальной массой тела ($ИМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$) - 9 пациентов с ИМТ от 19,35 до 24,76 кг/м², с избыточной массой тела ($ИМТ$ от 25 до 30 кг/м²) - 20 пациентов с ИМТ от 24,82 до 29,78 кг/м², с ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) - 27 пациентов с ИМТ от 29,05 до 50,87 кг/м².

ТИМ ОСА и БА в этих группах достоверно не различалась (табл. 2). Не было выявлено и достоверных отличий этих показателей в зависимости от массы тела (коэффициент корреляции по Спирмену 0,179 при $p > 0,05$).

Таким образом, по нашим данным, в подростковом и молодом возрасте масса тела не оказывает существенного влияния на такие характеристики состояния сосудистой стенки, как ТИМ ОСА и БА. Наши результаты согласуются с мнением тех исследователей, которые считают, что ИМТ сам по себе не влияет на толщину артериальной стенки сонной и бедренной артерий у некоторых категорий пациентов [11], а более важную роль играют сопровождающие ожирение другие метаболические нарушения. Так, при обследовании 86 женщин от 18 до 31 года было показано, что наиболее значимым фактором, определяющим ТИМ, является выраженность инсулинорезистентности, даже после учета возраста, ИМТ, объема талии, уровня АД, глюкозы и липидов крови [8]. Однако, скорее всего, это относится именно к пациентам подросткового и молодого возраста, так как в старших возрастных группах связь ожирения и ТИМ существует.

Метаболический синдром

Важным фактором развития атеросклероза у взрослых пациентов является метаболический синдром (МС), в основе которого лежит инсулинорезистентность. ССЗ и инсульты в два раза чаще встречаются у людей с проявлениями МС [15]. Наряду с ожирением и АГ при МС имеется нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия, которые являются основными факторами, влияющими на ТИМ ОСА [1]. По данным американских исследователей, наличие МС или даже отдельных его компонентов (дислипидемии, дисглюкемии, ожирения, АГ) оказывает влияние на толщину и жесткость сосудистой стенки [22, 20]. Так, при обследовании па-

циентов без ССЗ и инсультов выяснилось, что у имеющих МС ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у людей без проявлений метаболического синдрома (0,747 против 0,704 мм, $p < 0,0001$) [15]. ТИМ коррелирует с наличием абдоминального ожирения ($r=0,33$, $p<0,05$) [19], с уровнем гликемии, с атерогенным липидным профилем [20, 22]. Проявления МС встречаются уже в детском и подростковом возрасте, однако нет точных данных о том, оказывают ли влияние эти метаболические нарушения на ремоделирование сосудистой стенки у юных пациентов.

Для оценки этой связи мы провели анализ наличия признаков метаболического синдрома у 46 подростков и лиц молодого возраста. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности МС: первая группа – 7 пациентов без признаков МС, вторая группа – 26 пациентов с 1 - 2 компонентами МС и третья группа – 13 пациентов с 3 и более компонентами МС. В связи с отсутствием критериев МС в подростковом возрасте, компоненты метаболического синдрома выделялись согласно критериям Adult Treatment Panel III (2001г.):

- 1) абдоминальное ожирение – окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин,
- 2) гипертриглицеридемия $\geq 1,69$ ммоль/л (150 мг/дл),
- 3) снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – $<1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин, для женщин $< 1,23$ ммоль/л (50 мг/дл),
- 4) артериальная гипертензия – АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.,
- 5) гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл).

Измерение ТИМ ОСА в этих группах (табл. 3) отчетливо продемонстрировало влияние проявлений метаболического синдрома на утолщение сосудистой

Таблица 3
ТИМ ОСА и БА у подростков и лиц молодого возраста с наличием или отсутствием компонентов МС

Выраженность МС	ТИМ ОСА, мм	ТИМ БА, мм
Нет проявлений (n=7)	0,416 $\pm$ 0,041	0,481 $\pm$ 0,070
1-2 компонента (n=26)	0,479 $\pm$ 0,080	0,487 $\pm$ 0,108
3 и более компонентов (n=13)	0,505 $\pm$ 0,054	0,568 $\pm$ 0,210

стенки уже в подростковом возрасте. Так, ТИМ ОСА в первой группе составила 0,416 $\pm$ 0,041 мм, во второй группе – 0,479 $\pm$ 0,080 мм, в третьей – 0,505 $\pm$ 0,054 мм. При этом стенка ОСА у пациентов без метаболических нарушений достоверно тоньше не только по сравнению с подростками с полным МС ($p=0,002$), но и по сравнению с пациентами, имеющими только один или два компонента МС ($p=0,04$). Для ТИМ БА подобные закономерности не прослеживались. Это еще раз подтвердило данные о более раннем вовлечении в атеросклеротический процесс именно сонных артерий по сравнению с бедренными артериями.

Выводы

1. В подростковом и молодом возрасте на ТИМ ОСА влияет наличие АГ, ожирения и метаболического синдрома. Достоверное утолщение ТИМ ОСА по сравнению со здоровыми подростками наблюдается при стабильной АГ и высокой нагрузке АД (ИВ-САД $> 50\%$) в течение суток, при наличии ожирения с ИМТ ≥ 30 кг/м² и сочетании различных метаболических нарушений в рамках метаболического синдрома.

2. ТИМ БА не зависит от массы тела, уровня АД и степени выраженности метаболических нарушений в подростковом и молодом возрасте.

3. Изменение состояния сосудистой стенки под влиянием факторов риска ССЗ в подростковом и молодом возрасте возникает в сонной артерии раньше, чем в бедренной.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Несмараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии //Фарматека. 2004, №6 (84), с.62-72.
2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России //Педиатрия. 2003, № 2. Приложение 1, с.1-31.
3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология //Москва. 1999.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр) //Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004. Приложение, с.1-19.
5. 2003 European Society of hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension //J. Hypertens. 2003, 21, 1011-1053
6. Benetos A., Laurent S., Hoesck A.P et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries //Atherosclerosis and Trombosis. 1993; 13: 90-97.
7. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study //N. Engl. J. Med. 1998;338:1650-1656(F)
8. De Pergola G., Ciccone M., Pannacchiulli N. et al. Lower insulin sensitivity as an independent risk factor for carotid wall thickening in normotensive, non-diabetic, non-smoking normal weight and obese premenopausal women //Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000 Jul; 24 (7): 825-9.
9. Eva Lonn. Carotid artery intimamedia thickness – a new noninvasive gold standard for assessing the anatomic extend of atherosclerosis and cardiovascular risk?//Clin. Invest. Med. 1999; 22 (4): 158-60.
10. Flenka Mavri, Mojca Stegnar et al. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women //Obesity Research. 2001; 9: 511-516.
11. F.L. Plavnik, S. Ajzen, O. Kohlmann Jr. et al. Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures //Braz. J. Med. Biol. Res., 2000 Jan; vol. 33(1): 55-64.
12. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with car-

- diovascular risk factors in the ARIC Study //Am. J. Epidemiol. 1991; 134: 250-6
13. June Stevens, Juhaeri, Jianven Cai et al. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness //Obesity Research. 2002; 10: 1000-1007
 14. Kim S.K., Kim H.J., Hur K.Y. et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases //Am. J. Clin. Nutr. 2004 Apr; 79 (4): 593-9.
 15. McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J. et al. Prevalence of coronary heart disease and arterial thickening in patient with metabolic syndrome (The ARIC Study) //Am. J. Cardiol. 2004 Nov 15; 94 (10): 1249-54.
 16. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults //N. Engl. J. Med. 1999; 340: 14-2
 17. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging //Circulation. 1986; 74(6): 1399-406
 18. Plavnic F., Ajzen S., Kohlmann Jr. et al. Intima media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures //Braz. J. Med. Biol. Res. 2002; 33(1):55-64
 19. Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E. et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries //Circulation. 1995; 92:1758-64.
 20. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness //J. Am. Coll. Cardiol. 2004 Apr 21; 43 (8): 1388-95.
 21. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents //Pediatrics. 2004, 114 (2), Supplement, 555-576.
 22. Thomas G.N., Chook P., Qiao M. et al. Deleterious impact of "high normal" glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004 Apr; 24 (4): 739-43.

Abstract

The study is devoted to high-definition ultrasound assessment of intima-media thickness (IMT), for identifying anatomic atherosclerosis manifestation in adolescents and young people. In total, 65 patients (10 females and 46 males) were examined. Analyzing the influence of various cardiovascular risk factors on common carotid and femoral artery IMT, the authors demonstrated that these factors were associated with increased IMT, especially for common carotid artery, as early as in adolescence. IMT was significantly greater in adolescents and young people with stable hypertension, obesity, or metabolic disturbances typical for metabolic syndrome, than in healthy participants.

Keywords: intima-media thickness, common carotid and femoral arteries, correlation with cardiovascular risk factors, young age.

Поступила 27/04-2005

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Стешина Т.Э., Чесникова А.И., Терентьев В.П.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Резюме

В работе изучены особенности суточного профиля артериального давления (СПАД) у больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследованы 64 пациента с АГ 1-2 степени в сочетании с ХОБЛ в фазе ремиссии и 54 человека с гипертонической болезнью 1-2 степени без патологии органов дыхания, которым проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Установлено отсутствие достоверных отличий параметров СПАД у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ и у лиц с АГ без патологии легких. Особенностью СПАД у больных с сочетанной патологией являлось преобладание суточных кривых типа «нон-диппер» и «найт-пикер» на фоне высокой частоты сердечных сокращений, что обусловлено негативным влиянием ХОБЛ на течение АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, суточный профиль артериального давления.

Неуклонный рост числа больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), значительный социально-экономический ущерб, наносимый обществу, отсутствие единой концепции патогенеза АГ у лиц с бронхиальной обструкцией диктуют необходимость дальнейшего расширения знаний в этой области. Ограниченность и противоречивость исследовательских данных об особенностях суточного профиля артериального давления (СПАД) при сочетании АГ и ХОБЛ обусловили проведение нами сравнительной оценки параметров суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с АГ при наличии и отсутствии бронхолегочной патологии.

Цель исследования — изучить особенности СПАД у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование было включено 118 больных, разделенных на две группы. Первая группа состояла из 64 пациентов (40 мужчин и 24 женщины, средний возраст — $61,16 \pm 1,82$ года) с АГ 1-2 степени в сочетании с ХОБЛ в фазе ремиссии. Средняя длительность ХОБЛ у этих пациентов равнялась $17,16 \pm 1,51$ года, средняя длительность АГ — $9,04 \pm 2,04$ года. Во вторую группу вошли 54 человека (33 мужчины и 21 женщина, средний возраст — $58,87 \pm 2,15$ лет) с гипертонической болезнью (эссенциальной АГ) 1-2 степени без патологии органов дыхания. Средняя длительность АГ у этих лиц составляла $10,4 \pm 1,39$ лет и значимо не отличалась от длительности АГ у больных первой группы ($p=0,581$).

В исследование не включались больные с симптоматическими АГ, клиническими признаками ИБС;

острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе; клапанными пороками сердца; тяжелыми нарушениями ритма сердца и проводимости; эндокринными заболеваниями; тяжелой патологией печени и почек, а также получающие глюкокортикостероиды системного действия.

Всем больным было проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью автоматической портативной системы «ЕТОН-01» и СМАД регистраторами АВРМ-02 («MEDITECH», Венгрия) и ВРLab («Петр Телегин», Россия). Интервал между измерениями составлял 15 минут с 7.00 до 23.00 часов и 30 минут — с 23.00 до 7.00 часов. Во время СМАД пациенты вели дневник, в котором отражали моменты физической, эмоциональной и умственной нагрузки, субъективные ощущения (головная боль, сердцебиение и т.д.), время и качество сна, время бодрствования и приема лекарств, приступы удушья или усиления одышки, которые впоследствии сопоставлялись с результатами СМАД. Перед началом статистической обработки периоды бодрствования и сна корректировали с учетом дневниковых записей.

Анализировали: 1) усредненные (среднеарифметические), максимальные и минимальные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, в периоды бодрствования и сна;

2) среднесуточную, среднедневную и средненочную вариабельность систолического (VarСАД), диастолического (VarДАД) АД и ЧСС, рассчитываемую по стандартному отклонению варьирующей величины. Нормальными считали значения VarСАД

не более 15 мм рт. ст. в дневные и ночные часы, Вар-ДАД — не более 14 мм рт.ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность АД считали повышенной при превышении хотя бы одного из четырех критических значений [8];

3) «нагрузку давлением», включающую индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП) гипертензии. ИВ оценивали по проценту измерений, превышающих нормальные показатели для каждого времени суток (140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью); ИП — по площади фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и верхней границей нормального АД [12]. Нормальными показателями считали: ИВСАД и ИВДАД за сутки (ИВСАДсут, ИВДАДсут) < 25%, ИВСАД в дневные часы (ИВСАДд) < 20%, ИВДАД в дневные часы (ИВДАДд) < 15%, ИВСАД и ИВДАД в ночные часы (ИВСАДн, ИВДАДн) < 10% [11].

4) суточный индекс (СИ), определяемый как разность между усредненными значениями АД в периоды бодрствования и сна, отнесенную к усредненным дневным значениям АД и выраженную в процентах. Применяли следующую схему классификации пациентов: «дипперы» — лица с нормальным (оптимальным) снижением АД в ночные часы (СИ от 10 до 20%); «нон-дипперы» — пациенты с недостаточным ночным снижением АД (СИ от 0 до 10%); «овер-дипперы» — пациенты с чрезмерным снижением ночного АД (СИ > 20%); «найт-пикеры» — пациенты с устойчивым повышением ночного АД (СИ < 0).

5) величину утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД определяли как разницу между максимальным и минимальным АД с 4.00 до 10.00 часов утра (АД макс — АД мин).

Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД рассчитывали по формулам:

$$\text{СУП САД (ДАД)} = \frac{\text{САД (ДАД)}_{\text{макс}} - \text{САД (ДАД)}_{\text{мин}} \text{ (мм рт. ст.)}}{t_{\text{макс}} - t_{\text{мин}} \text{ (ч)}}$$

где $t_{\text{макс}}$ — время САД (ДАД) максимального, $t_{\text{мин}}$ — время САД (ДАД) минимального. Нормальными считали значения ВУП САД ниже 56 мм рт. ст., ВУП ДАД — ниже 36 мм рт. ст.; СУП САД и СУП ДАД — ниже 10 мм рт.ст./час и 6 мм рт. ст./час соответственно [9].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc., 2001). Статистические данные представляли в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm SE$). При нормальном распределении выборок достоверность различий оценивали по двухвыборочному критерию Стьюдента, при несоответствии эмпирического распределения нормальным законам применяли тест Манна-Уитни. Выраженные в процентах величины сравнивали при помощи критерия согласия Хи-квад-

рат. Для оценки корреляционной взаимосвязи вычисляли парные коэффициенты корреляции Пирсона. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ усредненных показателей САД и ДАД продемонстрировал их повышение у пациентов обеих групп как за сутки в целом, так и отдельно в периоды бодрствования и сна при отсутствии достоверных межгрупповых различий (табл. 1). При сравнительной оценке максимальных и минимальных значений САД и ДАД в обеих группах за все периоды мониторинга значимых отличий также не выявлено. Следует отметить более высокие усредненные и максимальные показатели САД и ДАД в ночные часы у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, в то время как у лиц 2-й группы данные параметры были выше в дневное время.

При сравнительном анализе индекса времени и индекса площади гипертензии было установлено их существенное повышение у больных обеих групп во все периоды мониторинга, при этом значимых межгрупповых отличий не зафиксировано. Следует отметить несколько более высокие значения показателей нагрузки давлением в ночные часы у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, что согласуется с приведенными выше данными анализа усредненных и максимальных величин АД.

Таким образом, сравнительное исследование не выявило существенных различий усредненных, максимальных и минимальных значений АД, а также нагрузки давлением во все периоды мониторинга у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ и у лиц с АГ без заболеваний легких. Кроме того, не было отмечено достоверной корреляционной связи между уровнем АД и выраженностью бронхиальной обструкции, а также между показателями нагрузки давлением и данными спирометрии, что, на наш взгляд, свидетельствует о едином патогенезе АГ.

Вместе с тем, более высокие показатели гипертонической нагрузки в ночные часы у лиц с сочетанием АГ и ХОБЛ обусловлены, вероятно, утяжелением течения АГ при данной сочетанной патологии.

С учетом ограниченности и противоречивости сведений о динамике пульсового АД у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, а также доказанной взаимосвязи его повышенных значений с изменениями органов-мишеней и неблагоприятным прогнозом АГ [8,10], оценка данного показателя представлялась нам чрезвычайно важной. Исследование показало, что усредненные, максимальные и минимальные значения пульсового АД у пациентов обеих групп достоверно не отличались во все временные периоды.

Таблица 1

Сравнительная характеристика параметров суточного профиля артериального давления у больных с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии хронической обструктивной болезни легких

Показатели (мм рт. ст.)	Группы больных		Достоверность различий
	1 группа (n=64)	2 группа (n=54)	
САДсут	147,82±1,65	146,24±1,70	p=0,658
САДд	149,92±1,61	150,25±1,52	p=0,849
САДн	141,83±1,99	138,93±2,47	p=0,139
Макс САДсут	184,88±2,27	189,26±2,36	p=0,206
Макс САДд	184,44±2,24	188,17±2,41	p=0,654
Макс САДн	165,88±2,27	160,74±2,28	p=0,125
Мин САДсут	115,84±1,81	114,52±2,07	p=0,763
Мин САДд	119,78±1,86	118,96±2,12	p=0,689
Мин САДн	122,56±1,81	120,35±2,38	p=0,561
ДАДсут	89,54±1,10	89,06±1,33	p=0,987
ДАДд	91,85±1,19	92,06±1,27	p=0,819
ДАДн	86,93±1,31	84,49±1,77	p=0,476
Макс ДАДсут	121,22±1,61	122,61±1,33	p=0,724
Макс ДАДд	119,69±1,67	122,22±1,28	p=0,231
Макс ДАДн	103,88±1,61	99,65±2,38	p=0,125
Мин ДАДсут	64,84±1,16	64,65±1,69	p=0,878
Мин ДАДд	69,59±1,19	67,61±1,89	p=0,608
Мин ДАДн	69,44±1,48	69,96±2,02	p=0,946
ПАДсут	58,26±1,59	57,18±1,28	p=0,607
ПАДд	57,93±1,67	58,16±1,24	p=0,819
ПАДн	56,91±1,57	54,45±1,50	p=0,135

Нами выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ПАД и возрастом пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ во все периоды мониторингирования ($r=0,629$, $p=0,000$ (сутки), $r=0,645$, $p=0,000$ (день), $r=0,564$, $p=0,000$ (ночь)). Такая же зависимость отмечена и у лиц с АГ без патологии легких ($r=0,298$, $p=0,021$ (сутки), $r=0,266$, $p=0,04$ (день), $r=0,346$, $p=0,007$ (ночь)). Таким образом, нами не только не выявлены достоверные различия в уровне ПАД, но и отмечены общие закономерные особенности его динамики с увеличением возраста пациентов обеих групп.

Анализ СМАД продемонстрировал отсутствие значимого повышения и достоверных отличий вариабельности АД у пациентов обеих групп во все периоды мониторингирования (табл. 2), отмечена лишь тенденция к повышению ВарСАД в ночные часы у лиц с сочетанной патологией ($p=0,053$).

Вместе с тем, важно подчеркнуть, что в ходе исследования не отмечено достоверной корреляционной связи между вариабельностью АД и показателями ФВД, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии влияния бронхиальной обструкции на величину вариабельности АД, с чем согласны и другие исследователи [5-6].

Немногочисленные параметры СМАД, по которым нам удалось установить статистически достоверные отличия между группами больных, это – среднесуточный, средне-дневной и средне-ночной уровни

ЧСС, более высокие у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ (рис. 1).

Кроме того, у лиц обсуждаемой группы отмечены достоверно более высокие уровни максимальных и минимальных значений ЧСС как за сутки в целом, так и в периоды дневной активности и ночного сна. Нами выявлена также более высокая вариабельность ЧСС в ночные часы у лиц с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Следует отметить, что в качестве возможных причин повышения ЧСС при бронхообструктивной патологии рассматриваются нарушение газового состава крови, формирование легочной гипертензии и ХЛС, особенности функционирования симпатико-адреналовой системы, а также применение бета2-агонистов и теофиллинов [3-4,7].

По-видимому, выявленная нами обратная корреляционная связь между среднесуточными и дневными показателями ЧСС у лиц с сочетанной патологией и уровнем ЖЕЛ ($r=-0,519$, $p=0,033$ и $r=-0,539$, $p=0,026$, соответственно) при отсутствии корреляции с другими показателями ФВД, а также характером проводимой терапии (препараты, дозы, кратность введения) позволяет предположить сложность и многофакторность механизмов, влияющих на функционирование сердечно-сосудистой системы в условиях сочетанной патологии.

Учитывая отсутствие единого мнения относительно динамики АД во время ночного сна у пациентов с сочетанием АГ и бронхообструктивной патологии,

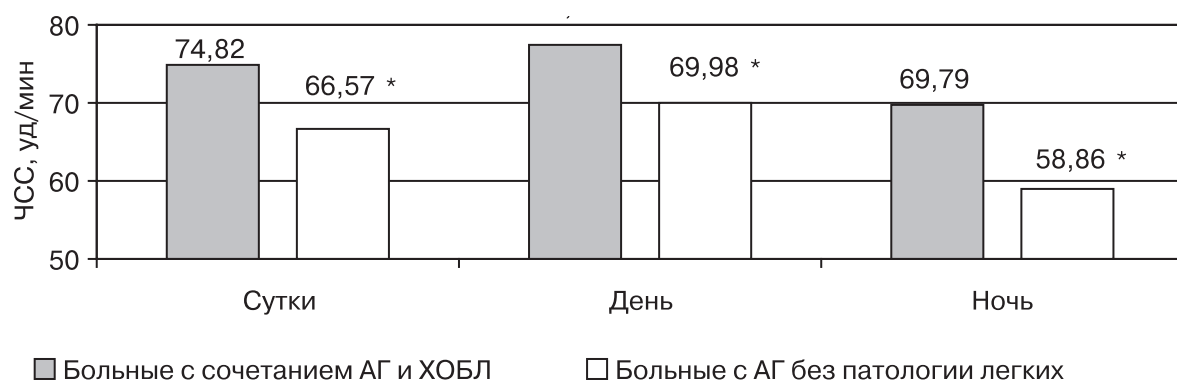


Рис. 1. Сравнительная оценка средней частоты сердечных сокращений у обследованных больных.

Примечание: * – $p < 0,001$.

несомненный интерес для нас представлял сравнительный анализ типов суточных кривых у пациентов 1-й и 2-й групп.

Как показало исследование, у больных обеих групп усредненные значения суточного индекса САД и ДАД не достигали нормального уровня, однако необходимо отметить более низкие значения данного показателя у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ при отсутствии достоверных различий между группами (табл. 2).

Анализ процентного распределения пациентов в зависимости от суточного ритма АД внутри обсуждаемых групп показал, что почти у половины лиц с сочетанием АГ и ХОБЛ (40,6%) отмечалось недостаточное ночное снижение САД («нон-дипперы»), у каждого третьего (34,4%) – его повышение («найт-пикеры»). Адекватное ночное снижение САД («дипперы») фиксировалось лишь у каждого четвертого больного (25,0%) (рис. 2).

Следует отметить, что среди больных с АГ без патологии легких также выявлено преобладание лиц с нарушенным суточным ритмом АД (61,1%). Вместе с тем, в этой группе в 1,5 раза чаще отмечалось адекватное ночное снижение САД (38,9% больных, $p = 0,082$), удельный вес «найт-пикеров» был достоверно ниже

(16,7%, $p = 0,013$), несколько реже встречались «нон-дипперы» (37%, $p = 0,683$). Кроме того, у 7,4% пациентов этой группы фиксировалось чрезмерное ночное снижение САД, чего не отмечалось среди лиц с сочетанной патологией.

Сравнительная оценка суточного ритма ДАД также продемонстрировала существенные межгрупповые различия. Так, нами установлено преобладание «дипперов» среди больных с АГ без патологии легких (51,9%), в то время как среди лиц с сочетанием АГ и ХОБЛ адекватное ночное снижение АД отмечено немногим более, чем у трети больных (37,4%, $p = 0,125$). Кроме того, среди этих пациентов выявлено достоверно более высокое число «найт-пикеров» (25% против 7,5%, $p = 0,002$), количество же «нон-дипперов» и «овер-дипперов» в сравниваемых группах было примерно одинаковым.

Таким образом, сравнительный анализ продемонстрировал более высокие цифры ночного давления у больных с сочетанной патологией, что, по-видимому, обусловлено влиянием ХОБЛ на течение АГ.

Важно подчеркнуть доказанную прогностическую значимость степени ночного снижения АД и в этой связи отметить повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с нарушенным суточным

Таблица 2

Сравнительная характеристика вариабельности и суточного индекса артериального давления у обследованных больных

Показатели	1 группа (n=64)	2 группа (n=54)	Достоверность различий
ВарСАДсут, мм рт. ст.	15,87±0,37	16,25±0,56	$p = 0,102$
ВарСАДд, мм рт. ст.	15,57±0,33	15,97±0,55	$p = 0,976$
ВарСАДн, мм рт. ст.	13,72±0,65	12,04±0,56	$p = 0,053$
ВарДАДсут, мм рт. ст.	13,15±0,39	12,64±0,53	$p = 0,769$
ВарДАДд, мм рт. ст.	12,12±0,43	12,41±0,51	$p = 0,709$
ВарДАДн, мм рт. ст.	11,01±0,49	10,03±0,42	$p = 0,133$
СИСАД, %	5,48±0,83	7,43±1,10	$p = 0,095$
СИДАД, %	7,70±1,23	8,22±1,25	$p = 0,204$

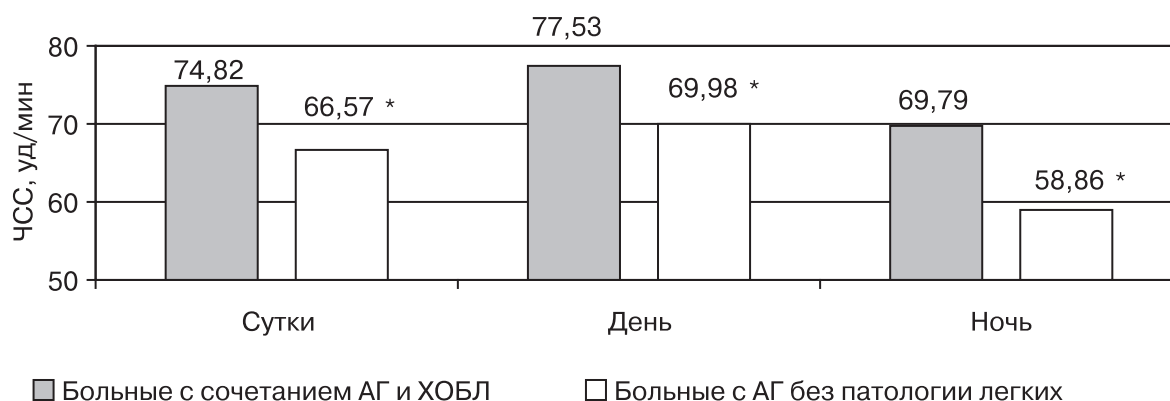


Рис. 2 Распределение больных разных групп по степени ночного снижения артериального давления.

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

ритмом АД в обеих группах [11]. Однако, как свидетельствуют представленные данные, наибольшее число таких пациентов отмечено нами среди лиц с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Анализ литературных источников не дал исчерпывающего ответа на вопрос о причинах нарушения суточного ритма АД у больных с обсуждаемой сочетанной патологией. По мнению ряда авторов, недостаточная степень ночного снижения АД обусловлена ночными приступами удушья и падением парциального давления кислорода в крови, вегетативной дисфункцией, системным действием бета2-агонистов и влиянием эпизодов обструктивного апноэ во сне [1-3,5].

Анализ утренней динамики АД выявил нормальные значения величины и повышение скорости утреннего подъема как САД, так и ДАД, у пациентов обеих групп при отсутствии значимых межгрупповых различий по этим параметрам (табл. 3).

Следует отметить, что наши результаты отличаются от данных Л.И. Ольбинской и соавт. [5], которые выявили более высокую скорость утреннего подъема (СУП) САД у лиц с сочетанием АГ и бронхообструктивной патологии по сравнению с больными с АГ без патологии легких. Однако, возможно, эти различия объясняются включением в указанное исследование пациентов с бронхиальной астмой, у которых, как установлено, отмечается тенденция к более высокой СУП АД по сравнению с больными ХОБЛ. Кроме того, известно, что величина утреннего подъема АД зависит от степени его ночного снижения, которая, как

было показано ранее, была недостаточной у значительного числа пациентов обеих групп.

Несомненный интерес, на наш взгляд, представлял анализ СПАД в сопоставлении с данными дневников пациентов, где ими отмечались приступы удушья или усиления одышки, а также время ингаляций адреномиметиков или холинолитиков. Следует отметить, что, по свидетельству некоторых авторов, имеется связь повышения АД с усилением бронхиальной обструкции и снижение АД непосредственно после ингаляции бета-агонистов с последующим его повышением через 15-20 минут до исходных значений или выше [1].

Нами были проанализированы уровни АД за 30 минут до появления одышки или удушья и в последующие 1,5-2 часа, однако связи подъема АД с усилением одышки или приступами затрудненного дыхания, а также с ингаляциями адреномиметиков или холинолитиков установлено не было.

Вместе с тем, рядом исследователей отмечена связь подъема АД и приступов затрудненного дыхания у пациентов с сочетанием АГ и бронхиальной астмы, в то время как у лиц с хроническим обструктивным бронхитом такой зависимости не выявлено [5]. Вероятно, подъемы АД при приступах удушья у лиц с бронхиальной астмой определяются адаптационной гемодинамической реакцией и психоэмоциональным стрессом, что не характерно для больных ХОБЛ [5-6].

Выводы

1. Немногочисленные отличия параметров СПАД

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей утренней динамики артериального давления у обследованных больных

Показатели	1 группа (n=64)	2 группа (n=54)	Достоверность различий
ВУПСАД, мм рт. ст.	44,67±1,92	40,13±1,78	p=0,234
ВУПДАД, мм рт. ст.	33,11±1,84	29,57±1,61	p=0,216
СУПСАД, мм рт. ст./ч	18,99±0,46	19,51±0,64	p=0,675
СУПДАД, мм рт. ст./ч	11,95±0,42	11,49±0,77	p=0,816

у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ и у лиц с АГ без патологии легких, а также отсутствие связи подъемов АД с усилением одышки или приступами удушья свидетельствуют об эссенциальном генезе артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

2. Особенностью СПАД у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ является преобладание суточных кривых

типа «нон-диппер» и «найт-пикер» на фоне высокой ЧСС, что обусловлено влиянием ХОБЛ на течение АГ.

3. Сочетание АГ и ХОБЛ повышает риск органических поражений, ухудшает прогноз и диктует необходимость оптимизации алгоритмов ведения пациентов с такой сочетанной патологией с обязательным включением СМАД в программу обследования.

Литература

1. Задионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме // Тер. архив 2000; 1:51-55.
2. Иванов С.Н. Функциональная диагностика и лечение артериальной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва 2000; 26 с.
3. Каперко М.А. Кардиоваскулярные и бронхолегочные эффекты при кумулятивном бронхоспазмолитическом у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва 2002; 23 с.
4. Краснова Ю.Н., Черняк Б.А., Дзизинский А.А. Безопасность β_2 -агонистов и атропента у больных хроническими обструктивными болезнями легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Пульмонология 2003; 3:65-70.
5. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2000; 2(22):20-25.
6. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? // Тер. архив 2002; 9:78-81.
7. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Федорова С.И. и др. Бифункциональное мониторирование у больных с сочетанной патологией бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем // Пульмонология 2003; 4:63-67.
8. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления // Сердце 2002; 1:5:240-43.
9. Ярынкина Е.А. Суточные колебания артериального давления у больных эссенциальной гипертензией и особенности его нейрогуморальной регуляции в утренние часы: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Киев 2000; 20 с.
10. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am. J. Hyper. 2000; 13 (2):3-10.
11. O'Brien E., Coats A., Owens P. et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society // BMJ 2000; 320:1128-34.
12. Pickering T.G., Kaplan N.M., Krakoff L.R. et al. American Society of hypertension Expert Panel. Conclusions and recommendations on the clinical use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring // Am. J. Hypertens. 1996; 9:1-11.

Abstract

The study was devoted to circadian blood pressure profile (CBPP) in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Sixty-four patients with Stage I-II AH and COPD in remission phase, together with 54 COPD-free patients with Stage I-II essential AH, underwent lung function (LF) assessment and 24-hour BP monitoring (BPM). There was no significant difference in CBPP for these two groups. In patients with AH and COPD, CBPP was characterized by "non-dipper" and "night-peaker" patterns associated with high heart rate, that was probably explained by COPD negative impact on AH clinical course. Key words: Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, circadian blood pressure profile.

Поступила 28/02-2005

СЕМЕЙНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ В ПОЛИКЛИНИКЕ

Намаканов Б.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 3, Москва

Резюме

Работа посвящена изучению особенностей семейной артериальной гипертензии (АГ), ее диагностических критериев, лечения и прогноза в условиях поликлиники. Сотрудники кафедры в течение 13 лет ведут наблюдения за семьями больных АГ, их родственниками и детьми.

Результаты позволили заключить, что семейная АГ является самостоятельным, генетически опосредованным заболеванием, которое начинается в молодом возрасте.

Ключевые слова: семейная артериальная гипертензия, клинко-диагностические особенности, длительная гипотензивная терапия, прогноз, амбулаторные условия.

Материалы и методы

Обследовано 108 больных семейной АГ, 66 родственников больных семейной АГ и 65 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Помимо рутинных методов клинического обследования, использовался доплер-эхокардиографический метод; для оценки диастолической функции миокарда левого желудочка, кроме того, изучались показатели суточного мониторирования уровня АД, проводилось медико-генетическое консультирование.

Результаты исследования

Для изучения начальных признаков эссенциальной АГ и возможности существования доклинической стадии АГ, обследовались родственники больных семейной АГ. Изучение диастолической функции ЛЖ у родственников больных семейной АГ (РСАГ) выявило существенные изменения, свидетельствующие о наличии признаков диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Обнаружены изменения максимальной скорости раннего наполнения в 49,8% случаев ($p < 0,05$), максимальной скорости позднего наполнения в 19,2% случаев ($p < 0,05$), фракции позднего наполнения — в 33,3% случаев ($p < 0,05$), времени изоволюмического расслабления — в 8,2% случаев ($p < 0,05$). В 50% случаев в группе родственников больных семейной АГ один из индексов наполнения ЛЖ был вне нормы (табл.1).

Показатель активного расслабления ЛЖ — максимальная скорость раннего наполнения (Е) был достоверно ниже (на 20,7%) у родственников больных семейной АГ. У родственников больных семейной АГ достоверно чаще наблюдались изменения трансмитрального кровотока, характерные для диастолической дисфункции ЛЖ. Ухудшение диастолической функции ЛЖ, снижение эластичности миокарда, увеличение жесткости стенок полости ЛЖ, обусловленное ранним развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, предшествует клиническим проявлениям АГ.

При оценке диастолической функции ЛЖ учиты-

Фундаментальные открытия и клинко-эпидемиологические исследования по проблеме эссенциальной АГ, привели к кризису рутинных представлений о природе заболевания и появлению новых взглядов на этиологию и патогенез АГ. Формирование эссенциальной АГ обусловлено множеством сложно-взаимодействующих гемодинамических, нейрогуморальных, метаболических и других факторов. В настоящее время существуют убедительные доказательства наследственной предрасположенности к развитию АГ. Предполагается, что в основе геномной природы АГ лежат динамические мутации, определяющие неменделевский характер наследования [4, 5].

В настоящее время ведутся поиски генов, ответственных за развитие АГ. Интенсивно изучаются полиморфные маркеры генов ангиотензиногена [21, 25], сосудистого рецептора ангиотензина II, ангиотензинпревращающего фермента [26]. Выявление генотипов риска развития АГ, молекулярные генетические исследования недоступны для практического здравоохранения, поэтому предлагается выделять самостоятельную клиническую нозологическую форму — семейную АГ, при наличии агрегации больных АГ в одной семье, при наличии среди родственников первой степени родства двух и более человек больных АГ, развившейся до 50-летнего возраста.

Представляется актуальным изучение клинических особенностей семейной АГ, диагностических подходов и критериев, прогноза и лечения в условиях поликлиники. На протяжении многих лет (1980-2003 г.) нами наблюдаются семьи больных АГ, их ближайшие родственники, дети, родители. Проводимые клинко-эпидемиологические исследования населения г. Москвы позволяют сделать заключение о высокой частоте семейной АГ, достигающей 30-40% среди всего контингента больных, наблюдающихся по поводу АГ [9, 10].

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ-исследования родственников больных семейной АГ и контрольной группы

Показатель	Контрольная группа	РСАГ	p
Е(см/с)	75,67±3,98	60,04±4,54	<0,05
А(см/с)	40,05±2,27	49,47±4,96	<0,002
Е/А	1,84±0,14	1,32±0,17	<0,001
ФПН(%)	30,19±1,37	34,56±2,69	< 0,01
ИММЛЖ(г/м ²)	96,75±3,13	104,86±2,13	<0,0002

валось влияние интракардиальных и экстракардиальных факторов. У пациентов мужского пола наблюдались более высокие показатели максимальной и нормализованной скорости раннего наполнения ЛЖ, ударного объема и сердечного индекса, индекса массы миокарда ЛЖ.

Изучение суточного мониторирования уровня АД (СМАД) у родственников больных семейной АГ выявило специфические признаки, свойственные только этой группе больных. Средний уровень САД в течение суток был выше на 6,28 мм рт. ст. ($p<0,05$), средний уровень САД в дневное время был выше на 6,9 мм рт. ст. ($p<0,01$), средний уровень САД в ночное время был выше на 5,12 мм рт. ст. ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой. Средний уровень ДАД в течение суток был выше на 4,79 мм рт. ст. ($p<0,001$), средний уровень ДАД в дневное время был выше 5,19 мм рт. ст. ($p<0,001$), средний уровень ДАД в ночное время был выше на 3,05 мм рт. ст. ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. Индекс времени и нормированный индекс площади САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы были в несколько раз выше соответствующих показателей контрольной группы. Отмечена высокая вариабельность уровня

САД и ДАД в течение суток и в ночные часы, что свидетельствует о неблагоприятном воздействии на органы-мишени больного (табл.2).

Результаты исследований диастолической функции сердца и суточного мониторирования уровня АД подтверждают гипотезу о существовании доклинической стадии эссенциальной АГ, основными проявлениями которой являются начальные морфофункциональные нарушения миокарда и ремоделирование сосудистой системы. Убедительные доказательства нарушения функции сердца, нарушения параметров суточного мониторирования уровня АД у родственников больных семейной АГ, делает необходимым проведение медико-генетического консультирования, что особенно важно при оценке прогноза развития заболевания у детей и родственников больных АГ.

Опыт многолетнего наблюдения больных семейной АГ на различных стадиях и в различных группах населения показал, что заболевание регистрируется в более молодом возрасте, средний возраст заболевания -33,5 лет. Характерен высокий исходный уровень АД, средний уровень САД – от 147,26 до 153,4 мм рт. ст., а средний исходный уровень ДАД – от 96,45 до 101,1 мм рт. ст. Характерны гипертонические кризы,

Таблица 2

Результаты СМАД у родственников больных семейной АГ (М±m)

Показатели	Контроль	РСАГ
Среднее САД за сутки (мм рт. ст.)	111,8±1,21	118,08±1,3 ***
Среднее ДАД за сутки (мм рт. ст.)	70,74±0,89	75,53±0,75 ***
Вариабельность САД за сутки (мм рт. ст.)	11,61±0,34	13,24±0,38 *
Вариабельность ДАД за сутки (мм рт. ст.)	9,51±0,29	10,78±0,3 *
ИВ САД за сутки (%)	1,31±0,37	7,18±1,23***
ИВ ДАД за сутки (%)	1,49±0,37	7,06±1,23***
Среднее САД за день (мм рт. ст.)	114,57±1,2	121,47±1,34***
Среднее ДАД за день (мм рт. ст.)	73,14±0,93	78,83±0,82**
Вариабельность САД за день (мм рт. ст.)	10,25±0,34	11,75±0,37**
Вариабельность ДАД за день (мм рт. ст.)	8,43±0,3	9,22±0,33
ИВ САД за день (%)	1,46±0,36	7,56±1,24***
Среднее САД за ночь (мм рт. ст.)	99,6±1,17	104,72±1,3**
Среднее ДАД за ночь (мм рт. ст.)	61,37±0,93	64,42±0,86*
Вариабельность САД за ночь (мм рт. ст.)	7,89±0,4	9,32±0,37 *
Вариабельность ДАД за ночь (мм рт. ст.)	6,85±0,31	8,1±0,33*
ИВ САД за ночь (%)	1,11±0,45	6,92±1,55***
ИВ ДАД за ночь (%)	0,57±0,24	3,22±0,73**

Примечание: * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$.

Таблица 3

Результаты ЭхоКГ-исследования больных семейной артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	Контрольная группа	Семейная АГ
E(см/с)	75,67±3,98	45,34±1,89**
A(см/с)	40,05±2,27	61,46±2,45**
E/A	1,84±0,14	0,7±0,06**
Ei (см)	8,89±0,58	6,81±0,34*
Ai(см)	3,86±0,33	6,38±0,17*
ВИР (мс)	62,5±3,78	118,2±5,38**
Ен	5,75±0,37	3,56±0,14**
ФПН(%)	30,19±1,37	46,51±1,32**
ИММЛЖ(r/m ²)	96,75±3,13	52,51±4,96**

Примечание: * p<0,01 **p<0,001.

наблюдающиеся у больных семейной АГ, быстрое прогрессирование заболевания и раннее вовлечение в процесс органов-мишеней, в частности, сердца [9, 10].

Изучение диастолической функции миокарда ЛЖ у больных семейной АГ выявило существенные изменения, свидетельствующие о существовании диастолической дисфункции у больных семейной АГ. Допплерограмма ТМДП характеризовалась перераспределением кровотока в пользу позднего диастолического наполнения (E/A<1). Измененные индексы наполнения ЛЖ, свидетельствующие о диастолической дисфункции, обнаружены для отношения E/A у 86% больных (p<0,05), для максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ – в 54,4% случаев (p<0,05), для фракции позднего наполнения – в 68,9% случаев (p<0,01), для максимальной скорости позднего на-

полнения – в 63,2% случаев (p<0,05), для времени изоволюмического расслабления – в 69,9% случаев (p<0,05), для времени замедления потока раннего наполнения – в 16,1% (p<0,05). В 94% случаев семейной АГ хотя бы один из индексов наполнения ЛЖ находился вне пределов нормальных значений (табл.3).

У больных семейной АГ обнаружены изменения трансмитрального кровотока, свойственные диастолической дисфункции ЛЖ. Результаты свидетельствуют о замедлении активного расслабления (E,ВИР,Ен), увеличении жесткости стенок ЛЖ, снижении диастолических свойств ЛЖ у больных семейной АГ. Подобные результаты получены у 80% больных семейной АГ.

Изучалось влияние интракардиальных и экстракардиальных факторов на показатели диастолического наполнения ЛЖ. Определяющими факторами являются возраст пациентов, индекс ММЛЖ, уровень АД, ЧСС, а также вариант ремоделирования ЛЖ, формирующийся у больных семейной АГ. Показатели диастолической функции ЛЖ при концентрическом варианте гипертрофии ЛЖ достоверно отличаются по уровню E, E/A, ФПН, ВИР (p<0,05). Выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ при концентрическом варианте ремоделирования сердца у больных семейной АГ предполагает глубокие структурные изменения миокарда на ранней стадии заболевания, что, несомненно, подчеркивает генетическую детерминированность их развития.

Результаты суточного мониторингирования АД у больных семейной АГ выявили существенные отличительные признаки (табл. 4).

Таблица 4

Результаты СМАД у больных семейной АГ (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Семейная АГ
Среднее САД за сутки(мм рт ст)	111,8±1,21	144,85±1,47 **
Среднее ДАД за сутки (мм рт ст)	70,74±0,89	95,15±1,02**
Вариабельность САД за сутки	11,61±0,34	15,47±0,46**
Вариабельность ДАД за сутки	9,51±0,29	11,45±0,33 *
ИБ САД за сутки (%)	1,31±0,37	70,27±13,09***
ИБ ДАД за сутки (%)	1,49±0,37	69,78±3,22 ***
Среднее САД за день(мм рт. ст.)	114,57±1,20	148,02±11,50 **
Среднее ДАД за день (мм рт. ст.)	73,34±0,93	97,39±1,09**
Вариабельность САД за день	10,25±0,34	13,61±0,44**
Вариабельность ДАД за день	8,43±0,3	9,81±0,28 *
ИБ САД за день(%)	1,46±0,36	67,84±3,31***
ИБ ДАД за день(%)	1,91±0,5	72,32±3,25 ***
Среднее САД за ночь(мм рт. ст.)	99,6±1,17	131,15±1,34 **
Среднее ДАД за ночь (мм рт. ст.)	61,37±0,93	84,09±1,07**
Вариабельность САД за ночь	7,89±0,4	11,27±0,45 **
Вариабельность ДАД за ночь	6,85±0,31	9,19±0,38 **
ИБ САД за ночь(%)	1,11±0,45	72,63±2,54 ***
ИБ ДАД за ночь (%)	0,57±0,24	63,29±3,44 ***

Примечание: *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001.

Результаты СМАД показали, что средние уровни АД в течение суток, в дневные и ночные часы у больных семейной АГ повышены на 28,5% и на 32,5%, а индексы времени САД и ДАД увеличивались в 50–60 раз. Отмечалась высокая вариабельность уровней АД у больных, преимущественно в ночное время: САД — на 46%, ДАД — на 33%. У больных семейной АГ преобладали пациенты с типом суточного ритма *night peakers*.

В качестве лекарственной терапии больных семейной АГ предлагаются ингибиторы АПФ в сочетании с диуретиками. Нами использовался эналаприл в дозе от 5 до 20 мг/сутки в сочетании с диуретиками тиазидного ряда. Для оценки качества лечения использовался ЭхоКГ — контроль и суточное мониторирование уровня АД. Через 3 месяца лечения у больных отмечалось улучшение диастолических свойств ЛЖ на 30% ($p < 0,01$), и регресс гипертрофии ЛЖ на 8,4% ($p < 0,05$). Отмечалась положительная динамика снижения уровня АД: среднесуточное АД снизилось до 140/91 мм рт. ст., среднедневное АД — до 143/92 мм рт. ст., а средненочное АД — до 136/87 мм рт.ст. Результаты исследования показали нормализующее воздействие эналаприла на суточный профиль АД у больных семейной АГ, что продемонстрировано на ночных показателях уровня АД. Вместе с тем, следует отметить, что для убедительного гипотензивного эффекта и нормализующего воздействия на диастолическую дисфункцию миокарда ЛЖ необходимо более продолжительное лечение — до 3-х лет.

Обсуждение

В настоящее время накоплены многочисленные клинико-экспериментальные данные по изучению природы сердечно-сосудистого ремоделирования, а результаты исследований в области молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Семейная АГ представляет собой самостоятельное заболевание и характеризуется специфическими клинико-диагностическими особенностями. У больных семейной АГ чаще регистрируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ, раннее формирование диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Клиническим проявлениям дисфункции сердца предшествуют структурные изменения кардиомиоцитов. Существующая гипотеза о сложном взаимодействии генов, нейрогуморальных, тканевых и циркулирующих факторов роста миофибрилл в процессе ремоделирования сердца при АГ [22,23] подтверждают существование доклинической стадии АГ. Это особенно актуально и существенно при изучении семейной АГ. В частности, у экспериментальных животных со спонтанной АГ процесс ремоделирования

сердца и сосудов опережает развитие АГ. Показано, что до 75% индивидуальных колебаний массы миокарда объясняются генетической предрасположенностью к ремоделированию сердечно-сосудистой системы и наблюдаются при нормальном уровне АД.

Клинические исследования подтверждают наличие высоких значений массы миокарда ЛЖ у лиц с наследственной предрасположенностью к АГ. В настоящее время достаточно убедительных доказательств о существовании генетической детерминированности развития гипертрофии ЛЖ у человека. Более того, по значениям массы миокарда, по выраженности гипертрофии ЛЖ у больных АГ можно судить о прогнозе заболевания. По данным ряда популяционных исследований, гипертрофия миокарда ЛЖ является частой находкой, без видимых причин ее развития [25]. Исследования последних лет дают основания полагать, что существует отчетливая генетическая детерминированность к развитию концентрической гипертрофии ЛЖ и концентрическому ремоделированию. Этот вывод следует из популяционного исследования, проведенного в Германии на 2293 пациентах среди 319 пар сиблингов [27].

В процессе структурного ремоделирования сердца принимает участие множество белковых субстанций, гормоны, ферменты, рецепторы, факторы роста, внутриклеточные посредники, факторы транскрипции, синтез и уровень которых детерминирован генетическими факторами, что позволяет предполагать зависимость процессов ремоделирования сердца от организации генов белков, принимающих участие в этом процессе. Установлено, что гены ферментов, белков, рецепторов характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов, наличием часто встречаемых в популяции мутаций (более 5%), которые не приводят к значимым изменениям первичной структуры белка и патологическим последствиям, но оказывают влияние на функциональную активность кодируемых белков. Частота различных аллелей генов, характеризующихся структурным полиморфизмом, существенно варьирует в различных популяциях, что дает основания объяснить популяционные и этнические различия в распространении и частоте появления структурных изменений сердца [27]. Существует достаточное количество исследований роли АПФ в патогенезе АГ. В 1988 году при обследовании пациентов с семейной историей АГ была установлена внутрисемейная корреляция уровня циркулирующего АПФ [22, 23].

Кардиомиоциты обеспечены целым рядом комплексов сигнализирующих каскадов, которые трансформируют эти различные элементы в определенные ответы. Возможно также подавление отдельных сигнализирующих путей, что ведет к появлению опреде-

ленных фенотипических признаков. Имеется много фактов, указывающих, что в кардиомиоците в ответ на различные гормональные, механические, физиологические стимулы могут активироваться определенные наборы генов, что ведет к изменению фенотипа клеток, в частности, к увеличению их в размерах, нарушении механической функции. Ингибция патологической гипертрофии может быть достигнута с помощью $G\alpha_q$ – зависимых антагонистов рецепторов, в частности, ангиотензина II, эндотелина 1, простагландинов. Эта проблема нуждается в дальнейшем изучении, проведении многоцентровых исследований с целью получения более достоверных результатов и создания концепции.

У наблюдаемых нами родственников больных семейной АГ наблюдались исходно высокие цифры диастолического АД, патологические типы суточного ритма АД и в 40% случаев наблюдались признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования.

В качестве лекарственной коррекции семейной АГ предлагается использовать ингибиторы АПФ. Согласно общепринятому мнению, структурные и биохимические процессы в кардиомиоците при гипертрофии миокарда ЛЖ не всегда ведут к необратимым фиброзным изменениям, а функциональная активность миокарда после регрессии гипертрофии ЛЖ значительно улучшается. Замечено, что процесс улучшения диастолической функции ЛЖ достигается активнее и достовернее при наличии гипертрофии ЛЖ концентрического типа [3, 6, 12, 14, 15, 18, 24].

Ранее изучалось влияние различных вариантов гипотензивной лекарственной терапии на регресс гипертрофии миокарда ЛЖ. За исключением прямых вазодилататоров, остальные группы гипотензивных препаратов при назначении достаточной дозы, продолжительностью лечения не менее 6 месяцев, в различной степени способствуют регрессу гипертрофии ЛЖ. Результаты проспективного исследования ингибиторов АПФ, антагонистов Са-каналов, диуретиков, бета-адреноблокаторов подтвердили способность гипотензивной лекарственной терапии вызывать обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ. Ингибиторы АПФ, антагонисты Са-каналов, бета-адреноблокаторы способны уменьшить толщину стенки ЛЖ, а диуретики способны уменьшить конечный диастолический размер ЛЖ, преднагрузку [7, 8, 11, 12, 13, 16].

Исходя из механизмов развития диастолической дисфункции, лекарственные препараты улучшают ДДФЛЖ путем уменьшения ЧСС, воздействия на активное расслабление ЛЖ и улучшения диастолических свойств ЛЖ [2, 17].

Улучшая диастолические свойства ЛЖ, улучшая процесс релаксации, лекарственные препараты активно нормализуют нарушенную диастолическую функцию ЛЖ. Ряд авторов объясняет этот феномен уменьшением гипертрофии ЛЖ, обратным развитием фиброзного процесса, уменьшением содержания коллагена в миокарде. Об этом свидетельствуют исследования длительного использования ингибиторов АПФ при АГ, подтвердившие их ремоделирующий эффект на миокард. Положительное воздействие ингибиторов АПФ, их протективный эффект в отношении органов-мишеней, их активный гипотензивный эффект, хорошая переносимость больными, делают их препаратами первого выбора при семейной АГ [15, 1, 8, 19].

По данным Grandi A.M., Gaudio G., Fachinetti A. [20], проведение монотерапии эналаприлом в дозах от 20-40 мг в сутки в течение 4 месяцев у больных семейной АГ способно увеличить среднюю скорость удлинения кардиомиоцита и, тем самым, способствовать улучшению диастолических свойств миокарда, что соответствует нашим наблюдениям.

Таким образом, семейная АГ является самостоятельным, генетически детерминированным заболеванием. Начинается заболевание в молодом возрасте, в среднем в 30 лет, характерны патологические типы суточного ритма АД, гипертонические кризы, быстрое прогрессирование заболевания с вовлечением в процесс органов-мишеней. У больных семейной АГ отмечается преимущественно концентрический тип ремоделирования ЛЖ, раннее формирование диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. У родственников больных семейной АГ наблюдались исходно высокие уровни диастолического АД, патологические типы суточного ритма АД и в 40% случаев наблюдаются признаки диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования. Клинико-диагностические особенности семейной АГ необходимо учитывать при проведении экспертной работы в поликлинике, при оценке прогноза. Ингибиторы АПФ являются приоритетными лекарственными препаратами для лечения семейной АГ.

Литература

1. Аникин В.В., Тезисы докладов I конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ, М.1997.
2. Алехин М.Н. Автореф. к.м.н.,1996.
3. Арабидзе Г.Г. Терапевтический архив, 1997,3,22-28.
4. Бебихов Д.В., Никоненко Т.А., Постнов А.Ю., Кардиология, 1997,4,80-86.
5. Бубнов Ю.И., Арабидзе Г.Г., Павлов А.А., Кардиология, 1997,1,4-7.
6. Горин В.В., Арабидзе Г.Г., Международный медицинский журнал, 1998,2,107-117.
7. Грацианский Н.А., Кардиология, 1997,8,68-81.
8. Метелица В.И., Оганов Р.Г., Терапевтический архив, 1997,8,54-57.
9. Намаканов Б.А., Тезисы, "Человек и лекарство", 2003.
10. Намаканов Б.А., Стремоухов А.А., Тезисы, "Человек и лекарство", 2003.
11. Ольбинская Л.И., Андрушина Т.Б., Захарова В.Л., Кардиология, 1997,9,26-29.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Кардиология, 1998,3,85-90.
13. Тхостова Э.Б. Прошин А.Ю., Белоусов Ю.Б., Кардиология, 10,30-33.
14. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Кардиология, 1999, 2, 49-55.
15. Aepfelbacher F.C., J.Hum. Hypert., 1997,11(5),321-325.
16. Arrighi A., Dilsizan V., Perrone-Fillardi P., Circulation, 1994, 90,213-219.
17. Brutsaert D.L., Sys s.U., Gillebert T.C., J.Am. Coll. Cardiol., 1995,22,318-325.
18. Devereux R.B., Circulation, 1997,95,1983-1985.
19. Ghavari A.G., Lipkowitz M.L., Diamond J.A., Am. J. Hypertension, 1997,10(6),687-691.
20. Grandi A.M., Gaudio G., Fanchetti A., Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1998, 22(9)910-914.
21. Huderova S., Krisanova O., Szomolayova, Bratisl. Lek. Listy., 1995, 96(6),322-325.
22. Katz A., Eur. Heart J., 1995, 16,110-114.
23. Klug D., Robert V., Swynghedauw B //Am. J. Cardiol., 1993,71,43-54.
24. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., Circulation, 1995, 92, (3), 968-706.
25. Shunkert H., Hensel H.W., Gimenez-Roqueplo A.P., Hypertension, 1997, 29(2),628-633.
26. Scharma P., Hingorani A., Jia H., J. Hypertension, 1996,14(S1),S6(2B4).
27. Staessen J.A., Hypertension, 1997,15,(12),1579-1592,

Abstract

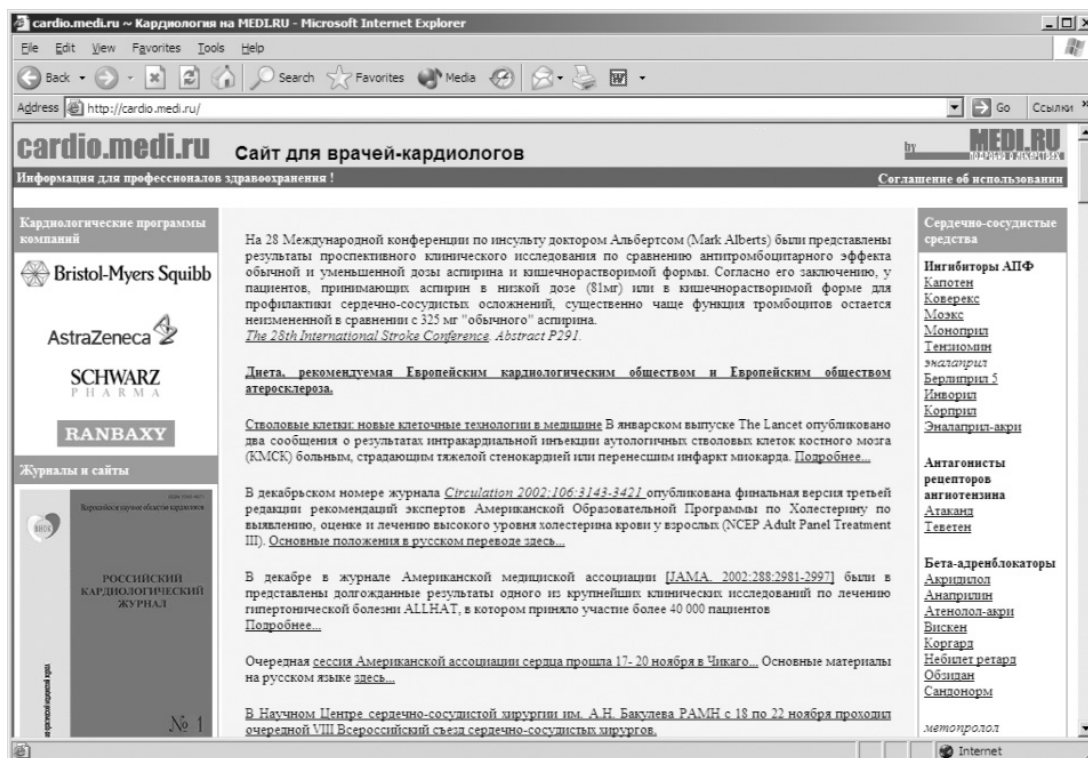
The article is devoted to familial arterial hypertension (AH) – its clinical features, diagnostic criteria, outpatient treatment, and prognosis. The authors have observed families of AH patients, their relatives, and offspring, for 13 years.

According to follow-up results, familial AH is an independent, genetically modified disease manifested at young age.

Keywords: Familial arterial hypertension, clinical and diagnostic features, long-term antihypertensive treatment, prognosis, outpatient settings.

Поступила 10/02-2004

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



ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН

Рукатикина Л.А., Бондарева З.Г., Антонов А.Р.

Новосибирская государственная медицинская академия

Резюме

У 214 мужчин с артериальной гипертензией, разделенных на группы по принципу суммирования метаболических расстройств, и у 45 здоровых лиц исследовали окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов (ОМ ПМЛ) по данным хемилюминесцентного (ХЛ) анализа и провели поиск взаимосвязей его параметров с инсулин-глюкозными параметрами. Полученные показатели отражают прогрессирующее нелинейное усиление ОМ ПМЛ по мере кластеризации метаболического синдрома. Выделены этапы изменений функционального состояния гранулоцитов и дана их характеристика. Выявлены различные варианты корреляционных связей инсулин-глюкозных параметров с индексами хемилюминесценции в зависимости от выраженности метаболических расстройств у больных артериальной гипертензией. Полученные данные постулируют иницирующую прооксидантную роль гиперинсулинемии, реализуемую через усиление ОМ ПМЛ уже на ранних этапах формирования метаболического синдрома у мужчин.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов, хемилюминесцентный анализ.

Кардиоваскулярные (артериальная гипертензия, АГ) и метаболические (абдоминальное ожирение, дислипотеидемия, нарушения углеводного обмена) расстройства объединены в метаболический синдром (МС) на основе их общего проявления – инсулинорезистентности/гиперинсулинемии (ИР/ГИ). Исследования последних лет свидетельствуют, что МС является прогрессирующим состоянием, поскольку суммирование основных компонентов кластера приводит к нарастанию базальной и постнагрузочной гиперинсулинемии с изменением структуры инсулинового ответа [1]. Срыв компенсаторных возможностей β -клеток определяет появление гипергликемии, завершающей формирование «полной» клинической картины метаболического синдрома. Доказана тесная связь гиперинсулинемии с иницированием и ускорением атерогенеза [2].

Высокая атерогенность МС акцентирует принципиальную роль механизмов повреждения эндотелия, определяющих дестабилизацию атеросклеротической бляшки. К ключевым механизмам оксидативного стресса, приводящим к дисфункции эндотелия, относится активация окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов (ОМ ПМЛ), как одного из главных источников реактивных метаболитов кислорода (РМК) в сосудистом русле [3, 4].

При существующих противоречиях в оценке активности полиморфноядерных лейкоцитов при АГ [5, 6], сахарном диабете [7, 8] и ожирении [9-10] не было предпринято попыток оценить ОМ ПМЛ при суммировании различных метаболических отклонений в кластере МС. Практически отсутствуют данные о связях параметров ОМ ПМЛ и ИР/ГИ при каких-ли-

бо компонентах метаболического синдрома. Кроме того, в проведенных исследованиях в группы больных включали лиц разного пола, хотя имеются данные о более выраженных проявлениях оксидативного стресса у мужчин [11].

Целью нашего исследования был анализ параметров ОМ ПМЛ по данным хемилюминесцентного анализа и поиск их взаимосвязей с ИР/ГИ на этапах формирования сердечно-сосудистого метаболического синдрома у мужчин.

Материал и методы

Обследовано 259 мужчин, из них 214 больных АГ и 45 здоровых; последние составили группу 1 (контрольную). Больных АГ разделили на группы по принципу суммирования компонентов МС. Группу 2 составили 51 мужчина с АГ и ИМТ не более $26,9 \text{ кг/м}^2$, группу 3 – 42 больных АГ с избытком массы тела ($\text{ИМТ} > 27$, но менее 30 кг/м^2), группу 4 – 63 больных АГ с абдоминальным ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$). В группу 5 включены 58 больных АГ с абдоминальным ожирением и манифестной гипергликемией. Итак, мужчины групп 2-5 имели АГ, в группах 3-5 отмечен избыток массы тела вплоть до ожирения. У пациентов групп 2-4 была нормогликемия, в группе 5 – нарушения углеводного обмена (табл. 1). Абдоминальный тип ожирения оценивали по окружности талии. Из анализа были исключены лица, у которых комплекс анамнестических, клинических и лабораторных данных выявил признаки воспалительного процесса.

Инсулинемию натощак определяли иммуноферментным автоматизированным методом ELISA с помощью наборов Boehringer Mannheim Immuno-diag-

nostics. Глюкозу капиллярной крови определяли на аппарате «Экзан». ОМ ПМЛ оценивали методом хемилюминесценции *in vitro* при контакте с люминофором (использовали препарат люминола, «Serva», США); реактивные метаболиты кислорода крови испускают кванты света, улавливаемые биохемилюминетром («Биоавтоматика») и переводимые им в электрические сигналы [4, 7-10]. Рассчитывали показатели хемилюминесценции, спонтанной (sp-ХЛ) и индуцированной зимозаном (ind-ХЛ): индексы свечения ($I_{\max}$ и $I_{\text{Sum/T}}$), время достижения максимума свечения ($T_{\max}$), индекс стимуляции (IS), равный отношению суммарных индексов свечения — $I_{\text{Sum/T}}$ ind к $I_{\text{Sum/T}}$ sp.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на основе программ STATISTICA (версия 6.0). Определяли базовые статистики; различия двух средних арифметических оценивали по t-критерию Стьюдента; достоверность всех указанных корреляционных связей оценена при $p < 0,05$.

Результаты

В группах больных АГ с нормальной толерантностью к глюкозе выявлено повышение референтных базальных уровней гликемии в сравнении со здоровыми, достоверное в группах 2 и 4 (табл.2). Параметры инсулинемии у мужчин с АГ даже с нормальной массой тела ($14,70 \pm 1,24$ мкед/мл) превышали контрольные ($9,88 \pm 0,34$; $p = 0,031$) более, чем на 2y ($y = 1,7$), подтверждая наличие гиперинсулинемии. Группируясь около 6 усл.ед. как показателя ИР [12], значения индекса глюкоза/инсулин в группах 2-4 снижались, по мере возрастания избытка массы тела, и были минимальны в группе 4 ($5,82 \pm 0,47$) — при наиболее высоких ИМТ и окружности талии. Снижение индекса в группе 5 отражало, вероятно, некоторую степень относительной инсулиновой недостаточности на момент манифестации нарушений углеводного обмена.

Присоединение к АГ метаболических отклонений сопровождалось достоверным изменением параметров sp-ХЛ. С появлением избытка массы тела и ожирения (группы 3 и 4) число гранулоцитов достоверно увеличивалось (табл. 2), тогда как у больных с нарушениями углеводного обмена отмечалась лишь аналогичная тенденция. Одновременно достоверно возрастал $I_{\max}$ sp во всех группах больных АГ с ИМТ > 27 кг/м² с максимальными значениями в группе 3, отличаясь от здоровых в 2,0 раза ($p = 0,014$). В группах 4 и 5 параметры $I_{\max}$ превышали контрольные в 1,4 и 1,7 раза ($p < 0,05$).

Изменения $I_{\text{Sum/T}}$ при sp-ХЛ были аналогичны. Обращает внимание увеличение суммарного индекса свечения почти в два раза в группе 3 в отличие от группы 2 ($r = 0,048$). Во всех группах больных артери-

альной гипертензией отмечена тенденция к удлинению $T_{\max}$ sp в сравнении с контролем. Максимальные его значения выявлены в группе 4: $15,05 \pm 1,33$ против $11,21 \pm 2,26$ ($p > 0,05$).

В зимозан-индуцированном хемилюминесцентном ответе гранулоцитов (табл.3) $I_{\max}$ возрастал уже в группе 2 ($p = 0,016$), был максимален в группе 3 (превышал контрольный в 2,6 раза, $p = 0,002$), несколько снижался в группе 4 (выше контроля в 1,5 раза, $p = 0,029$) и вновь увеличивался в группе 5 (в 2,3 раза, $p = 0,043$). Отмечена тенденция к удлинению $T_{\max}$ при ind-ХЛ, в сравнении с контролем, в группах 2, 4 и 5. По мере суммирования метаболических расстройств, снижение показателей индекса стимуляции нейтрофилов становилось достоверным — IS минимален в группах 4 и 5.

Корреляционный анализ позволил оценить у мужчин с МС взаимосвязи инсулин-глюкозных показателей и хемилюминесценции. Обнаружены достоверные ($p < 0,05$) корреляции индекса глюкоза/инсулин с показателями ОМ ПМЛ. Данный индекс коррелировал с $T_{\max}$ sp у больных АГ: с нормальной массой ($r = -0,74$), с ожирением ($r = -0,51$) и в обобщенной группе больных (2+3+4) при условии нормогликемии ($r = -0,41$). В группах 4 и 2+3+4 индекс глюкоза/инсулин коррелировал и с $T_{\max}$ ind ($r = -0,55$ и $-0,4$ соответственно). Корреляции индекса с $I_{\max}$ и с $I_{\text{Sum/T}}$ были наиболее тесными в группе 3 (r при sp-ХЛ был равен, соответственно, $-0,64$ и $-0,72$; при ind-ХЛ — $r = -0,85$ и $-0,91$). Универсальность данной связи для мужчин с МС подтверждает ее наличие в обобщенной матрице групп 2+3+4 (при sp-ХЛ $r = -0,39$ и $-0,41$; при ind-ХЛ $r = -0,38$ и $-0,40$).

Уровни инсулина тесно коррелировали с количеством гранулоцитов в группе 2 ($r = 0,85$; $p < 0,05$). У мужчин с АГ и ИМТ < 30 кг/м² выявлены взаимосвязи инсулинемии с индексами свечения при sp-ХЛ ($r = 0,88-0,89$ в группе 2; $r = 0,91-0,93$ в группе 3) и при ind-ХЛ ($r = 0,78-0,89$ в группе 2; $r = 0,78-0,91$ в группе 3; $p < 0,05$).

Корреляционное влияние гликемии на ОМ ПМЛ, проявляющееся ее связью с индексом стимуляции, весьма значительно у здоровых людей ($r = -0,98$; $p < 0,05$). Аналогичная сильная зависимость обнаружена в группе 3 ($r = -0,74$; $p < 0,05$), которую определяют корреляции гликемии со спонтанными $I_{\max}$ и $T_{\max}$ ($r = 0,82$ и $-0,67$). Достоверность выявленных корреляций сохраняется в обобщенной матрице групп 2+3.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении ОМ ПМЛ крови у мужчин с АГ по сравнению со здоровыми. Отмечена четкая зависимость этих изменений от наличия и выраженности метабо-

Таблица 1

Антропометрические параметры и характеристики артериальной гипертензии в обследованных группах

Группы	Параметры (М±m)				
	ИМТ (кг/м²)	ОТ (см)	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	Длительность АГ (лет)
1 (n=45)	24,07±0,43	80,67±1,26	118,13±1,54	76,63±1,37	?
2 (n=51)	25,63±0,28•	86,26±1,17•	142,95±3,61•	96,62±2,82•	10,63±1,98
3 (n=42)	29,39±0,24••	93,23±1,53•	147,69±4,60•	102,08±2,74•	7,36±2,25
4 (n=63)	34,58±0,63••?	108,15±1,59••?	143,55±3,78•	99,76±1,97•	7,90±0,87
5 (n=58)	33,08±0,77••?	102,92±2,28••?	142,44±3,83•	95,19±2,01•	12,63±1,36

Примечания: • – достоверность различия с группой 1 ($p<0,001-0,0001$); • – достоверность различия с группой 2 ($p<0,001-0,0001$); ** – достоверность различия с группой 2 ($p<0,05-0,01$).

лических отклонений. Тенденция к увеличению количества гранулоцитов у больных АГ с нормальной массой тела (в 1,1 раза) становится закономерностью с появлением избыточной массы тела вплоть до ожирения, но без нарушений углеводного обмена (в 1,3 раза, $p<0,05$). Факт лишь повышения числа гранулоцитов без оценки их функционального состояния у больных ИБС был расценен как признак асептического воспаления [13]. Известны данные как об участии полиморфноядерных лейкоцитов в инициации оксидативного стресса и воспаления при артериальной гипертензии [6], так и об отсутствии доказательств повышенной хемилюминесцентной активности гранулоцитов у больных артериальной гипертензией [5].

В нашем исследовании у мужчин с АГ и нормальной массой тела индексы свечения, отражающие интенсивность продукции РМК, имели тенденцию к повышению в условиях sp-ХЛ (в 1,1-1,2 раза) при достоверном увеличении ind-ХЛ (в 1,6 раза, $p<0,02$). С учетом сохранения неизменным индекса стимуляции, эти данные могут свидетельствовать о нестабильном состоянии гранулоцитов, их преколонизации (скрытой переадаптации, когда клетки подвергаются латентному раздражению).

С появлением у больных АГ избытка массы тела хемилюминесцентная активность гранулоцитов, как спонтанная, так и резервная, возрастала до максимальных значений, отличаясь от здоровых более, чем в два раза. При возникновении ожирения ОМ ПМЛ

несколько снижался, а появление гипергликемии вновь его стимулировало. Однако снижение индекса стимуляции у больных с абдоминальным ожирением ($2,20\pm0,18$; $p=0,029$) и, особенно, с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена ($2,14\pm0,19$; $p=0,034$) отражало истощение функционального резерва гранулоцитов.

Chan S.S.et al. (1998) называют функциональную активность гранулоцитов биомаркером оксидативного стресса [4]. Одной из главных мишеней для ПМЛ является эндотелий сосудов. Активированные гранулоциты участвуют в ангиогенезе через механизм прилипания к эндотелию посредством селектинов, исходным материалом для синтеза которых является арахидоновая кислота [10]. Нейтрофилы вырабатывают и другие субстанции, повреждающие эндотелий, в частности – фактор активации тромбоцитов. Его продукцию нейтрофилами модулируют именно РМК, играя важную роль в патогенезе атеротромбоза. В связи с этим, интересны данные о повышенном уровне антител к фактору активации тромбоцитов, а также их ассоциации с уровнями инсулина у лиц с метаболическим синдромом [11], что согласуется с выявленными нами прямыми корреляциями индексов свечения при хемилюминесценции гранулоцитов с показателями инсулинемии. В комплексе указанные результаты могут отражать сложное влияние инсулина на механизмы оксидативного стресса и дисфункции эндотелия.

Высокие уровни продукции РМК нейтрофилами,

Таблица 2

Базальные инсулин-глюкозные характеристики у мужчин с артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома

Группы	Инсулин-глюкозные характеристики (М±m)		
	Гликемия (ммоль/л)	Инсулин (мкЕд/л)	Глюкоза/инсулин (усл.ед.)
1 (n=45)	4,06 ± 0,11 ♦	9,88 ± 0,34	7,67 ± 0,36
2 (n=51)	4,68 ± 0,29♦♦	14,70 ± 1,24•	6,43 ± 0,36•
3 (n=42)	4,29 ± 0,31♦	17,32 ± 3,33•	6,06 ± 0,93•
4 (n=63)	4,46 ± 0,15♦♦	16,40 ± 1,44•	5,82 ± 0,47•
5 (n=63)	8,17 ± 0,33•	17,50 ± 1,93•	7,02 ± 0,80

Примечание: • – достоверность различия с контрольной группой ($p<0,05-0,001$); ♦ – достоверность различия с группой 5 ($p<0,001$).

Таблица 3

Параметры спонтанного хемилюминесцентного анализа у мужчин с артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома

Группы	Параметры с-ХЛ (M±m)							
	Количество ПМЛ	p	I max sp.	p	T max sp.	p	I Sum /T	p
1 (n=45)	2010,5±200,6		0,037±0,003		11,21±2,26		0,015±0,002	
2 (n=38)	2203,1±157,3	0,467	0,046±0,006	0,238	12,188±2,34	0,766	0,025±0,004	0,051
3 (n=30)	2605,6±224,0	0,044	0,075±0,010	0,014	11,818±2,37	0,862	0,049±0,008	0,003
4 (n=67)	2643,4±164,1	0,023	0,052±0,004	0,048	15,05±1,33	0,126	0,034±0,004	0,002
5 (n=54)	2491±165,0	0,331	0,063±0,006	0,046	13,83±1,61	0,457	0,042±0,06	0,021
6 (n=15)	2216,6±233,5	0,566	0,046±0,010	0,343	15,56±3,17	0,293	0,017±0,003	0,747

Примечание: p-достоверность различия с группой 1 (контрольной).

наряду с их повышенной адгезивностью, обнаружены при ожирения *per se* и при его сочетании с сахарным диабетом 2 типа [9]. В то же время, Das R.K. et Muddeshwar M.G. сообщали о сниженной активности ПМЛ при ожирении [14]. Об участии активированных ПМЛ в прогрессировании ангиопатий при сахарном диабете 2 типа сообщали Ohmori M. et al. [8]. Однако при диабете находили как повышенную хемилюминесценцию, так и пониженную, объясняя этим предрасположенность больных с гипергликемией к инфекциям [7].

Противоречия данных литературы относительно активации гранулоцитов при различных компонентах метаболического синдрома могут быть связаны с выбором группы сравнения, а также фрагментарностью оценки функционального состояния ПМЛ (как правило, по активности отдельных ферментов и без учета сочетания гемодинамических и метаболических показателей).

Мы обнаружили повышенный ОМ ПМЛ у больных АГ с абдоминальным ожирением и манифестной гипергликемией в сравнении с имеющими нормальную массу тела и нормогликемию. В то же время, индексы хемилюминесценции у больных с гипергликемией относительно ниже, чем при сочетании АГ с избытком массы тела. Комплексный подход к исследованию ОМ ПМЛ на основе спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции позволяет оценить реактивный потенциал гранулоцитов у больных с гипергликемией. Динамика индекса стимуляции, отражая его истощение, характеризует сниженную биоцидность гранулоцитов и, по-видимому, объясняет подверженность к инфекции при нарушениях углеводного обмена.

Корреляции гликемии с индексами хемилюминесценции отражают сложные патофизиологические взаимосвязи состояния углеводного обмена и ОМ ПМЛ. Сильные достоверные связи гликемии со спонтанными I max и T max ($r=0,82$ и $-0,67$) свидетельствуют об ее влиянии на быстрый и сильный синтез РМК. Эти данные согласуются с сообщениями о том, что вклад ПМЛ в развитие осложнений сахарно-

го диабета зависит от степени его компенсации [15]. В то же время, тесные отрицательные корреляции глюкозы крови с индексом стимуляции у здоровых мужчин и у больных АГ без ожирения ($r=-0,74-0,98$; $p<0,05$) показывают на возможное участие нарушений углеводного обмена в снижении биоцидности гранулоцитов. Следовательно, при различном комплексе метаболических отклонений гипергликемия оказывает на окислительный метаболизм гранулоцитов целый спектр влияний — от стимулирующего до истощающего.

Во взаимоотношениях параметров ИР/ГИ с индексами хемилюминесценции в процессе кластеризации МС нами выявлены различные варианты. Достоверное влияние инсулинемии на число гранулоцитов у больных без избытка массы тела ($r=0,85$; $p<0,05$) согласуется с данными Targher G. et al. (1996) о подобных прямых корреляциях у здоровых мужчин ($r=0,28$; $p<0,01$) [16]. Более слабый характер связи в этом исследовании обусловлен, вероятно, нормальными уровнями АД и отсутствием гиперинсулинемии.

У больных АГ с нормогликемией при различной массе тела корреляции индекса глюкоза/инсулин с T max отражают, на наш взгляд, взаимосвязь ИР и опсонической активности крови. Достоверные сильные корреляции инсулинемии с индексами свечения и количеством гранулоцитов предполагают участие гиперинсулинемии в увеличении синтеза РМК нейтрофилами больных АГ с нормальной и избыточной массой тела.

Итак, имеются тесные сложные связи повышения ИР/ГИ и выраженности оксидативного стресса. Наши данные постулируют иницирующую прооксидантную роль гиперинсулинемии, реализуемую через повышение ОМ ПМЛ на ранних этапах формирования МС. То есть, оксидативный стресс запускается у мужчин, больных АГ, на фоне ИР/ГИ, задолго до появления нарушений углеводного обмена. В этом контексте мнение Zimmet P. et al. отражает возможность того, что дисфункция эндотелия может предшествовать как сахарному диабету 2 типа, так и МС в целом [17].

Таблица 4

**Параметры индуцированной хемилюминесценции
у мужчин с артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома**

Группы	Параметры (M±m)			
	I max ind.	T max ind.	Sum I/T ind.	IS
1 (n=45)	0,063±0,007	12,00±1,73	0,039±0,004	2,97±0,28
2 (n=38)	0,101±0,014 p=0,016	14,00±1,82 p=0,433	0,068±0,009 p=0,015	2,99±0,40 p=0,953
3 (n=30)	0,162±0,021 p=0,002	10,00±2,28 p=0,490	0,103±0,012 p=0,001	2,85±0,51 p=0,581
4 (n=67)	0,098±0,011 p=0,029	12,78±1,18 p=0,704	0,065±0,007 p=0,020	2,20±0,18 p=0,029
5 (n=54)	0,143±0,016 p=0,041	12,25±1,56 p=0,587	0,090±0,010 p=0,048	2,14±0,19 p=0,034
6 (n=15)	0,084±0,018 p=0,200	15,67±2,66 p=0,263	0,051±0,012 p=0,294	3,36±0,53 p=0,565

Примечание: p-достоверность различий с группой 1 (контрольной).

Полученные результаты свидетельствуют о прогрессирующем, но не линейном усилении ОМ ПМЛ у мужчин с АГ, по мере суммирования метаболических отклонений. В динамике этих изменений можно выделить определенную этапность в контексте формирования МС. Этап 1 – прекондиционирование гранулоцитов у мужчин с АГ и гиперинсулинемией с нормальной массой тела (готовность к усилению синтеза РМК в условиях микробной стимуляции); этап 2 – максимальная функциональная активность гранулоцитов у больных АГ с гиперинсулинемией и избыточной массой тела, не достигающей степени ожирения (повышение числа нейтрофилов плюс их способность к синтезу РМК в спонтанных и индуцированных условиях).

Этап 3 – напряженный ОМ ПМЛ у мужчин с АГ, гиперинсулинемией и абдоминальным ожирением (высокий, в отличие от здоровых, но не достигающий максимума синтез РМК при снижении функционального резерва гранулоцитов). Этап 4 – «отчаянный» ОМ ПМЛ у лиц с «полным» метаболическим синдромом, где появление нарушений углеводного обмена завершает его кластеризацию (всплеск спонтанного и индуцированного синтеза РМК при истощении реактивного потенциала).

Последнее обстоятельство, вероятно, отражает гиперстимуляцию ПМЛ за счет повышения адгезивности самих клеток и самоповреждения РМК, образующимся при «респираторном взрыве», наличия эндогенных факторов стимуляции [3]. Некоторое повышение образования РМК у больных с нарушениями углеводного обмена, вероятно, свидетельствует о выраженном аутоповреждении клеток крови. Возможно, в реализации выявленного феномена задействован механизм апоптоза нейтрофилов, ускоряющийся при оксидативном стрессе через нарушение его антиоксидантной системы [18].

Биоцидность нейтрофилов в контексте МС является условной, поскольку повреждающее действие РМК направлено не против агрессии внешних бактериальных агентов, а собственных клеток и тканей. Кроме отмеченных выше механизмов повреждения

сосудистой стенки, РМК являются основными причинами пероксидации ЛПНП. Их значительная часть образуется в крови в результате окисления липидов при участии клеток белков крови. Другая потенциальная возможность перекисной модификации частиц имеется в процессе циркуляции в результате контакта липопротеинов с клетками эндотелия [13]. Эти данные обосновывают роль лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий в повреждении эндотелия и позволяют предполагать выявленную нами стадийность изменения ОМ ПМЛ, как один из возможных механизмов прогрессирования дисфункции эндотелия по мере формирования «полной» картины МС.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела выявлена повышенная индуцированная функциональная активность нейтрофилов, а с появлением избыточной массы тела – увеличение числа гранулоцитов и усиление их спонтанного окислительного метаболизма.

2. По мере суммирования метаболических отклонений, функциональная активность гранулоцитов нарастает с одновременным истощением их реактивного потенциала, особенно выраженным у больных с нарушениями углеводного обмена. Повышение окислительного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов по мере кластеризации метаболического синдрома, с учетом их роли в лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействиях, отражает развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия.

3. Корреляционные связи инсулин-глюкозных параметров и хемилюминесцентного анализа характеризуют тесную связь инсулинорезистентности/гиперинсулинемии с механизмами реализации оксидативного стресса.

4. Активация окислительного метаболизма гранулоцитов на ранних этапах формирования метаболического синдрома диктует необходимость его своевременной диагностики и коррекции у мужчин среднего возраста.

Литература

1. Ряуткина Л.А., Галенок В.А. Патогенетические особенности нарушений углеводного обмена при гипертонической болезни. // Диабетогрфия, 1996.-№6.С. 19-23.
2. Nunes J.S., Correia L.G., Correa J.N. No title available. // Acta Med.Port.— 2000.-V.13 -N.4 -P.203-210.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991.-271 с.
4. Chen S.S., Monteiro H.P., Deucher G.P. et al. Functional activity of blood polymorphonuclear leucocyte as an oxidative stress biomarker in human subjects // Free Radic.Biol.Med.-1998.-V.24.-N.9.-P.1411-1418.
5. Koppasch S., Graessler J., Seibt R. et al. Leucocytes responsiveness to substances that activate the respiratory burst is not altered in borderline and essential hypertension // J.Hum.Hypertens.-1996.-V.10.-N.2.-P.69-76.
6. Kristal B., Shurtz-Swirski R., Chezaz J. et al. Participation of peripheral of polymorphonuclear leucocytes in oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension // Am.J.Hypertens.-1998.-V.11.-N.8 pt.1.-P.921-928.
7. Delamaire M., Maugendre D., Moreno M. et al. Impaired leucocyte in diabetes patients // Diabet.Med.-1997.-V.14.-N.1.-P.29-34.
8. Ohmori M., Harada K., Kitoh Y. et al. The functions of circulatory polymorphonuclear leucocyte in diabetes patients with and without diabetic triopathy // Life Sci.-2000.-V.66.-N.19.-P.1861-1870.
9. Wierusz-Wysocka B., Kubicka M., Wykretowicz A. et al. Superoxide anion production and adhesiveness of neutrophils in obese patients // Pol.Arch.Med.Wewn.-1989.-V.82.-N.2-3.-P.980104.
10. Yasuda M., Shimizu S., Tokuyama S. et al. A novel effect of polymorphonuclear leucocytes in the facilitation of angiogenesis // Life Sci.-2000.-V.66.-P.2113-2121.
11. Ide T., Tsutsui H., Ohashi N. et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women.// Arterioscler. Thromb.— 2002; V.22.-P.438-42.
12. Ряуткина Л.А., Галенок В.А., Бондарева З.Г. Анализ информативности показателей инсулин-глюкозного гомеостаза у больных с метаболическим синдромом X.// Тер.арх.-2002.-№ 4.-С.63-65.
13. Климов Ф.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. -СПб: Питер Ком, 1999.— 512 с.
14. Das R.K., Muddeshwar M.G. Alteration in the activities of the membrane-integrated enzymes of polymorphonuclear leucocyte in obesity // Indian Heart J.-1997.-V.49.-N.5.-P.521-524.
15. Aleksandrowski Y.A. Molecular mechanisms of diabetic complications // Biochemistry.-1998.-V.63.-N.11.-P.1249-1257.
16. Targher G., Seidell J.C., Tonoli M. et al. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals // J.Intern.Med.-1996.-V.239.-N5.-P.435-441.
17. Zimmet P., Boyko E.J., Collier G.R. et al. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistant, and other players // Ann.N.Y.Acad.Sci.-1999.-V.892.-P.25-44.
18. Muller-Wieland D., Kotzka J., Knebel B. et al. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance // Basic Res.Cardio.-1998.-V.93.-S.2.-P.131-134.

Abstract

In 214 males with arterial hypertension (AH), divided into groups according to metabolic disorder quantity, and 45 healthy males, oxidative metabolism of polymorph nuclear leukocytes (OMPL) was assessed by chemiluminescent (CL) method. The possible association between parameters obtained and insulin-glucose parameters was investigated. Metabolic syndrome clustering was associated with non-linear OMPL progression. Stages of leukocyte functional status change were identified and described. Correlations between insulin-glucose parameters and CL indices varied according to metabolic disorders' severity in AH patients. The results support initial, pro-oxidant role of hyperinsulinemia, realized via OMPL increase at early stages of metabolic syndrome development in males.

Keywords: Metabolic syndrome, arterial hypertension, insulin resistance, hyperinsulinemia, polymorph nuclear leukocyte metabolism, chemiluminescent assay.

Поступила 23/12-2004

ТИПЫ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И АНАЛИЗ СИСТОЛО-ДИАСТОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ

Дашутина С.Ю., Перетолчина С.Ю., Барац С.С., Серебренников В.А.

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбургский консультативно-диагностический центр, Екатеринбург

Резюме

Представлен анализ структурно-морфометрических, геометрических, систоло-диастолических показателей и вариантов структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка у пациентов с ожирением без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Описанные механизмы перестройки геометрии левых камер сердца при ожирении являются общими для всех известных патологических процессов, оказывающих влияние на внутрисердечную гемодинамику, что позволяет причислить ожирение к универсальным патологическим процессам, воздействующим на сердце.

Ключевые слова: изолированное ожирение, структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка, внутрисердечная гемодинамика, систоло-диастолические показатели.

Широкая распространенность и непрерывный рост числа пациентов, страдающих ожирением, определяют актуальность рассматриваемого вопроса. Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний и, как следствие, смертности от них на фоне ожирения на сегодняшний день можно считать доказанным [1,11]. Однако изменения сердечно-сосудистой системы при изолированном ожирении являются малоизученным аспектом проблемы. Более того, дискуссионным в настоящее время является вопрос о том, является ли ожирение самостоятельным фактором, определяющим патологические изменения сердечно-сосудистой системы, или это только фактор риска метаболических изменений, ведущих к сердечно-сосудистым осложнениям.

Наиболее изученной является систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), поскольку практически доказанным можно считать наличие того или иного варианта систолической дисфункции у лиц с ожирением, однако даже в этом вопросе авторы придерживаются разноплановых точек зрения, не принимая во внимание при этом динамику систолических показателей в зависимости от степени ожирения. Диастолическая функция ЛЖ — наименее исследованная область внутрисердечной гемодинамики при ожирении. Кроме ряда интересных исследовательских работ сотрудников кафедры госпитальной терапии №1 РГМУ (Кутаенко Н.О., Байковой О.А., Евсикова Е.М.), мы не нашли в доступной литературе работ, посвященных данной теме.

Материалы и методы

Среди лиц, обращавшихся на консультативный прием терапевта в диагностическом центре, были отобраны пациенты с повышенными значениями ин-

декса массы тела (ИМТ) — (27 и более). При этом исключались пациенты с артериальной гипертонией (АГ) и другой сердечно-сосудистой патологией, такой как ИБС и миокардиодистрофия (МКД). Для этого проводилось предварительное обследование пациентов по принятым в диагностическом центре алгоритмам. При определении ИМТ=27 и более и исключении указанных выше заболеваний пациентам ставился диагноз ожирения, и они вводились в основную группу, которая затем подразделялась на 4 подгруппы в соответствии со степенью ожирения. В основную группу были включены 129 человек с первичным конституционально-экзогенным ожирением в возрасте от 18 до 45 лет, (средний возраст — $35,05 \pm 6,59$), соотношение мужчин и женщин составило 1:2. Контрольная группа (КГ) набиралась целенаправленно из здоровых добровольцев, в нее вошли 32 человека с ИМТ от 19 до 24,9 (средний возраст — $31,28 \pm 7,86$), соотношение мужчин и женщин также составляло 1:2. В диагностический комплекс включали ЭКГ и доплерэхокардиографию по расширенному протоколу.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате “Ультрамарк-8” (фирмы ATL США) по стандартной методике. Измерялись следующие параметры: поперечный размер левого предсердия (ЛПпопер), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в систолу (ЗСЛЖс) и в диастолу (ЗСЛЖд), толщина межжелудочковой перегородки в систолу (МЖПс) и в диастолу (МЖПд). По общепринятым методикам вычислялись конечный диастолический объем (КДО), ударный (УО) и минутный объемы (МО), фракция выброса (ФВ) и фракция укорочения (ФС) ЛЖ в систолу. С использованием пере-

Таблица 1

**Структурно-морфометрические и геометрические показатели
у лиц с 1-4 степенями ожирения в сравнении с КГ**

Степень ожирения (n)	1 ст. (n=31)	2 ст. (n=44)	3 ст. (n=30)	4 ст. (n=24)	КГ (n=32)
ЛП попер	3,47±0,23••	3,54±0,22••	3,56±0,16••	3,67±0,29••	3,11±0,30
КДР	4,75±0,36	4,86±0,35•	4,91±0,15•	5,17±0,18•	4,64±0,26
КСР	2,84±0,32	2,88±0,30	2,92±0,13•	3,13±0,11•	2,81±0,09
ЗСЛЖс	1,35±0,15•	1,39±0,14••	1,40±0,15••	1,49±0,08••	1,16±0,17
ЗСЛЖд	0,89±0,07	0,93±0,08••	0,95±0,12••	1,00±0,12••	0,84±0,07
МЖПс	1,34±0,17••	1,36±0,17••	1,38±0,14••	1,39±0,13••	1,04±0,14
МЖПд	0,89±0,10	0,91±0,08•	0,95±0,10•	1,01±0,12•	0,83±0,10
ОТ ЗСЛЖ	0,38±0,04	0,38±0,04	0,39±0,05•	0,39±0,04•	0,36±0,03
ОТ МЖП	0,38±0,05	0,38±0,04	0,39±0,04•	0,41±0,06•	0,36±0,05
ОТС	0,38±0,05	0,38±0,04	0,39±0,04•	0,39±0,04•	0,36±0,03
ИС ЛЖс	0,46±0,06	0,49±0,07•	0,52±0,05•	0,54±0,05•	0,43±0,04
ИС ЛЖд	0,66±0,07•	0,67±0,08•	0,72±0,09•	0,74±0,05•	0,58±0,05
ИС ЛП	0,75±0,09•	0,77±0,06•	0,78±0,04•	0,82±0,08•	0,67±0,06
ИММ	90,09±13,01	91,02±16,11	94,45±15,56	114,89±27,73•	90,50±13,71
ИММ/2,7	41,66±6,03•	44,24±7,96•	51,63±8,29••	68,33±18,50••^^	37,69±5,88

Примечание: • различия достоверны в сравнении с КГ ($p < 0,05$); •• различия достоверны в сравнении с КГ ($p < 0,01$); ^ различия достоверны при межгрупповом анализе ($p < 0,01$).

численных параметров рассчитывались следующие геометрические показатели по формулам: относительная толщина МЖП (ОТ МЖП = $2 \cdot \text{МЖПд} / \text{КДР}$); относительная толщина ЗСЛЖ (ОТ ЗСЛЖ = $2 \cdot \text{ЗСЛЖд} / \text{КДР}$); относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС = $(\text{МЖПд} + \text{ЗСЛЖд}) / \text{КДР}$). За повышенную ОТ ЗСЛЖ, ОТ МЖП и ОТС принимались значения 0,45 и более. Кроме того, рассчитывались индекс сферичности ЛП (ИС ЛП = поперечный размер ЛП / продольный размер ЛП); индексы сферичности ЛЖ в систолу и диастолу (ИС ЛЖс = поперечный размер ЛЖс / продольный размер ЛЖс, ИС ЛЖд = поперечный размер ЛЖд / продольный размер ЛЖд).

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле R.Devereux и соавт. [7]. Индексация массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) проводилась к площади тела. За уровень гипертрофии ЛЖ был принят критерий ИММ ЛЖ, превышающий 134 г/м у мужчин и 110 г/м у женщин [5]. Дополнительно проводилась индексация ММЛЖ к росту пациента, возведенному в степень 2,7 (ИММ/2,7), при этом верхней границей нормы для женщин считалось 47 г/м^{2,7}, для мужчин — 52 г/м^{2,7} [10]. Для оценки контрактильных свойств миокарда рассчитывался интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР) по формуле: $\text{ИСИР} = \text{ФВ ЛЖ} / \text{ИС ЛЖд}$ [2].

Профиль диастолического наполнения оценивался в режиме импульсного доплера по стандартной методике с изучением отдельных показателей активной релаксации, к которым относили скорость пика Е (м/сек), интеграл пика Е, время изоволюмического расслабления (ВИР) (мс) и жесткости ЛЖ, к которым относили скорость пика А (м/сек), интеграл А, отношение интеграла А к общему интегралу и два расчет-

ных показателя: конечное диастолическое давление (КДД), вычисляемое по формуле Th.Stork [9] и конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС) — по формуле Лапласа [3].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Данные представлены в виде средних арифметических величин и ошибки средней ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для оценки значимости различий долей (процентов) производился расчет с использованием критерия Пирсона. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе структурно-морфометрических и геометрических показателей, представленных в таблице 1, было очевидным наличие тенденции к расширению полостей как ЛП, так и ЛЖ, при нарастании степени ожирения с достоверностью отличий таких показателей, как ЛПпопер, КДР, а также индексы сферичности ЛП и ЛЖ, в сравнении с КГ, начиная с ранних степеней ожирения. Описанная тенденция к увеличению размеров ЛЖ позволяет предполагать включение механизма Франка-Старлинга, за счет которого поддерживается сократительная функция миокарда при высоких степенях ожирения.

Достоверно более высокие значения индексов сферичности ЛЖ в описанных группах в сравнении с контрольной позволяет говорить о более быстром нарастании поперечных размеров ЛЖ, что предопределяет изменение физиологической эллипсоидной мо-

Таблица 2

Типы структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка в зависимости от степени ожирения

Степень ожирения (n)	Нормальная геометрия	Концентрическое ремоделирование	Концентрическая гипертрофия	Эксцентрическая гипертрофия
1 (31)	22 (71%)	5 (16%)	Нет	4 (13%)
2 (44)	30 (68%)	2 (5%)••	3 (7%)	9 (20%)
3 (30)	11 (36%)••	Нет	6 (21%)	13 (43%)••
4 (24)	7 (29%)••	Нет	4 (17%)	13 (54%)•••
Всего (129)	70 (54%)	7 (5%)	13 (10%)	39 (31%)

Примечание: достоверность отличий частоты встречаемости типов ремоделирования в группах с 2-4 степенями ожирения в сравнении с 1 степенью: •• – $p < 0,01$, ••• – $p < 0,001$.

дели в сторону сферической. Нарастание ИС ЛП свидетельствует об имеющейся тенденции к дилатации ЛП при ожирении.

Наличие гипертрофии ЛЖ позволяет оценить анализ таких показателей, как толщина стенок ЛЖ, абсолютная и относительная, а также расчет ИММ ЛЖ. Абсолютные значения толщины стенок ЛЖ имели отчетливую тенденцию к нарастанию, как в систолу, так и в диастолу, достоверно отличаясь от показателей КГ с ранних степеней ожирения. Аналогичную тенденцию к нарастанию при утяжелении степени ожирения демонстрируют и показатели относительной толщины стенок ЛЖ, но с достоверностью отличий в сравнении с КГ лишь при 3 и 4 степенях ожирения.

В целом, полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о более быстром увеличении размеров полости ЛЖ, чем толщины его стенок, что позволяет прогнозировать превалирование эксцентрического варианта ремоделирования ЛЖ при ожирении. В нашем исследовании не было зафиксировано ни одного случая асимметричной гипертрофии ЛЖ, что согласуется с литературными данными.

В ряде исследований [6, 8] было показано нарастание ИММ ЛЖ при увеличении ИМТ. Анализ этого показателя (с индексацией к площади тела пациента) в нашей работе также продемонстрировал тенденцию к росту при утяжелении степени ожирения. Однако достоверность отличий с КГ имела место лишь при 4-й степени ожирения, что может быть связано с зависимостью показателя от размеров тела, существенных при ожирении, что, скорее всего, приводит к занижению получаемых при расчете значений. Поэтому в работе мы проводили индексацию массы миокарда ЛЖ к росту, возведенному в степень 2,7. Такой расчет ИММ ЛЖ был предложен специально для лиц с избыточной массой тела [10]. Анализ этого показателя продемонстрировал высокую достоверность отличий с КГ уже при 1 степени ожирения. Показана достоверность отличий и при межгрупповом анализе. Это касается показателя в 1 и 4 группах ($p < 0,01$), что свидетельствует о существенном нарастании ММЛЖ при утяжелении степени ожирения. Очевидно, что более

информативным при оценке степени гипертрофии ЛЖ у пациентов с ожирением является показатель ММЛЖ, индексированный к росту, возведенному в степень 2,7.

При анализе типов ремоделирования с учетом структурно-морфометрических показателей нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 54%, ремоделирование с ГЛЖ – у 41% лиц (табл. 2), концентрическое ремоделирование – в 5% случаев. В зависимости от степени ожирения очевидно, что частота нормальной геометрии снижается, а эксцентрической гипертрофии увеличивается при нарастании степени ожирения. При тяжелых (3 и 4) степенях ожирения ремоделирование протекает только с ГЛЖ, причем отчетливо преобладает эксцентрическая гипертрофия (ЭГ), встречаясь в каждом третьем случае. Концентрическое ремоделирование встречается только при 1 и 2 степенях ожирения, концентрическая гипертрофия, начиная со 2-й степени ожирения, – в 10% случаев.

При анализе систолической функции ЛЖ было выявлено, что традиционно оцениваемые показатели насосной функции сердца – ФВ, ФС и УО – были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в КГ (табл. 3) с тенденцией к повышению от 1 до 3 степени ожирения с небольшим снижением их при 4 степени.

Для оценки контрактильных свойств миокарда в зависимости от геометрии ЛЖ, нами был рассчитан и проанализирован производный показатель ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования [2]. Выявлена тенденция его неуклонного снижения от 1 до 4 степени ожирения с достоверно более низкими значениями в сравнении с КГ при 3 и 4 степенях, при которых зафиксирована наибольшая сферификация ЛЖ. Описанная тенденция свидетельствует о том, что начальные изменения контрактильной функции миокарда имеются уже при 1-й степени ожирения с наибольшей их выраженностью при тяжелых степенях ожирения. Полученные тенденции в динамике указанного показателя подтверждают его большую чувствительность в сравнении с общепринятыми показателями систолической функции (ФВ, ФС, УО, МО).

Таблица 3

Систолические показатели у пациентов 1-4 степеней ожирения

Степень ожирения (n)	1 ст. (n=31)	2 ст. (n=44)	3 ст. (n=30)	4 ст. (n=24)	КГ (n=32)
ФС	40,23±3,44••	40,82±3,86••	41,47±3,50••	40,92±3,83••	36,69±2,71
ФВ	70,60±4,25••	71,11±4,59••	71,60±4,35••	71,46±4,25••	67,00±4,25
УО	74,77±12,10•	75,07±8,85•	79,93±12,06••	76,00±12,92•	64,94±9,93
МО	5,04±0,78	5,48±0,99••	5,24±1,29•	4,86±0,58	4,42±0,75
ИСИР	106,96±14,49	106,13±12,43	99,44±14,21•	96,56±11,19•	115,51±9,13

Примечание: различия достоверны в сравнении с КГ: • – $p < 0,05$, •• – $p < 0,01$.

Анализ показателей диастолического наполнения ЛЖ показал, что у пациентов с ожирением имеет место как нарушение активной релаксации, так и повышение жесткости ЛЖ. Для решения вопроса о том, какой же процесс превалирует при той или иной степени ожирения, нами был проведен анализ отдельно показателей активной релаксации ЛЖ и характеристик его жесткости в сопоставлении с показателями геометрии ЛЖ, в зависимости от степени ожирения в сравнении с КГ.

Очевидно, что показатели активного расслабления, как представлено в табл. 4, демонстрируют достоверные отличия в сравнении с КГ, начиная уже с 1 степени ожирения. Наиболее показательными являются интеграл пика Е и ВИР, с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) отличающиеся от КГ, что свидетельствует о нарушениях процессов расслабления, начиная с 1 степени ожирения.

Среди показателей, характеризующих жесткость камеры ЛЖ, как показано в табл. 5, достоверность отличий с КГ, начиная с 1 степени ожирения, демонстрирует только их часть. Это касается показателей КДД и КДНС, а также отношения интеграла А к об-

щему интегралу трансмитрального потока, характеризующего активность вклада предсердной систолы в процесс заполнения ЛЖ. При 3-й и 4-й степенях практически все показатели, характеризующие жесткость ЛЖ, оказываются с высокой достоверностью выше, чем в КГ. Динамика жесткостных характеристик ЛЖ становится закономерной при сопоставлении ее с геометрическими показателями ЛЖ и динамикой процесса ремоделирования, особенно при тяжелых (3 и 4) степенях ожирения (табл.5).

Известно, что жесткость камеры возрастает с увеличением объема ЛЖ [4]. Представленный выше анализ геометрических показателей, в частности ИС ЛЖд, свидетельствует о более быстром увеличении поперечных размеров ЛЖ в сравнении с продольными, т.е. о тенденции к дилатации ЛЖ. С учетом описанного становится закономерным повышение жесткости камеры ЛЖ, как минимум, начиная со 2 степени ожирения, с существенным его нарастанием при 3 и 4 степенях, что обусловлено ростом объемных показателей и более выраженными процессами ремоделирования ЛЖ с превалированием ЭГ.

Таким образом, у пациентов с изолированным

Таблица 4

Показатели активной релаксации ЛЖ у лиц с ожирением 1-4 степеней

Степень ожирения (n)	1 ст. (n=31)	2 ст. (n=44)	3 ст. (n=30)	4 ст. (n=24)	КГ (n=32)
Скорость пика Е	0,68±0,11•	0,70±0,09•	0,68±0,11•	0,66±0,11•	0,82±0,09
Инт Е	0,10±0,02••	0,11±0,02••	0,10±0,02••	0,09±0,02••	0,17±0,04
ВИР	91,96±13,24••	92,73±14,48••	94,72±13,78••	96,88±24,53••	65,07±11,70

Примечание: различия достоверны в сравнении с КГ: • – $p < 0,05$, •• – $p < 0,01$.

Таблица 5

Показатели жесткости ЛЖ в сопоставлении с геометрическими показателями у пациентов 1-4 степеней ожирения в сравнении с КГ

Степень ожирения (n)	1 ст. (n=31)	2 ст. (n=44)	3 ст. (n=30)	4 ст. (n=24)	КГ (n=32)
Скорость пика А	0,47±0,10	0,49±0,10	0,49±0,10	0,53±0,09	0,47±0,10
Инт А	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01••	0,06±0,01••	0,04±0,01
Инт А/общ инт	0,31±0,07••	0,32±0,06••	0,37±0,09••	0,38±0,04••	0,23±0,04
КДО	106±18	107±11•	112±17•	113±8•	96±12
КДД	9,17±2,44•	9,56±2,16••	9,87±2,01••	10,64±1,47••	6,71±1,94
КДНС	12,12±3,03••	12,61±2,78••	12,85±2,60••	13,80±1,64••	9,27±2,53
ИС ЛЖд	0,66±0,07•	0,67±0,08•	0,72±0,09•	0,74±0,05•	0,58±0,05

Примечание: различия достоверны в сравнении с КГ: • – $p < 0,05$, •• – $p < 0,01$.

ожирением процессы ремоделирования развиваются в половине случаев. Старт дезадаптационных механизмов внутрисердечной гемодинамики возможен с любого типа ремоделирования, включая один из наиболее неблагоприятных по развитию ХСН — эксцентрической гипертрофии, увеличение частоты которой наблюдается при утяжелении степени ожирения. Для раннего выявления снижения контрактильных свойств миокарда у лиц с ожирением целесообразно использовать специфический показатель — интегральный систолический индекс ремоделирования. Искажение профиля диастолического наполнения в

виде нарушений процессов активной релаксации и повышения жесткости ЛЖ наблюдается, начиная с 1 степени ожирения, достигая максимума при 3 и 4 степенях на фоне наибольшей частоты эксцентрической гипертрофии. Описанные механизмы перестройки геометрии левых камер сердца при ожирении являются общими для всех известных патологических процессов, оказывающих влияние на внутрисердечную гемодинамику, — таких как артериальная гипертензия, ИБС, первичные поражения миокарда, что позволяет считать ожирение универсальным патологическим процессом, оказывающим влияние на сердце.

Литература

1. Аметов А.С. Ожирение — эпидемия 21 века // Тер. архив.— 2002.— №10 — С. 5-7.
2. Васюк Ю.А., Козина А.А., Юшук Е.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. // Журнал Сердечная Недостаточность.— 2003.— №2(18).— Том 4.— С.79-80.
3. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца. // Кардиология.— 2000.— №3.— С.31-38.
4. Шестаков В.А., Пажитнев Д.Е., Шестакова Н.В. Диагностика диастолической дисфункции сердца. — Диастолическая дисфункция сердца. — М., 2001.— 72с.
5. Abergel E., Tase M., Bohlader I. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am.J.Cardiol.— 1995.— V.75.— P.489-503.
6. Avignon A., du Gailar G., Ribstein J. et al. Determinants of the left ventricular mass in obese patients. Influence of lean body mass // Arch. Mal. Coeur. Vaiss.— 1997.— V.90.— P.1043-1046.
7. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am.J.Cardiol.— 1986.— V.57.— P.450-458.
8. Simone G., Devereux R., Roman M. Relation of obesity and gender of left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults // Hypertension.— 1994.— V.23.— P.600-606.
9. Stork Th.K., Muller R.M., Piske G. et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. // Am J Cardiol.— 1989.— V.64.— P.655-660.
10. Vakil B., Okin P., Devereux R. et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // Am. Heart J.— 2001.— V.141.— P.334-341.
11. Van Gaal L.F. Role of obesity and central fat distribution in cardiovascular risk // Ibid.— 1994.— Vol. 18.— P.333-338.

Abstract

In obese patients without cardiovascular comorbidity, structural, morphometric, geometric, and systolo-diastolic parameters, as well as variants of structural and geometric left ventricular (LV) remodeling were analyzed. The mechanisms of change for left heart chambers' geometry in obesity are universal for all known processes affecting intracardiac hemodynamics. Therefore, obesity can be regarded as a universal pathologic process, affecting cardiac geometry.

Keywords: Isolated obesity, structural and geometric left ventricular remodeling, intracardiac hemodynamics, systolo-diastolic parameters.

Поступила 13/03-2005

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А., Глушков В.П., Негашева М.А.
Медицинский центр Банка России, Москва

Резюме

С целью выявления наиболее информативных кардиоваскулярных маркеров старения изучена зависимость от возраста ряда морфофункциональных показателей по данным инструментальных и лабораторных методов обследования. Доказана возможность использования в качестве кардиоваскулярных маркеров старения таких показателей как гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка. Обнаружена корреляция между ускоренным темпом старения сосудистой стенки и развитием кардиоваскулярных осложнений. Обоснована необходимость оценки темпа старения сосудов с целью выявления пациентов молодого возраста с высоким риском развития инфаркта миокарда.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка, кардиоваскулярные маркеры старения.

Многие показатели жизнедеятельности организма человека изменяются с возрастом. Исследование этих показателей в динамике позволяет говорить о степени структурных и функциональных изменений отдельных органов, систем органов и организма в целом, о реальном (биологическом) возрасте человека [1].

Выделение маркеров старения базируется на теоретическом представлении о том, что все показатели, для которых доказано их изменение с возрастом, потенциально являются биологическими маркерами возраста (БМВ). Далее эти показатели распределяются на основании их количественной корреляции с возрастом (что является главным критерием выбора БМВ), структуры корреляционных связей между ними, половых различий и нелинейного характера возрастной динамики некоторых БМВ [2]. При этом обнаруживается, что далеко не все из них тесно коррелируют с возрастом, имеют достаточно небольшие индивидуальные отклонения и мало зависят от других факторов [3, 4].

Среди известных БМВ есть группа признаков, характеризующая состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), в значительной степени определяющей качество и продолжительность жизни. Это кардиоваскулярные маркеры старения [5]. Интерес исследователей к изучению возрастных изменений сосудов определяется актуальностью проблемы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Прогрессирование атеросклероза (АТ), лежащего в основе ССЗ, как отражение процесса старения сосудистой стенки в настоящее время концептуально рассматривается многими исследователями [6]. Подтверждается предположение о том, что накопление с возрастом стареющих клеток с измененным фенотипом [7, 8, 9] может сопровождать развитие ССЗ [10].

Изученные кардиоваскулярные маркеры старения не удовлетворяют по тем или иным причинам исследователей, не дают возможности в практической медици-

не точно оценить темп старения ССС, эффективность терапевтических воздействий с точки зрения геропрофилактики, оценить прогноз качества и ожидаемой продолжительности жизни. В связи с этим идентификация высокоинформативных кардиоваскулярных БМВ с целью оценки морфо-функционального состояния ССС и организма в целом, оценки темпа старения является одной из приоритетных задач в профилактической медицине.

Целью исследования было выявление наиболее информативных кардиоваскулярных маркеров старения по данным лабораторных и инструментальных методов медицинского обследования, а также изучение корреляции между темпом старения сосудистой стенки и вариантами течения ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы

Были проанализированы данные 312 пациентов (167 женщин и 145 мужчин) 18-86 лет (средний возраст — 55 лет), прошедших курс лечения в Медицинском центре банка России. В общей когорте пациентов были выделены 3 группы:

1-я — пациенты с ИБС, постинфарктным миокардиосклерозом (n=64);

2-я — пациенты с другими формами ИБС (преимущественно стенокардия напряжения 1-3 функциональных классов, без кардиоваскулярных осложнений в анамнезе, n=93);

3-я — пациенты без ИБС, преимущественно с артериальной гипертонией (АГ), n=73.

Пациенты были разбиты на когорты по возрасту: первая — от 18 до 29 лет (n=16); вторая — от 30 до 39 лет (n=30); третья — от 40 до 49 лет (n=69); четвертая — от 50 до 59 лет (n=80); пятая — от 60 до 69 лет (n=63); шестая — от 70 до 86 лет (n=54).

В статистический анализ были включены основные

показатели гомеостаза и данные морфофункционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, полученные при эхокардиографии (ЭхоКГ), ЭКГ, суточном мониторинге ЭКГ, ультразвуковом ангиосканировании в триплексном режиме брюшного отдела аорты (УЗИ), дуплексном сканировании сонных артерий с цветным доплеровским картированием (УЗДГ), офтальмоскопии, рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, исследовании функции внешнего дыхания (ФВД).

Для количественных признаков степень возрастных изменений доказывалась с использованием регрессионных уравнений: $Y=a+bX$, где Y – рассматриваемый признак, X – возраст, a – свободный член уравнения, b – коэффициент регрессии, показывающий величину средних изменений признака Y при изменениях X . Коэффициент регрессии может быть положительным при увеличении признака с возрастом и отрицательным – при его уменьшении.

С величиной коэффициента регрессии тесно связана величина коэффициента корреляции – r , который отражает связь признака с возрастом. Его величина изменяется от -1 до $+1$. В случае $r=0$ можно говорить об отсутствии связи признака с возрастом. При $r=+1$ эта связь предельно велика и положительна, при $r=-1$ – предельно велика и отрицательна. Обычно наблюдаются не слишком большие значения коэффициента корреляции.

Суждение о достоверном отличии коэффициента корреляции от нуля достигалось с применением F -критерия, по значению которого находилась вероятность p – ошибочности суждения о неслучайном отличии коэффициента корреляции от 0. Если $p<0,05$ ($0,01$ или $0,001$), то такое суждение считалось достоверным.

Часть признаков (качественные) была оцифрована баллами 0, 1. Возрастные изменения качественных признаков рассматривались с использованием иных приемов, в частности, применялись таблицы сопряженности. Проверялись различия встречаемости вариантов каждого качественного признака с вычислением критерия Хи-квадрат, соответствующей ему p – вероятности ошибочности суждения об отсутствии возрастных различий. Кроме этого, строился график изменения встречаемости признака. На нем приводятся линии, соответствующие динамике для всех индивидуальных данных и для тех индивидов, которые относятся к каждой из трех выделенных групп.

Результаты и обсуждение

На первом этапе изучались возрастные изменения признаков для всей выборки пациентов ($n=312$). При наличии достоверной динамики изучалась зависимость исследованных параметров от возраста внутри каждой из групп.

При исследовании показателей гомеостаза по дан-

Таблица 1
Межгрупповые различия средних уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в моль/л

Группа	Средние величины (моль/л)	
	общий холестерин	ЛПНП
	$M \pm m$	$M \pm m$
1	$5,94 \pm 0,18$	$3,92 \pm 0,16$
2	$5,83 \pm 0,16$	$3,80 \pm 0,14$
3	$5,75 \pm 0,14$	$3,55 \pm 0,13$

ным лабораторных исследований в группу признаков, продемонстрировавших статистически достоверную изменчивость в зависимости от возраста, вошли: общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), альбумин, креатинин, мочевины, натрий сыворотки крови, хлориды сыворотки крови, количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита.

Не вызывает сомнений значение ОХ и ЛПНП в развитии и темпах прогрессирования атеросклероза как основного патологического процесса, определяющего структурные изменения сосудистой стенки и степень нарушения функции последней. Установлена четкая корреляция между уровнем ОХ в крови и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – повышение его уровня сопровождается ростом смертности среди мужчин и женщин [11, 12].

По нашим данным (табл. 1) у пациентов с ИБС зарегистрированы более высокие средние уровни ОХ и ЛПНП, с максимальными значениями в группе пациентов с перенесенным инфарктом миокарда.

При помощи регрессионного анализа в общей когорте обследованных выявлено увеличение содержания ОХ и ЛПНП с возрастом. Увеличение этих признаков с возрастом во всех группах с кардиоваскулярной патологией отражает тесную связь между уровнями ОХ и ЛПНП и развитием ССЗ. При проверке различий внутри выделенных групп статистически достоверная возрастная динамика найдена только для группы 3. Накопленные данные позволяют рассматривать маркеры липидного обмена, в частности, уровни ОХ и ЛПНП в качестве кардиоваскулярных маркеров старения, что подтверждается результатами нашего исследования. На рис. 1 представлена возрастная динамика индивидуальных значений уровня холестерина в общей когорте обследованных.

Важнейшим фактором, лежащим в основе прогрессирования ССЗ, принято считать активацию различных звеньев системы нейрогуморальной регуляции. В рамках нарушений в этой системе следует рассматривать изменения электролитов крови (Na^+ , Cl^-). В нескольких исследованиях [13] изучался электролитный баланс крови пациентов с ИБС и здоровых людей. Данные противоречивы. В связи с этим определенным интерес вызывает характер изменений этих признаков в

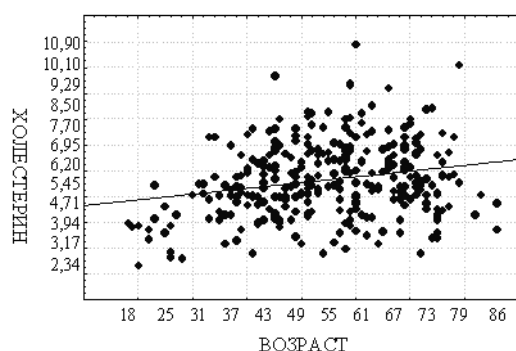


Рис. 1. Возрастная динамика индивидуальных значений уровня холестерина в общей когорте пациентов ($r=0,22$, $F=13,08$, $p<0,000$) в моль/л.

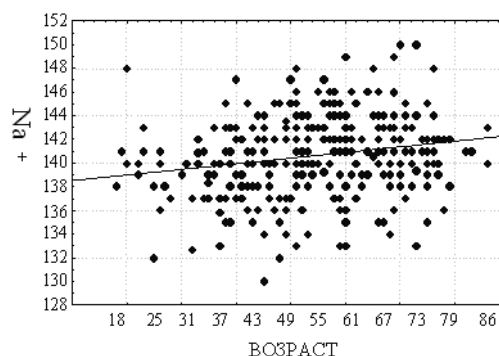


Рис. 2. Возрастная динамика индивидуальных значений натрия сыворотки крови (Na^+) в общей когорте пациентов ($r=0,19$, $F=11,74$, $p<0,001$) в моль/л.

зависимости от возраста. По нашим данным обнаружено достоверное увеличение уровня натрия (Na^+) и хлоридов (Cl^-) сыворотки крови с возрастом пропорционально появлению и прогрессированию структурных изменений в сосудистой стенке, что позволяет рассматривать эти признаки в качестве кардиоваскулярных маркеров старения.

На рис. 2 приводится график значений изменения признака Na^+ в зависимости от возраста.

Аналогичная динамика изменений обнаружена и для концентрации хлоридов сыворотки крови. При изучении других лабораторных показателей гомеостаза полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют об уменьшении с возрастом уровней альбумина, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и увеличении креатинина и мочевины. Эти изменения указывают на снижение резервных возможностей органов (снижение синтетической функции печени, угасание гемопоэза в кроветворных органах, снижение функции выделения почек).

При анализе данных, полученных с помощью инструментальных методов обследования, обнаружено увеличение встречаемости с возрастом ангиопатии сетчатки и признаков АТ (под признаками АТ рассматривались все изменения крупных сосудов, которые могли быть визуализированы вышеперечисленными методами обследования. Учитывались уплотнение, утолщение, кальциноз, неравномерность и неоднородность стенок, стенозирование просвета сосуда). по данным рентгенографии грудного отдела аорты, УЗИ брюшного отдела аорты, ЭхоКГ восходящего отдела аорты, ЭхоКГ аортального клапана и подклапанных структур, ЭхоКГ митрального клапана и подклапанных структур, УЗИ сонных артерий.

С возрастом частота встречаемости вышеперечисленных признаков в общей когорте достоверно увеличивается. Эта динамика достоверна и для групп 1 и 2. При УЗИ сонных артерий обнаружено увеличение встречаемости патологических состояний с возрастом, которое достоверно только для группы 2. При исследовании глазного дна обнаружено увеличение встречае-

мости патологических состояний с возрастом, которое достоверно только для группы 1.

Вышеперечисленная группа признаков отражает общую закономерность изменений сосудистой стенки в зависимости от возраста. Известно, что уже со второй декады жизни начинаются процессы, приводящие к развитию АТ [14]. В 35-45 лет обнаруживается отложение липидов в интима сосуда, что дает начало формированию атеросклеротической бляшки. В 45-55 лет в медиальном слое формируется фиброзная капсула. В 55-65 лет фиброзный процесс прогрессирует с формированием стенозов. После 65 лет в дополнение к этому начинают образовываться различной степени выраженности некротические очаги [15].

Одним из наиболее эффективных неинвазивных методов оценки степени АТ является измерение толщины интимы-медии сонных артерий с помощью УЗИ [16]. С учетом высокой чувствительности этого метода обследования и наивысшей статистической достоверности полученных в нашем исследовании результатов ($p<0,000$) в качестве иллюстрации на рис. 3 приводится график значений изменения признака АТ по данным УЗИ сонных артерий.

Показательно, что в 5-й возрастной когорте (60-69 лет) частота встречаемости пациентов с АТ сонных артерий приближается к 100% при одинаковом тренде во всех 3 группах. При этом более высокий темп развития признака (как и АТ восходящего и брюшного отделов аорты) имеет место в обеих группах с ИБС и в наибольшей степени у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в возрастном промежутке от 30 до 40 лет, что соответствует преимущественно ранним стадиям АТ. Можно предположить, что очень высокий темп развития АТ на ранних стадиях процесса, еще до развития фиброза и кальциноза, в сочетании с другими факторами риска чаще приводит к нестабильности атеросклеротической бляшки, эпизодам критической ишемии, тромбозам с развитием инфаркта миокарда.

Увеличение встречаемости с возрастом продемонстрировали такие признаки как диффузный пневмосклероз и эмфизема легких (по данным рентгенографии).

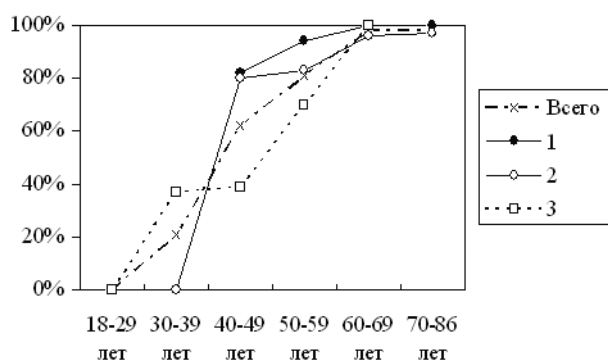


Рис. 3. Общая и межгрупповая изменчивость значений признака «АТ сонных артерий» по данным УЗДГ в зависимости от возраста ($p=0,000$) в %.

Примечание: 1 – группа пациентов с ИБС, постинфарктным миокардиосклерозом;

2 – группа пациентов с другими формами ИБС (стенокардия напряжения 1-3 ФК, без кардиоваскулярных осложнений);

3 – группа пациентов с АГ без ИБС.

Увеличение встречаемости этих патологических состояний с возрастом достоверно для групп 1 и 2, что свидетельствует о развитии изменений сосудистого рисунка легких (параллельно нарастанию функциональной недостаточности ЛЖ) [17] и изменений респираторного тракта в легких у пациентов с ИБС. Как следствие сосудистых и структурных изменений в легких развиваются нарушения функции, которые регистрируются появлением обструкции по данным исследования ФВД. Ухудшение показателей ФВД при ИБС выявляется и другими авторами [18].

По мере снижения эластичности (фиброз, кальциноз) сосудистой стенки наступают гемодинамические компенсаторные изменения в виде АГ. Закономерно чаще с возрастом обнаруживается повышение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) [19], что подтверждается и в нашем исследовании. При проверке изменений САД и ДАД внутри выделенных групп, достоверная аналогичная динамика найдена в

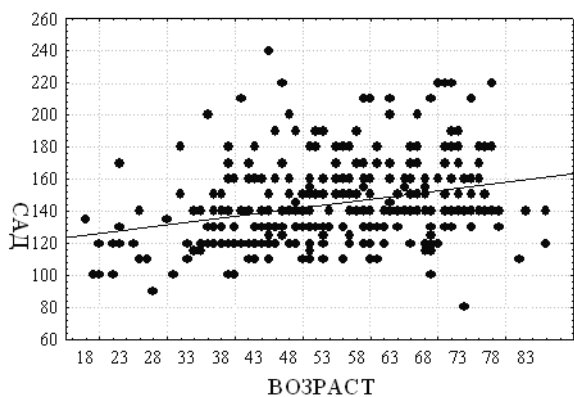


Рис. 4. Возрастная динамика индивидуальных значений САД в общей группе пациентов ($r=0,25$, $F=20,05$; $p<0,000$) в мм рт. ст.

Таблица 2

Средние значения САД и ДАД в исследованных группах в мм рт.ст.

Группа	САД (мм рт.ст.) $M \pm m$	ДАД (мм рт.ст.) $M \pm m$
1	$141,7 \pm 3,0$	$86,4 \pm 1,6$
2	$154,5 \pm 3,1$	$91,6 \pm 1,6$
3	$151,8 \pm 3,0$	$93,0 \pm 1,4$

группе 1 (у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда). При этом средние значения САД и ДАД в этой группе наименьшие (табл. 2)

На рисунках 4 и 5 представлена возрастная динамика индивидуальных значений САД.

На рис. 4 видно, что повышение САД в общей выборке идет прямо пропорционально возрасту.

Но за общим трендом скрывается неодинаковый характер этих изменений. Это показано на рис. 5.

Статистически достоверная положительная корреляция САД с возрастом, аналогичная сосудистым изменениям, признакам АТ, доказана только для группы 1.

Следующая группа признаков отражает нарушения функционального характера, а также процессы ремоделирования сердца в зависимости от возраста. Регистрируется общая тенденция, состоящая в снижении резервных возможностей сердца, что нашло свое отражение в увеличении полостей сердца (по данным рентгенографии сердца, ЭхоКГ), снижении фракции изгнания (по данным ЭхоКГ), увеличении давления в легочной артерии (по данным ЭхоКГ).

Несколько подробнее следует остановиться на характере изменений таких признаков как толщина меж-

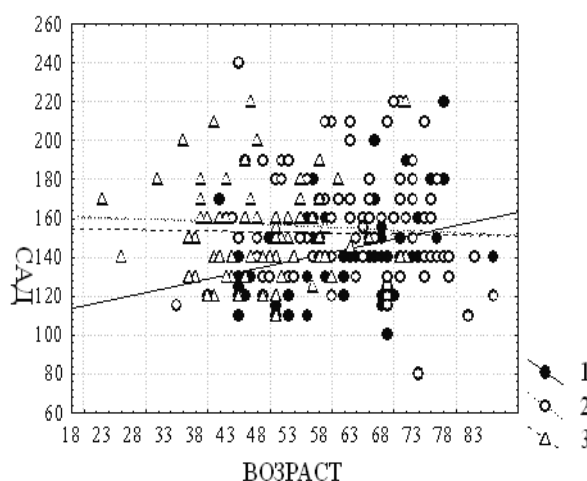


Рис. 5. Возрастная динамика индивидуальных значений систолического артериального давления (САД) в мм рт. ст. у разных групп пациентов.

Примечание: 1 – группа пациентов с ИБС, постинфарктным миокардиосклерозом ($r=0,36$, $F=11,21$, $p<0,001$);

2 – группа пациентов с другими формами ИБС (стенокардия напряжения 1-3 ФК, без кардиоваскулярных осложнений);

3 – группа пациентов с АГ без ИБС.

Таблица 3

Межгрупповые различия толщины межжелудочковой перегородки в мм

Группа	Средние величины (мм) $M \pm m$
1	$12,90 \pm 0,38$
2	$12,64 \pm 0,21$
3	$12,31 \pm 0,28$

желудочковой перегородки (МЖП) и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Обнаружено статистически достоверное увеличение встречаемости этих признаков с возрастом. В табл. 3 представлены межгрупповые различия в толщине МЖП.

При сравнении средних межгрупповых величин (табл. 3) видно, что максимальное значение толщины МЖП регистрируется в группе пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, при минимальных значениях САД и ДАД в этой же группе (табл. 2).

На рис. 6 представлена возрастная динамика индивидуальных значений толщины МЖП у разных групп пациентов.

При наличии общего тренда изменений толщины МЖП, достоверная динамика найдена для группы 1 и 2. Обращает на себя внимание то, что наибольшая толщина МЖП у пациентов в 1-й группе, несмотря на то, что именно в этой группе регистрируются наименьшие средние значения АД (САД и ДАД). Это свидетельствует о том, что уровень АД не является определяющим в развитии гипертрофии миокарда ЛЖ.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что толщина МЖП увеличивается параллельно структурным сосудистым изменениям, достигая максимальных значений в группе пациентов с наиболее высоким темпом развития патологических изменений сосудов (как и степень диастолической дисфункции ЛЖ).

На рис. 7 отражена частота встречаемости в процентах признака “диастолическая дисфункция ЛЖ” для общей когорты пациентов и для каждой из трех групп наблюдений в зависимости от возраста ($p=0,000$).

Полученные нами результаты подтверждаются исследованиями, в которых доказывается, что в основе диастолической дисфункции лежит не столько гипертрофия, сколько избыточное развитие фиброзной ткани в миокарде [20], наследственный характер нарушений [22]. Это не отвергает фактов прогрессирования гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ на фоне АГ, зависимости степени выраженности этих признаков от уровня АД, подтвержденных многократно в различных исследованиях [23,24]. Однако, по нашим данным у пациентов с ИБС степень гипертрофии миокарда ЛЖ не зависит от степени выраженности АГ, что свидетельствует об участии других механизмов формирования гипертрофии миокарда кроме АГ.

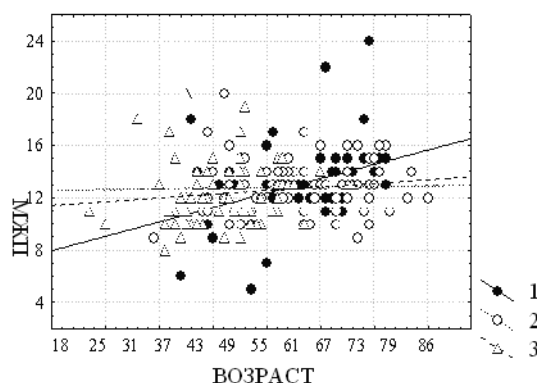


Рис. 6. Возрастная динамика индивидуальных значений толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) в мм у разных групп пациентов:

Примечание: 1 – группа пациентов с ИБС, постинфарктным миокардиосклерозом ($r=0,36$, $F=10,92$, $p<0,001$);
2 – группа пациентов с другими формами ИБС (стенокардия напряжения 1-3 ФК, без кардиоваскулярных осложнений);
3 – группа пациентов с АГ без ИБС.

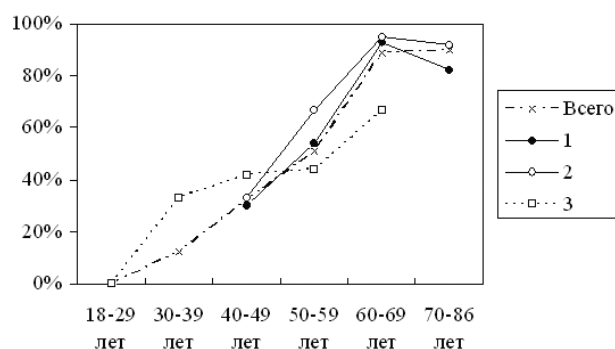


Рис. 7. Межгрупповые различия частоты встречаемости признака “диастолическая дисфункция левого желудочка” в зависимости от возраста в процентах:

Примечание: 1 – группа пациентов с ИБС, постинфарктным миокардиосклерозом;
2 – группа пациентов с другими формами ИБС (стенокардия напряжения 1-3 ФК, без кардиоваскулярных осложнений);
3 – группа пациентов с АГ без ИБС.

Изученные в нашем исследовании общие и межгрупповые закономерности возрастных изменений кардиоваскулярных маркеров, включая гипертрофию миокарда и диастолическую дисфункцию ЛЖ могут быть использованы в определении прогноза возникновения и течения ИБС [17], построении прогноза ожидаемой продолжительности жизни. Например, в одном из исследований [21] показано, что увеличение толщины миокарда задней стенки ЛЖ на 0,1 см увеличивает относительный риск смерти в 7 раз.

Выводы

1. Во всех группах пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями продемонстрировано прогрессирование структурных изменений сосудов (аорты, сонных артерий, сетчатки) и признаков ремоделирования сердца (размеры полостей сердца, толщина стенки миокарда и диастолическая дисфункция) с возрастом.

2. Результаты исследования доказывают возможность использования признаков морфофункциональной перестройки ССС и отдельных параметров гомеостаза (уровни холестерина, липопротеидов низкой плотности, альбумина, креатинина, мочевины, натрия и хлоридов сыворотки крови, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов) в качестве кардиоваскулярных маркеров старения.

3. Обнаружено, что более высокий темп структур-

ных изменений сосудистой стенки на ранних стадиях атеросклеротического процесса и максимальное развитие признаков ремоделирования сердца (гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция) с возрастом коррелируют с неблагоприятно протекающей ИБС (развитием инфаркта миокарда), что может быть использовано для оценки риска возникновения и тяжести течения ИБС, оценки прогноза ожидаемой продолжительности жизни.

4. Степень гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС не зависит от степени выраженности АГ, что свидетельствует об участии других механизмов формирования гипертрофии миокарда, кроме АГ.

5. Оценка темпа морфофункциональной перестройки сердечно-сосудистой системы необходима для выявления пациентов молодого возраста с высоким риском развития инфаркта миокарда.

Литература

1. Павловский О.М. Биологический возраст человека. М. 1987, 280 с.
2. McClean G.E. Biomarkers of age and aging (Review)// Exp. Gerontol. 1997, vol. 32, №1-2, p. 87.
3. Крутько В.Н., Славин М.Б., Мамай А.В. Классификация, анализ и применение индикаторов биологического возраста для прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни// Физиология человека. 1995, т.21, № 6, с. 42.
4. Mooradian A.D. Biomarkers of aging: do we know what to look for?// J. Gerontol. 1990, vol.45, №6, p.183.
5. Dimri G.P., Lee X., Bazile G. et al. //Cell Biology. 1995, vol. 92, p. 9363-9367.
6. Давыдовский И.В. Геронтология. М. 1996.
7. Романов Ю.А., Антонов А.С.// Цитология. 1992, 34(2), с. 11-17.
8. Cornhill J.F., Herderick E.E., Stary H.S. Atherosclerosis. Basel Karger. 1990, 15, p. 13-19.
9. Romanov Y., Balyasnikova I., Bystrevskaya V. et al.// Ann. New Y. Acad. Sci. 1995, 748, p. 12-37.
10. Ильинская О.П. Старение эндотелия сосудов человека и атеросклероз// Клиническая геронтология. 2002, № 6, с. 51-54.
11. Липовецкий Б.М., Константинов В.О. Холестерин крови и сердце человека. СПб. 1993.
12. Байни Р., Сперов Л. Клиническое руководство по охране здоровья пожилых женщин. М. 2001, 528 с.
13. Лиферов Р.А., Окорочков В.Р., Андрианов Ю.Я. и др. Электролитный баланс крови больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. / V Всероссийский съезд кардиологов: Тез. докл. 1996, с. 106.
14. Burke G., Evans G., Riley W. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1995, 26, p. 386-391.
15. Rudolf K., Hormonsubstitution im Klimakterium: Kardiovaskulaere Aspekte der Gestagenbehandlung// Taegliche Praxis. 2002, heft 4, s. 708.
16. Greenland P., Abrams J., Aurigemma G., et all. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerosis burden// Circulation. 2000, 101, p. 111-116.
17. Низовцова Л.А. Унифицированное кардиорентгенологическое исследование в выявлении, контроле эффективности лечения и прогнозировании течения ишемической болезни сердца. Автореф. дис. д. мед. наук. Минск, 1991.
18. Козлов В.П., Андреев В.М., Арлевский И.П. Сравнительное исследование кардиогемодинамики и внешнего дыхания у больных ИБС и ХОЗЛ. VI Всероссийский съезд кардиологов: Тез. докл.// Рос. кардиол. журн. 1999, №4, с. 76-77.
19. Torbova S., Sheiretova e., Belov Y. Cor et Vasa. 1981, vol.23, p. 126-131.
20. Беленков Ю.Н., Агманова Э.Т. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии// Кардиология. 2003, № 11, с. 58-65.
21. Cooper R.S., Simmons B., Castaner A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independence of left ventricular function and coronary arteries severity narrowed// Am. J. Cardiol. 1990, vol. 65, p. 441-445.
22. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка// Российский кардиологический журнал. 2003, №2, с. 93-95.
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония. М. 2001.
24. Tingleff J., Munch M. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive population// Eur. Heart. J. 1996, 17, p. 143-149.

Abstract

To identify the most informative cardiovascular markers of aging, the association of age and several morpho-functional parameters, assessed by instrumental and laboratory methods, was investigated. Myocardial hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction could be used as cardiovascular markers of aging. Enhanced progression of vascular wall aging correlated with cardiovascular complication development. Vascular aging progression should be assessed for identifying young patients with high risk of myocardial infarction.

Keywords: Myocardial hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, cardiovascular markers of aging.

Поступила 7/12-2004

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Вёрткин А.Л.¹, Ткачёва О.Н.¹, Васильева А.В.¹, Барабашкина А.В.², Ткачёва О.М.³, Разгуляева Н.Ф.⁴, Варакина А.Н.²

Кафедра клинической фармакологии МГМСУ, Москва¹. Областная клиническая больница, Владимир². МУЗ городская поликлиника №3, Тула³. Госпиталь ветеранов войн №3, Москва⁴

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 41,1% женщин, является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и занимает первое место, как причина инвалидизации и смертности от ССЗ в женской популяции Российской Федерации [14]. По данным зарубежных авторов, смертность от ССЗ выше у рожавших женщин, в отличие от нерожавших [12]. Причем у женщин, имевших сочетание гестоза и преждевременных родов, в последующем наблюдается более высокий риск смерти от ССЗ [7]. В связи с этим, АГ в период беременности имеет особое значение в оценке риска развития ССЗ у женщин.

Анализ современной литературы показал, что в настоящее время отсутствует единое мнение относительно прогностического значения различных форм АГ в период беременности. Кроме того, в России не проводилось исследований отдаленного прогноза при АГ в период беременности. В то же время, спектр используемых препаратов и показания к назначению гипотензивной терапии при АГ беременных в России существенно отличаются от Европы и Америки [2-3, 5, 7, 13]. Имеют значение различные социально-экономические условия жизни и приверженность пациенток к лечению. Известно также, что в России лишь в 3,8% осуществляется контроль АД у пациентов с гипертензией. Женщины трудоспособного возраста лечатся лишь в 14,9% случаев. При этом современные пролонгированные средства принимают около 5,9% пациенток с АГ [17]. Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения нашего исследования.

Целью настоящей работы явилось ретроспективное эпидемиологическое исследование отдаленного прогноза у женщин с АГ в период беременности.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе 8 медицинских центров, расположенных в различных регионах РФ: ГКБ №50, г. Москва, САО; КДЦ №1, г. Москва, ЮЗАО; городская поликлиника №164, г. Москва, СЗАО; областная КБ, г. Владимир; областной КДЦ, г. Тула; городская больница №33, г. Нижний Новгород; городская поликлиника №3, г. Электросталь (Моско-

вская область); городская больница, г. Переславль (Ярославская обл.).

В исследовании участвовали 398 рожавших женщин в возрасте от 30 до 51 лет, средний возраст — $45,5 \pm 4,2$ лет ($M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение). Были выделены две группы пациенток: I группа — 198 женщин с АГ, средний возраст — $45,9 \pm 4,2$ лет и II группа — 200 женщин с нормотензией, средний возраст — $44,8 \pm 4,2$ лет. Критериями включения в исследование являлись: наличие АГ (АД $> 140/90$ мм рт. ст.), среднее специальное или высшее образование. Критериями невключения были: вторичная АГ, сахарный диабет, ожирение III степени (индекс массы тела (ИМТ) > 35), черепно-мозговая травма тяжелой степени в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, наличие психического заболевания.

В каждом центре анализировались истории болезни или амбулаторные карты пациенток, находившихся на лечении в 2003-2004 гг, которые удовлетворяли критериям включения/невключения, с последующим заполнением индивидуальной клинической карты.

Группы исследования были примерно однородны по социальному статусу: в основном замужние — 146 (73,7%) в I группе и 158 (78,9%) во II группе ($p=0,53$); со средним образованием — 120 (60,6%) и 123 (61,3%) соответственно ($p=0,85$); из них работающих в настоящее время — 143 (72,2%) и 161 (80,5%) соответственно ($p=0,052$). При оценке массы тела обнаружено, что ИМТ у женщин I группы составил $28,6 \pm 3,5$ кг/м², в то время как у женщин II группы — $26,1 \pm 3,9$ кг/м² ($p<0,05$). Группы также различались по сопутствующим заболеваниям, которые наблюдались у 189 пациенток (95,5%) с АГ и у 113 пациенток (56,5%) с нормотензией ($p<0,001$). По данным анамнеза выявлено статистически значимое различие между наследственной предрасположенностью к АГ, которая отмечена у 162 женщин (81,8%) в I группе и у 73 (36,3%) женщин во II группе, ($p<0,001$). Группы исследования были сопоставимы по паритету родов: одни роды в анамнезе были у 61 женщины (30,8%) в I-й группе и у 74 (37%) — во II-й группе, двое родов — у 123 (62,1%) и 113 (56,5%) и трое родов — у 14 (7,1%) и 13 (6,5%), соответственно ($p=0,19$).

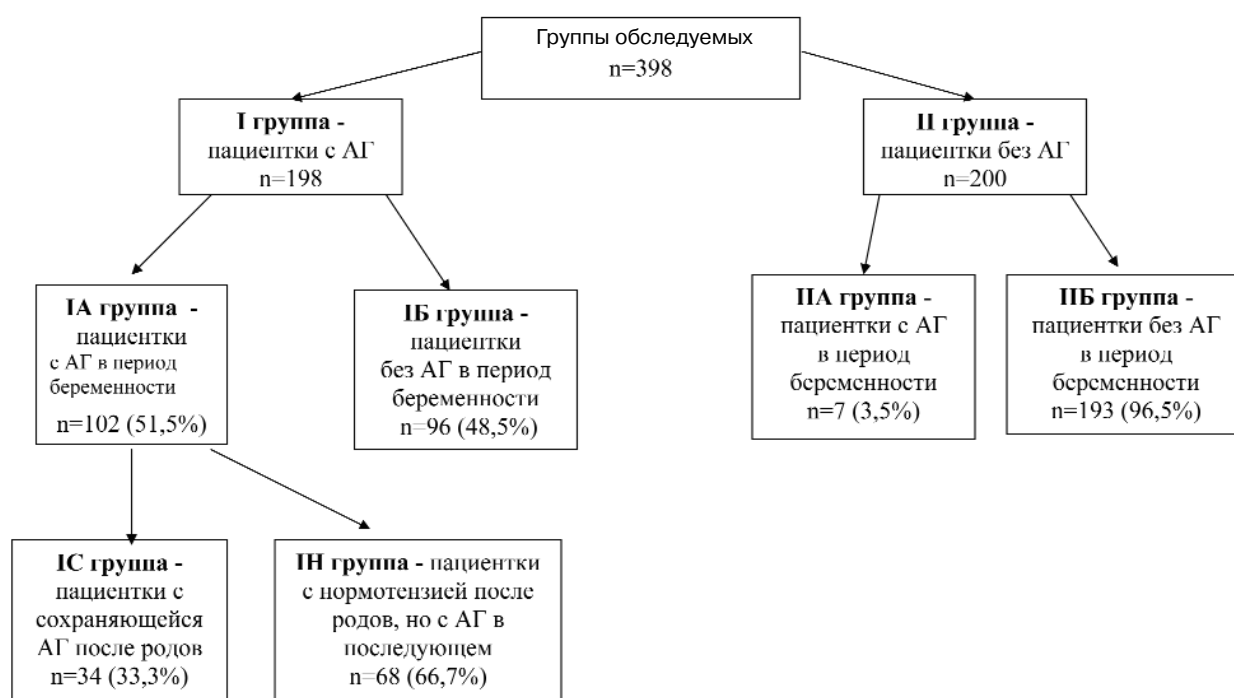


Рис. 1. Группы обследуемых.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее клинический осмотр, клинические исследования крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, мочевины, креатинина. Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, УЗИ сердца и сосудов, а также осмотр глазного дна. Данный комплекс обследования позволил оценить поражение органов-мишеней (ПОМ) и выявить наличие ассоциированных с АГ клинических состояний (АКС). В соответствии с рекомендациями по АГ ЕОГ-ЕОК, 2003 [17], к ПОМ относили: гипертрофию левого желудочка, ультразвуковые признаки утолщения артериальной стенки или признаки атеросклеротической бляшки, креатининемия ($107-124$ мкмоль/л), микроальбуминурию ($30-300$ мг/сут). К АКС относили цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт), кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) – инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, застойная сердечная недостаточность; хроническую почечную недостаточность (ХПН): креатининемия <124 мкмоль/л, протеинурия >300 мг/сут; заболевания сосудов (расслаивающаяся аневризма аорты, симптомное поражение периферических артерий); заболевания глаз (гипертоническая ретинопатия, геморрагии или экссудаты на глазном дне, отек соска зрительно-го нерва).

Результаты и обсуждение

Обследовано 398 женщин, имевших роды в анамнезе (рис 1). В ходе исследования обнаружено, что у пациенток с АГ (I группа) гипертензия во время беременности регистрировалась у 102 женщин (51,5%), в контрольной группе (II группа) – лишь у 7 (3,5%) (рис 2). Таким образом, различие между частотой выявления АГ в период беременности в I и II группах статистически значимое ($p < 0,001$).

Структура гипертензивного синдрома во время беременности в I группе выглядела следующим образом: в большинстве случаев наблюдалась ХАГ в сочетании с гестозом или в изолированной форме – 34,3% (35 пациенток), причем у 8-ми из них АГ регистрировалась ещё до беременности. Примерно по одной трети пришлось на долю ГАГ – 33,3% (34 женщины) и гестоза – 32,4% (33 женщины). Во II группе в большинстве случаев АГ была представлена ГАГ – 6 жен-

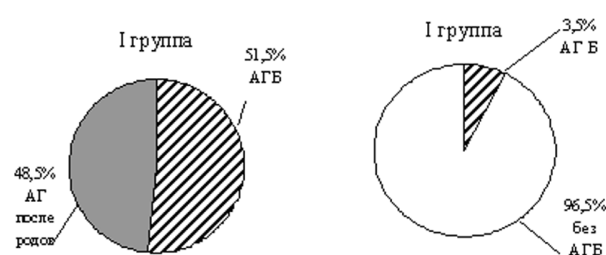


Рис. 2. Частота АГ в период беременности.

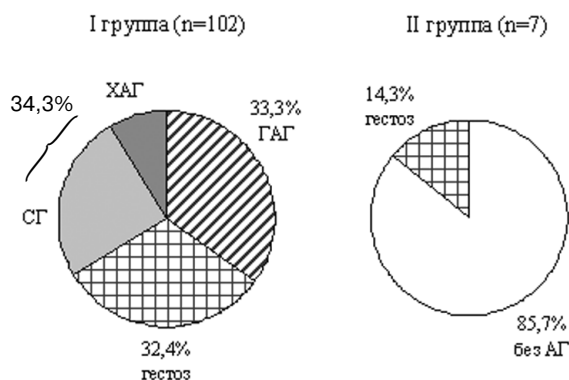


Рис. 3. Структура гипертензивного синдрома в период беременности.

из 7 (85,7%), у одной женщины наблюдался гестоз (14,3%) (рис. 3).

Полученные результаты согласуются с данными литературы — большинство проспективных и ретроспективных исследований, проведенных в последние годы, показали, что у женщин с АГ в период беременности риск ССЗ в последующем значительно возрастает. Однако, мнения о прогностическом значении различных форм гипертензивных нарушений в период беременности разноречивы. Часть авторов указывает, что АГ в отдаленном периоде встречается чаще при ГАГ [10]. Lindeberg S., Axcesson O. et al. в большинстве случаев рассматривают ГАГ как манифестацию латентной АГ, спровоцированной беременностью [7]. Другие авторы указывают на значение гестоза в развитии АГ в последующем. Так, по данным Sibai B., EL-Nazer A. et al., частота АГ в последующем была значительно выше в группе с гестозом (14,8% против 7,6%; $p < 0,001$) [12]. Результаты самого крупного проспективного исследования показали, что существует достоверная положительная корреляция между АГ в период беременности и последующим риском развития артериальной гипертонии во всех случаях. Относительные риски варьировали от 1,13 до 3,72 — для ГАГ и от 1,40 до 3,98 — для гестоза [1].

В ходе исследования I группа была разделена на две подгруппы: IA (n=102) — с АГ в период беременности и IB (n=96) — с нормальными цифрами АД в период беременности (рис. 1). Оказалось, что у женщин с нормотензией в период беременности, но с АГ в последующем (IB группа) достоверно чаще рождаются дети с низким весом (<2500 г) в сравнении со II группой — контролем:

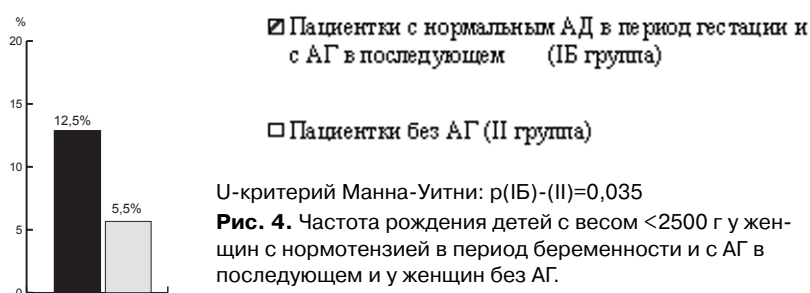


Рис. 4. Частота рождения детей с весом <2500 г у женщин с нормотензией в период беременности и с АГ в последующем и у женщин без АГ.

12,5% против 5,5% ($p=0,035$) (рис.4). Это подтверждает литературные данные о значении низкого веса ребенка при рождении, как предиктора развития ССЗ для матери в последующем, после родов [11].

В ходе исследования мы посчитали целесообразным провести сравнение в двух подгруппах женщин с АГ, имеющих, на первый взгляд, сходство многих параметров: АГ появилась у них в среднем через 7,5 лет после родов, не выявлено статистически значимых различий в длительности гипертонии, уровнях максимальных и привычных значений АД, а также в качестве получаемой гипотензивной терапии. Различие по подгруппам заключается в том, что у пациенток IН группы в период гестации наблюдалась АГ, в то время как в IB группе было нормальное АД во время беременности.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более раннем развитии ПОМ и АКС в группе пациенток с АГ в период беременности (IН группа) (рис. 5).

Анализ полученных данных выявил статистически значимое более раннее развитие в IН группе ПОМ ($p < 0,001$), ЦВЗ ($p=0,016$), ХПН ($p=0,045$) и гипертонической ретинопатии ($p=0,027$); в то время как статистически значимого различия в частоте КВЗ между анализируемыми группами не отмечалось ($p=0,277$) (рис. 5).

При вычислении отношений шансов развития изучаемых состояний в сравниваемых группах оказалось, что у пациенток из группы IН статистически значимый шанс развития ПОМ выше в 2,9 раз; ЦВЗ — в 4,2 раза; ХПН — в 7,5 раз; гипертонической ретинопатии — в 5,3 раза выше по сравнению с пациентками из IB группы. Статистически значимого различия в отношении шанса развития КВЗ в анализируемых группах не найдено.

Для оценки адекватности объема выборок и определения статистической мощности применялась номограмма Альтмана [16]. В результате проведенных расчетов получены следующие данные: стандартизованное различие и статистическая мощность для ПОМ равны 0,58 и 0,97; для развития ЦВЗ — 0,37 и 0,73; КВЗ — 0,17 и 0,18; ХПН — 0,32 и 0,53; гипертонической ретинопатии — 0,34 и 0,59 соответственно (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют об оптимальном равновесии между объемом выборки, статистической мощностью и уровнем значимости проведенного исследования в отношении развития поражений органов-мишеней и цереброваскулярных заболеваний.

Наше исследование согласуется с данными литературы о том, что жен-



Обозначения: ПОМ – поражение органов мишеней, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, КВЗ – кардиоваскулярные заболевания, ХПН, ГР – гипертоническая ретинопатия

Статистические критерии: χ^2 по Пирсону, * - χ^2 с поправкой Йетса, ** - точный критерий Фишера.

Рис. 5. Частота поражения органов-мишеней и развития ассоциированных клинических состояний у пациенток с АГ, в зависимости от наличия или отсутствия гипертензивных нарушений в период беременности.

Таблица 1

Статистические параметры изучаемых состояний в ИГ и в ИБ группах

Изучаемое состояние	Отношение шансов	Стандартизированное различие	Статистическая мощность
ПОМ	2,9	0,59	0,97
ЦВЗ	4,2	0,37	0,72
КВЗ	1,7	0,17	0,21
ХПН	7,5	0,32	0,52
Ретинопатия	5,3	0,34	0,59

щины с АГ в период беременности имеют повышенный риск развития ССЗ [1,6-7,9,11-12]. Так, результаты проспективного когортного исследования Brenda J. Wilson et al., 2003 г., показывают, что у женщин, перенесших гестоз, риск смерти от инсульта выше в 3,6 раз, чем в группе контроля [1]. Другие авторы указывают на повышенный риск развития ХПН у этих женщин [10]. Однако полученные нами результаты об отсутствии повышения риска ИБС у женщин с АГ в период беременности противостоят данным Smith G., Pell J. et al. [11]; Lorentz M. Irgens, Rolv T. Lie. [8]. Вероятно, это связано с недостаточно адекватным объемом выборки в нашем исследовании для изучения этой закономерности (статистическая мощность – 0,21). Кроме того, мы не оценивали риск развития ИБС у женщин с АГ в период беременности в сочетании с преждевременными родами и рождением ребенка с

низким весом, как это сделано в работах вышеупомянутых авторов [11, 8].

Таким образом, в группе женщин с АГ более половины пациенток имели в анамнезе гипертензивный синдром в период беременности, который в большинстве случаев представлен хронической АГ. Низкий вес ребенка при рождении явился предиктором развития АГ в последующем, независимо от наличия АГ в период беременности. У женщин с гипертензивными нарушениями в период беременности, даже в случае нормализации АД после родов, в последующем АГ протекает более злокачественно, чем у женщин с нормальным АД в период беременности: раньше развиваются поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния. Вышесказанное позволяет сделать вывод, что синдром АГ во время беременности может рассматриваться как независимый фактор риска ССЗ.

Литература

1. Brenda J Wilson, M Stuart Watson. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study//BMJ 2003;326:845.
2. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy//BMJ 1990;301:587-9.
3. Cunningham FG. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy /In: Cunningham FG, editor. Williams Obstetrics. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997. p. 693-744.
4. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy /July 2000. 38 p.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2003. — V.21. -№6. — P.1011-1053.
6. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. As assesment of clinically useful measures of the consequences of treatment// N. Engl. J. Med. 1988;318:1728-33.
7. Lindeberg S, Axelsson O, Jorner U et al. Prospective controlled five-year follow up study of primiparas with gestational hypertension//Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1998; 67: 605-609.
8. Lorentz M Irgens, Rolv T Lie. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study//BMJ 2001; 323:1213-1217 (24 November).
9. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002.
10. Monika Malhotra, J.B.Sharma et al. Eclampsia is not a sign of latent hypertension//BMJ (20 April 2003; 989-1000).
11. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129 290 births//Lancet. 2001; 357:2002–2006.]
12. Sibai BM, Saringlu C, Mercer BM. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis//Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166: 1757-1763.
13. Office of Population Censuses and Surveys. Mortality statistics. London: HMSO, 1992. (Series DH2 No 19.).
14. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Заместительная гормонотерапия в профилактике заболеваний в пери- и постменопаузе: современное состояние проблемы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2004- № 3(3), ч.II. С. 33-35.
15. Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Гальперин Е.В. Отдаленный прогноз артериальной гипертензии в период гестации // Российский кардиологический журнал. — 2004 -№3. С. 42 — 46.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных М. — 2003.
17. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2004- № 3(2) С. 17-21.

Поступила 12/03-2005

ЛИПИДНЫЕ И ЛИПОПРОТЕИНОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ. СРАВНЕНИЕ С ПОПУЛЯЦИОННЫМИ ДАННЫМИ

Воевода М.И.¹, Семаева Е.В.², Рагино Ю.И.¹, Малютина С.К.¹, Иванова М.В.¹, Чернявский А.М.²

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН¹, НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ², Новосибирск

Резюме

Работа посвящена выявлению ведущих липидных и липопротеиновых нарушений при коронарном атеросклерозе у мужчин г. Новосибирска в сравнении с популяционными данными. В исследование было включено 392 мужчины в возрасте от 35 до 70 лет. Основную группу составили 87 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Группа сравнения – репрезентативная популяционная выборка мужчин (305 человек). Биохимические исследования крови включали оценку показателей липидного и липопротеинового профилей, исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), их резистентности к окислению, концентрации α -токоферола и ретинола в крови и в ЛНП. Сравнительный анализ между группами проводился после проведения стандартизации по возрасту. У мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы отмечены потенциально атерогенные нарушения липидно-липопротеинового профиля крови ($p < 0,01$): значительно повышенные уровни общего ХС, ЛНП-ХС (на 19%) и, особенно, ТГ (на 86%), сниженный ЛВП-ХС (на 41%); выявлены значительные снижения резистентности ЛНП к окислению – в среднем, на 33% ($p < 0,001$), особенно на начальном этапе окисления частиц ЛНП (на 37%) и уровней в них α -токоферола и ретинола (на 40% и 20%, соответственно, $p < 0,01$). Полученные результаты позволяют полагать, что доминирующими из липидно-липопротеиновых нарушений при коронарном атеросклерозе являются не только высокие уровни ХС и ЛНП-ХС, но и, особенно, повышенные ТГ, сниженный ЛВП-ХС, а также взаимосвязанные низкая резистентность ЛНП к окислению и содержание в них жирорастворимых антиоксидантов, свидетельствующие о повышенной атерогенной окислительной модификации ЛНП в сосудистой стенке.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, атерогенные нарушения, метаболическая эпидемиология, мужчины.

В структуре смертности населения России сохраняется лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний, морфологической основой которых является атеросклероз [5]. В области изучения этиопатогенеза атеросклероза, наряду с бесспорно приоритетным вниманием к повышенному уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС), интенсивно проводятся исследования, посвященные разным аспектам окислительных процессов, в частности, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и липопротеинов [2, 4, 8, 10, 11]. Доказано, что наиболее атерогенными ЛНП являются ХС-богатые окисленные ЛНП, активный захват которых макрофагами в сосудистой стенке приводит к избыточному накоплению эфиров ХС в макрофагах и к трансформации их в пенистые клетки – морфологический маркер атеросклероза [9, 12]. В последние годы неоднократно подчеркивалась также атерогенная роль гипертриглицеридемии и ТГ-богатых липопротеинов [1, 9, 10].

Учитывая вышеперечисленное, в настоящей работе мы исследовали выраженность липидных и липопротеиновых нарушений и проводили поиск доминирующих атерогенных факторов у мужчин с коронарным атеросклерозом. Оригинальность работы обусловлена ее дизайном, согласно которому, в качестве

группы сравнения нами была взята популяционная выборка мужчин г. Новосибирска, что представляется актуальным с учетом крайне высокого уровня распространенности сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в сибирской популяции.

Целью работы было выявление ведущих липидных и липопротеиновых потенциально атерогенных нарушений при коронарном атеросклерозе в сравнении с популяционными данными у мужчин г. Новосибирска.

Материал и методы

В исследование было включено 392 пациента мужского пола. Основную группу составили пациенты, поступающие в НИИ патологии кровообращения на оперативное лечение, и у которых, по данным проведенной при поступлении коронароангиографии, был диагностирован атеросклероз коронарных артерий. В группу были включены 87 пациентов с коронарным атеросклерозом в возрасте от 35 до 69 лет, в среднем – $51,8 \pm 1,05$ года. У всех пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда и/или нестабильная стенокардия, документированные описанием клинической картины заболевания, результатами ЭКГ исследования и биохимических анализов крови. По данным коронароангиографии, у всех мужчин

(100%) имелось одно-, двух-, трех- или четырех-сосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 78 человек (90%). Согласно данным клинической картины заболевания и ЭКГ-исследований у всех мужчин (100%) на момент обследования была ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения II и III функционального класса.

В качестве группы сравнения была взята популяционная выборка мужчин г. Новосибирска, обследование которой проводилось в ходе скрининга в рамках многоцентрового международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной и Центральной Европе. Валидизирующее исследование» (НАРІЕЕ-1). Исследование было одобрено Межведомственным комитетом по этике при НИИ терапии СО РАМН, протокол № 1 от 21.12.1999 г. Скрининг проводила бригада врачей, прошедших специализированную подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам исследований. В программу обследования входили демографические и социальные данные, анкетирование по выявлению факторов риска (курение, употребление алкоголя, диета), история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опросник, антропометрия, измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ. В настоящем исследовании в группу сравнения были включены 305 мужчин в возрасте 35–70 лет, в среднем — $53,6 \pm 0,84$ года. От всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимические исследования крови включали оценку показателей липидного и липопротеинового профилей крови, исходного и стимулированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации α -токоферола и ретинола в крови и в ЛНП.

Показатели липидного профиля крови (ХС, ТГ, ЛВП-ХС) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Bioson на биохимическом автоанализаторе FP-901 “Labsystem”. Рассчитывали показатели ЛНП-ХС по формуле Friedewald W.T. et al. (1972), «не ЛВП-ХС» и коэффициенты атерогенности. Определение динамики окисления ЛНП *in vitro* и определение концентрации жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП (α -токоферола и ретинола) проводили собственными способами [6]. Кратко: ЛНП получали из сыворотки осаждением с буферным гепарином, промывали и перерастворяли в 1-молярном растворе NaCl. В ЛНП определяли концентрацию белка по общепринятому методу Лоури и концентрацию α -токоферола и ретинола флуориметричес-

ким методом. Окислительную модификацию ЛНП проводили в среде Дульбекко без Ca^{2+} и Mg^{2+} , содержащей ионы Cu^{2+} при 370 С. До и в течение 2 часов инкубации оценивали степень окислительной модификации ЛНП по концентрации малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре Hitachi F-300.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows (версия 12). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Липидный профиль крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужской популяцией.

Несмотря на отсутствие значимых возрастных различий между группами, сравнительный анализ всех исследованных показателей проводился нами после проведения стандартизации групп по возрасту.

По всем показателям липидного профиля крови нами выявлены значимые различия между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и популяционной группой (табл. 1). Несмотря на высокие в целом уровни общего ХС и ЛНП-ХС в мужской популяции (5,9 и 3,6 ммоль/л, соответственно), тем не менее, эти же показатели у мужчин с коронарным атеросклерозом оказались еще выше на 8% и 19% ($p < 0,01$), чем в популяционной группе. Показатель ЛВП-ХС в основной группе был на 41% ниже ($p < 0,001$) в сравнении с популяционной группой мужчин. Максимальные различия между двумя группами обнаружены в отношении уровней ТГ. Так, у мужчин с коронарным атеросклерозом концентрация ТГ оказалась на 86% ($p < 0,001$) выше в сравнении с показателями в мужской популяции. В основной группе уровень «не ЛВП-ХС» был $5,45 \pm 0,35$ ммоль/л, что на 26% выше ($p < 0,01$), чем в группе сравнения ($4,31 \pm 0,29$ ммоль/л). Коэффициенты атерогенности в группах также значительно различались и были следующими: ЛНП-ХС/ЛВП-ХС — 4,6 и 2,2, соответственно ($p < 0,01$), «не ЛВП-ХС»/ЛВП-ХС — 5,74 и 2,73, соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами репрезентативной популяционной выборки зафиксированы потенциально атерогенные различия в показателях липидного профиля крови: значительно повышенные уровни общего ХС, ЛНП-ХС и, особенно, ТГ, а также сниженный ЛВП-ХС. Полученные данные согласуются с литературными. Так, ранее было отмечено, что кроме гиперхолестеринемии и низкого уровня ЛВП-ХС значимой является роль гипертриглицеридемии в прогрессировании и развитии осложнений коронарного атеросклероза [1, 7].

Таблица 1

Стандартизованные по возрасту показатели уровней общего ХС, ЛНП-ХС, ЛВП-ХС и ТГ крови (ммоль/л) у мужчин с коронарным атеросклерозом и в популяционной группе

Показатели	Коронарный атеросклероз				Популяция			
	ХС	ЛВП-ХС	ЛНП-ХС	ТГ	ХС	ЛВП-ХС	ЛНП-ХС	ТГ
М	6,4*	0,95**	4,3*	2,6**	5,9	1,6	3,6	1,4
m	0,2	0,02	0,2	0,2	0,1	0,01	0,1	0,1
σ	1,6	0,25	1,5	1,4	1,2	0,4	1,1	0,8
минимально	3,5	0,6	2,3	0,84	2,8	0,8	1,4	0,4
максимально	11,4	1,9	9,5	10,1	10,0	2,6	7,3	7,1
	+8%	-41%	+19%	+86%	Разница в сравнении с популяцией			

Примечание: * - $p < 0,01$ и ** - $p < 0,0001$ в сравнении с мужчинами популяционной группы.

Окислительно-антиоксидантный потенциал ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужской популяцией.

Уровень конечных продуктов процесса ПОЛ в крови при атеросклерозе и некоторых его факторах риска оценивался ранее в клинических и экспериментальных исследованиях. Реже определялся показатель уровня продуктов ПОЛ непосредственно в выделенных ЛНП, отражающий степень окисленности циркулирующих в крови липопротеинов. Однако, основное клеточное потенциально атерогенное окисление ЛНП происходит не в крови, а в стенке сосудов в присутствии повышенной концентрации ионов металлов переменной валентности, катализирующих процесс окисления [9, 11, 12]. В экспериментальной модели *in vitro*, при создании условий, подобных субэндотелиальному сосудистому пространству, существует показатель окислительной устойчивости ЛНП также в присутствии катализаторов окисления для оценки «предрасположенности» ЛНП к окислительной модификации. Этот показатель интегративно отражает как прооксидантный потенциал ЛНП (содержание в них полиненасыщенных жирных кислот, гидроперекисей липидов), так и их антиоксидантный потенциал (содержание α-токоферола и других антиоксидантов) [3, 4, 8].

В настоящей работе проведены сравнительные ис-

следования по оценке окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами репрезентативной популяционной выборки. Данные сравнительного исследования стандартизованных по возрасту показателей исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП и их резистентности к окислению *in vitro* между мужчинами с коронарным атеросклерозом и группы сравнения приведены в табл. 2.

Показатели исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП у пациентов с коронарным атеросклерозом и у мужчин группы сравнения значимо не различались. С другой стороны, нами выявлено значительное снижение резистентности ЛНП к окислению у больных коронарным атеросклерозом. Так, ЛНП у мужчин основной группы после 0,5, 1 и 2 х -часовой инкубации с катализаторами окисления — ионами меди содержали на 37%, 29% и 32%, соответственно, повышенное количество продуктов процесса ПОЛ в сравнении с ЛНП мужчин популяционной группы ($p < 0,001$). Таким образом, именно исследование показателя резистентности ЛНП к окислению *in vitro* позволило выявить значительные различия в состоянии прооксидантного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы. Эти различия отражают значительную предрасположенность ЛНП к окисле-

Таблица 2

Исходный уровень продуктов процесса ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы

Группа обследованных	Показатели	Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди			
		0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
Коронарный атеросклероз	М±m	6,7±0,3	22,0±0,8*	26,2±0,9*	29,2±0,9*
	σ	3,2	8,0	8,6	8,2
	Мин-макс	2,0-16,4	4,1-36,4	4,7-41,2	6,5-43,6
	Разница в %	-8	+37	+29	+32
Популяция	М±m	7,3±0,2	16,1±0,3	20,3±0,3	22,1±0,3
	σ	2,9	6,2	5,9	6,2
	Мин-макс	1,8-17,9	2,3-26,7	2,7-33,3	6,7-39,0

Примечание: * - отличие в сравнении с мужчинами популяционной группы при $p < 0,001$; разница в % при сравнении с мужчинами популяционной группы.

Таблица 3

Стандартизованные по возрасту показатели концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке (мкг/мл) и в ЛНП (мг/мг белка ЛНП) у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы ($M \pm m$)

Группа обследованных	Сыворотка		ЛНП	
	а-токоферол	ретинол	а-токоферол	ретинол
Коронарный атеросклероз	9,97±0,4	0,4±0,01**	0,77±0,08*	0,04±0,002*
Популяция	9,3±0,3	0,52±0,01	1,28±0,05	0,05±0,002
Разница в %	+7	-23	-40	-20

Примечание: * - отличие в сравнении с мужчинами популяционной группы при $p < 0,01$, ** - при $p < 0,001$, разница в % при сравнении с мужчинами популяционной группы

нию при коронарном атеросклерозе, их способность подвергаться окислительной модификации в субэндотелии сосудов и, тем самым, приобретать атерогенный потенциал.

В комплексе с показателем устойчивости ЛНП к окислению проведены сравнительные исследования по оценке антиоксидантного потенциала крови и ЛНП между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и мужской популяцией. Мы оценивали концентрации α -токоферола и ретинола, как наиболее значимых липофильных антиоксидантов, и в сыворотке крови, и непосредственно в ЛНП (табл. 3).

Значимых различий в концентрации α -токоферола в сыворотке между группами мужчин выявлено не было. Концентрация ретинола в сыворотке у мужчин с коронарным атеросклерозом была на 23% ниже ($p < 0,001$), чем в популяционной группе. В отношении же уровня липофильных антиоксидантов непосредственно в ЛНП, нами отмечены более выраженные отличия между группами. Так, при коронарном атеросклерозе концентрации и α -токоферола, и ретинола в ЛНП были ниже на 40% и 20%, соответственно ($p < 0,01$), чем в популяционной группе мужчин.

Полученные результаты согласуются с данными о том, что основным антиоксидантом ЛНП является именно α -токоферол, который первым расходуется при инициации окисления [2, 8, 11]. Ретинол содержится в ЛНП в меньшем количестве, но также препятствует их окислительной модификации. Поэтому, на наш взгляд, определение уровня антиоксидантов непосредственно в ЛНП, а не в сыворотке, является более наглядным, информативным и точнее характери-

зует окислительно-антиоксидантный дисбаланс этой системы. Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом дополнительно к потенциально атерогенным окислительным изменениям ЛНП выявлены и слабые стороны в антиоксидантной защите ЛНП — сниженные концентрации в них α -токоферола и ретинола — в сравнении с мужчинами популяционной группы. Действительно, ранее было показано, что при ИБС содержание антиоксидантов, особенно α -токоферола, низкое и при интенсивности свободно-радикальных процессов собственных антиоксидантных систем крови и ЛНП недостаточно для достижения баланса в системе “прооксидант-антиоксидант” [1, 8, 12].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на повышенные уровни таких потенциально атерогенных липидных фракций, как общий ХС и ЛНП-ХС, отмеченные нами в целом в сибирской мужской популяции, взятой в качестве группы сравнения, тем не менее, у мужчин с коронарным атеросклерозом выявлены еще более выраженные липидные и липопротеиновые нарушения. Полученные результаты позволяют полагать, что в отношении коронарного атеросклероза доминирующими из этих нарушений являются не только высокие уровни ХС и ЛНП-ХС, но и, особенно, повышенный уровень ТГ, сниженный уровень ЛВП-ХС, а также взаимосвязанные низкая резистентность ЛНП к окислению и уровень в них жирорастворимых антиоксидантов, свидетельствующие о повышенной атерогенной окислительной модификации ЛНП в сосудистой стенке.

Литература

1. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Семаева Е.В. и соавт. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири. // Бюллетень СО РАМН, 2003, № 3, С. 47-51.
2. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. // Кардиология, 2000, № 7, С. 48-62.
3. Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И. Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 1998, № 10, С. 48-52.
4. Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза. // Российский кардиологический журнал, 2002, № 1, С. 61-70.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы профилактики сер-

- лечно-сосудистых заболеваний в России. // Кардиология СНГ, 2003, № 1, С. 12-15.
6. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и соавт. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. // Клиническая лабораторная диагностика, 2005, № 4, С. 11-15.
 7. Шишло Л.А., Жбанов И.В., Михайлов Ю.Е. и соавт. Влияние дислипидемии на состояние коронарного русла и проходимость аортокоронарных шунтов после реваскуляризации миокарда. // Кардиология, 2000, № 10, С. 23-26.
 8. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H. et al. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. // Free Radic. Biol. Medicine., 1992, V. 13, P. 341-390.
 9. Osterud B. and Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. // Physiol. Rev., 2003, V. 83, P. 1069-1113.
 10. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. // Nature Medicine, 2002, V. 8, P. 1211-1218.
 11. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. // Physiol. Rev., 2004, V. 84, P. 1381-1478.
 12. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. // Source Ann. Clin. Lab. Sci., 1997, V. 27, P. 1-10.

Abstract

The article is devoted to the diagnostics of lipid and lipoprotein disturbances in coronary atherosclerosis among Novosibirsk City males, comparing to general population. The study included 392 males aged 35-70 years. The main group consisted of 87 patients with coronary atherosclerosis, verified at coronaroangiography. The control group was a representative population sample of 305 males. Lipid and lipoprotein profiles, baseline levels of lipid peroxidation products in low-density lipoproteins (LDL), their oxidative resistance, alpha-tocopherol and retinol levels in blood and LDL, were measured. All comparisons were performed after age adjusting. Males with coronary atherosclerosis, compared to control group, demonstrated potentially atherogenic lipid and lipoprotein profile disturbances ($p < 0.01$): significantly increased levels of total cholesterol (CH), LDL CH (+19%), triglycerides (TG) (+86%); decreased high-density lipoprotein (HDL) CH level (-41%); substantially reduced LDL oxidative resistance (-33%; $p < 0.001$), especially for initial LDL oxidation stages (-37%), and decreased LDL levels of alpha-tocopherol and retinol (-40% and -20%, respectively; $p < 0.01$). The results obtained demonstrate that in coronary atherosclerosis, dominant lipid and lipoprotein disturbances include not only increased CH and LDL CH levels, but also increased TG concentration, decreased HDL CH level, and interrelated low LDL oxidative resistance and lipid-soluble antioxidant LDL concentrations. The latter is an evidence of increased atherogenic oxidative LDL modification in vascular wall.

Keywords: Coronary atherosclerosis, atherogenic disturbances, metabolic epidemiology, males.

Поступила 10/02-2005

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Маркова Л.И.¹, Радзевич А.Э.¹, Моргун Г.Д.²

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета постдипломного образования¹. Консультативно-диагностический центр поликлиники №214 г. Москвы².

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эквивалентности двух препаратов амлодипина (кардиопина и норваска) у больных АГ II-III степени. В исследование были включены 42 человека (средний возраст — $52,1 \pm 3,9$ года), которые, в зависимости от приема кардиопина и норваска, были разделены на 1-ю и 2-ю группы соответственно. В начале исследования и через 6 месяцев проводили ЭхоКГ, ДопплерКГ, УЗДГ. Ежемесячный контроль АД показал, что его целевой уровень достигается и норваском, и кардиопином к концу первого месяца терапии дозой 5-10 мг в сутки, сохраняясь до конца исследования. К концу исследования в обеих группах больных отмечена тенденция уменьшения массы миокарда левого желудочка и увеличения числа пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, произошло достоверное улучшение ДФЛЖ. Сниженные исходно показатели линейной скорости кровотока и индекс пульсации, повышенный показатель сосудистого сопротивления в экстракраниальных сосудах через 6 месяцев нормализовались. Показатели в обеих группах носили достоверный характер. Разница в гемодинамических показателях обеих групп была статистически незначимой.

Препарат кардиопин по корригирующему действию на нарушенную у больных АГ гемодинамику, геометрию левого желудочка, мозговой кровоток не уступает норваску и по клиническим характеристикам сопоставим с ним.

Ключевые слова: артериальная гипертония, кардиопин, гипертрофия левого желудочка, мозговой кровоток.

Антагонисты кальция (АК) — препараты, широко применяемые в настоящее время для лечения больных артериальной гипертонией (АГ). Для длительной терапии АГ используют АК пролонгированного действия. Наиболее применяемый препарат — амлодипин, который хорошо себя зарекомендовал с позиций доказательной медицины. Высокая эффективность, хорошая переносимость, удобство назначения (1 раз в сутки) позволили использовать препарат в качестве стандарта АК в многочисленных клинических исследованиях по длительному лечению АГ [1]. Результаты этих исследований (ASCOT, CAMELOT, VALUE, ALLHAT, PREVENT, ACCT, AASK, CAPE) доказали, что препарат имеет мощное антигипертензивное действие, предупреждает сердечно-сосудистые осложнения (ССО), улучшает почечный кровоток, замедляет развитие атеросклероза сонных артерий [1]. На российском рынке появилось значительное количество препаратов амлодипина, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями. Одним из препаратов, выгодно отличающим его от других генерических препаратов амлодипина по экономической доступности, является кардиопин, выпускаемый фармацевтической компанией «Egis» (Венгрия). Этот препарат проявил полную биоэквивалентность с оригинальным — амлодипином — при проведении фармакокинетических исследований. Однако наличие биоэквивалентности не предполагает в полной мере клиническую эквивалентность. В

2004 году были опубликованы результаты сравнительного исследования кардиопина и оригинального препарата норваска («Pfizer» США), которые показали, что кардиопин по переносимости и антигипертензивному эффекту не уступает норваску [2]. Для практических врачей представляет интерес не только идентичность антигипертензивного эффекта препаратов, но и клиническая эквивалентность в отношении регресса патологических изменений в пораженных органах-мишенях.

Целью исследования явилось изучение клинической эквивалентности двух форм амлодипина: оригинального препарата — норваска и его генерической формы — кардиопина в отношении регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и коррекции нарушенного мозгового кровотока (МК) у больных АГ II-III степени.

Материал и методы

В исследование были включены 42 человека (18 мужчин и 24 женщины) в возрасте 40 — 66 лет (средний возраст — $52,5 \pm 9,8$ лет) с АГ II-III степени по классификации ЕОГ/ЕОК, 2003 г. [3]. Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $175,4 \pm 8,8$ мм рт.ст., диастолического (ДАД) — $109,8 \pm 9,6$ мм рт.ст. Средняя длительность АГ — $16,9 \pm 7,9$ лет. В исследование не включались пациенты, перенесшие инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, инфаркт миокарда в последние 6 месяцев,

Таблица 1

Данные ЭхоКГ у больных артериальной гипертензией на фоне терапии кардилопином и норваском

Показатель	Кардилопин			Норваск			p Δ_1 - Δ_2
	до лечения n=19	через 6 месяцев n=19	$\Delta_1\%$	до лечения n=17	через 6 месяцев n=17	$\Delta_2\%$	
САД мм рт.ст.	164.70±11.30	140.80±10.5*	-14,5*	165.40±11.20	138.50±9.60*	-16,3 *	0,441
ДАД мм рт.ст.	103.40±9.50	91.50±8.80*	-11,5*	104.30±9.80	89.20±6.30*	-14,5*	0,395
ЗС ЛЖ см	1.20±0.28	1.13±0.21	-5.8	1.20±0.32	1.12±0.29	-6.3	0,456
МЖП см	1.26±0.23	1.19±0.20	-5.6	1.27±0.29	1.20±0.21	-5.6	0,395
ИММЛЖ г/м ²	157.50±16.20	144.80±20.30	-8.2	158.60±15.40	142.60±12.60	-9.4	0,418
ОТС	0.49±0.04	0.46±0.03	-6.5	0.49±0.05	0.45±0.04	-7.4	0,454
ФВ %	61.20±9.30	65.70±8.30	+7,4	59.50±8.80	63.90±8.50	+7,4	0,456
ЛП см	4.60±0.64	4.30±0.51	-6.5	4.60±0.72	4.30±0.48	-6.5	0,478
Ve м/с	0.68±0.18	0.72±0.11	+5.9	0.67±0.17	0.75±0.15	+11,9	0,264
Va м/с	0.70±0.16	0.65±0.10	-7,1	0.71±0.15	0.64±0.90	-9,9	0,382
Ve/Va	0.97±0.21	1.10±0.11*	+13,4*	0.94±0.19	1.10±0.17*	+15,0*	0,445
IVRT мс	126.4±17.35	101.50±9.67*	-19,7*	129.20±16.29	100.90±8.97*	-21,9*	0,445

Примечание: $\Delta\%$ - изменения показателя через 6 месяцев; * $p<0.05$ относительно исходного уровня

пациенты, страдающие хроническими заболеваниями печени, органов дыхания, почек, эндокринными и ревматическими заболеваниями. За 10 дней до начала исследования больным отменялись все применяемые ранее препараты, кроме гипотиазида в суточной дозе 12,5 мг, который больные продолжали принимать до конца исследования. Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям. В 1-ю группу было включено 22 пациента, во 2-ю – 20, которым в качестве АП были назначены кардилопин и норваск соответственно в начальной суточной дозе 5 мг утром однократно. Через две недели при отсутствии снижения САД на 15-20 мм рт.ст., а ДАД – на 5-10 мм рт.ст., дозу препаратов увеличивали до 10 мг в сутки однократно.

До лечения, в ходе лечения и через 6 месяцев больным проводились клинические исследования, включающие эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга (УЗДГ). В течение всего периода исследования больные вели дневник оценки самочувствия, ежемесячно проводился клинический осмотр пациентов.

При проведении ЭхоКГ изучали следующие показатели: диаметр левого предсердия (ЛП), фракцию выброса ЛЖ в систолу (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле R.Devereux и соавт. [4]. За нормальные показатели ММЛЖ принимались значения менее 215 г, а индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), индексированного к площади поверхности тела, – менее 125 г/м² [5]. Относительную толщину стенок (ОТС ЛЖ) определяли по формуле: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$. Повышенными считали показатели ОТС более 0,45 [6]. Диастолическую функцию ЛЖ

(ДФЛЖ) оценивали по динамике показателей наполнения и времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Трансмитральный кровоток был получен с помощью двухмерной ЭхоКГ. Определялись максимальные скорости раннего диастолического наполнения (V_e м/сек), кровотока в систолу предсердий (V_a м/сек) и отношение этих скоростей (V_e/V_a).

Мозговой кровоток (МК) изучали с помощью УЗДГ. При исследовании общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), позвоночной (ПА) справа и слева, оценивали следующие количественные показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую скорость (V_{ed}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока ($TAMX$), индекс периферического сопротивления (RI), индекс пульсации (PI) [7].

Для статистической обработки использовали метод вариационной статистики с применением пакета прикладных программ EXCEL 7,0 для Microsoft и программы для статистического анализа данных – STATISTICA – 5.0. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

В группе больных, принимавших кардилопин, к концу второй недели лечения цифры САД в целом составили $149,2 \pm 7,6$ мм рт.ст., ДАД – $95,6 \pm 8,9$ мм рт.ст., во второй группе больных САД к этому периоду снизилось до $146,7 \pm 6,9$ мм рт.ст., ДАД – до $93,8 \pm 8,3$ мм рт.ст. Недостаточная коррекция уровня АД на фоне приема 5 мг препарата в сутки потребовала увеличения дозы до 10 мг в сутки в первой группе у 16 пациентов, во второй – у 12. Прием препаратов в обе-

Таблица 2

Динамика показателей мозгового кровотока у больных АГ на фоне терапии кардилопином и норваском

Показатель	Норма показателя	I группа – кардилопин (n=19)			II группа – норваск (n=17)			p Δ_1 - Δ_2
		Исходно	Через 6 мес. лечен.	Δ_1 %	Исходно	Через 6 мес. лечения	Δ_2 %	
Vps см/с ОСА	72,50 ± 15,80	36,28 ± 1,76	40,36 ± 1,72	+11,2*	35,68 ± 1,68	40,62 ± 1,81	+12,0*	0,407
BCA	61,90 ± 14,20	33,49 ± 1,69	38,22 ± 1,92	+14,1*	34,58 ± 2,72	39,72 ± 2,10	+14,9*	0,473
ПА	41,30 ± 10,20	24,75 ± 7,80	28,49 ± 10,5	+15,1*	23,91 ± 6,75	27,84 ± 9,96	+16,4*	0,205
Ved см/с ОСА	18,20 ± 5,10	10,67 ± 2,90	11,78 ± 1,70	+10,4*	11,21 ± 1,99	12,53 ± 1,85	-11,8*	0,447
BCA	20,40 ± 5,90	12,80 ± 1,89	14,96 ± 1,24	+16,9*	12,95 ± 1,75	14,87 ± 1,72	-14,8*	0,432
ПА	12,10 ± 3,70	12,51 ± 2,40	13,49 ± 2,10	+9,8*	12,72 ± 2,20	14,22 ± 1,96	+11,8*	0,344
PI ОСА	2,04 ± 0,56	1,14 ± 0,02	1,28 ± 0,04	+12,3*	1,24 ± 0,09	1,41 ± 0,07	+9,3*	0,340
BCA	1,41 ± 0,50	1,11 ± 0,08	1,32 ± 0,06	+18,9*	1,09 ± 0,06	1,30 ± 0,05	+19,3*	0,488
ПА	1,50 ± 0,49	1,24 ± 0,06	1,32 ± 0,02	+6,5	1,30 ± 0,04	1,40 ± 0,04	+7,7	0,445
RI ОСА	0,74 ± 0,07	0,81 ± 0,08	0,68 ± 0,03	-16,0*	0,81 ± 0,07	0,69 ± 0,09	-15,3*	0,454
BCA	0,67 ± 0,07	0,76 ± 0,07	0,58 ± 0,04	-13,0*	0,77 ± 0,05	0,69 ± 0,04	-11,4*	0,432
ПА	0,70 ± 0,07	0,86 ± 0,08	0,74 ± 0,05	-14,0*	0,91 ± 0,06	0,77 ± 0,05	-15,4*	0,453
TAMX см/с ОСА	28,60 ± 6,80	18,36 ± 1,06	20,64 ± 1,02	+12,0*	18,62 ± 0,96	20,91 ± 1,11	+12,5*	0,454
BCA	20,40 ± 5,50	15,28 ± 1,02	17,16 ± 0,09	+12,5*	16,71 ± 1,09	18,98 ± 1,02	+13,0*	0,454
ПА	12,10 ± 3,60	16,40 ± 5,2	18,99 ± 3,82	+13,8*	17,10 ± 5,30	18,87 ± 6,40	+11,0*	0,304

Примечание: Δ % - изменение показателей через 6 месяцев, * - $p < 0,05$.

их группах больные переносили хорошо. Побочные эффекты к концу второй недели приема препарата в виде умеренного отека лодыжек и голеней (в первой группе у 2-х больных, во второй - у одного), покраснение кожи лица и шеи (первая группа – один больной, вторая – два человека) были идентичными в обеих группах. В связи с этим завершили исследование 19 человек в 1-й группе, 17 – во 2-й.

Целевой уровень АД был достигнут к концу 4-й недели лечения в 1-й группе у 13 больных (70%), во 2-й – у 14 (80%), а к концу исследования целевое АД сохранялось у 14 и 16 человек соответственно.

Исходно в обеих группах больных при ЭхоКГ-исследовании отмечался эксцентрический и концентрический тип ГЛЖ, с преобладанием последнего в 1-й группе – у 13, во 2-й – у 12 больных. На фоне терапии кардилопином и норваском к концу исследования наметилась тенденция к уменьшению ТМЖП, ТЗСЛЖ, однако разница в изменении показателей по двум группам была статистически недостоверной. ИММЛЖ снизился, в среднем, на 8,2% и на 9,4% в 1-й и 2-й группе соответственно. Длительная терапия препаратами амлодипина способствовала снижению показателя ОТС на 6,5% и 7,4% в двух группах, что привело к увеличению числа пациентов с нормальной геометрией левого желудочка на 7% и 8%, соответственно, в 1-й и 2-й группах больных.

При оценке ДФЛЖ к концу шестого месяца терапии выявлен достоверный прирост соотношения V_e к V_a в 1-й и 2-й группе на 13,4% и 15,0% соответственно. Об улучшении ДФЛЖ свидетельствует также достоверное снижение в двух группах IVRT на 19,7% и

21,9%. Данные ЭхоКГ представлены в табл.1.

При анализе исходных показателей УЗДГ в двух группах больных было выявлено снижение линейной скорости кровотока в экстракраниальных сосудах (ОСА, ВСА, ПА) по сравнению с нормальными показателями [7]. Более выраженные изменения касались показателя Vps, который во всех исследуемых сосудах был снижен на 45-50%. Исходно в двух группах отмечалось повышение сосудистого сопротивления, в среднем, в ОСА на 10-11%, в ВСА на 14-14,5%, в ПА на 24-25%, снижение индекса пульсации на 40-41%, 22-22,6%, 19-19,5% соответственно. Через 6 месяцев на фоне стабилизации АД на целевом уровне как в 1-й, так и во 2-й группе обследуемых больных отмечалось достоверное увеличение скоростных показателей в ОСА, ВСА, ПА и снижение периферического сопротивления в исследуемых сосудах. В группе больных, принимавших кардилопин, это проявилось снижением RI в ОСА на 16%, в ВСА – на 13%, в ПА – на 14% и повышением PI на 12,3%, 18,9% и 6,5% в соответствующих сосудах, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). При этом, по сравнению с группой больных, принимавших норваск, в ОСА и ВСА было отмечено более выраженное снижение сосудистого сопротивления. В то же время, во 2-й группе превалировало снижение RI в ПА и повышение PI в ВСА и ПА, но разница в показателях, по сравнению с 1-й группой, была статистически недостоверной. Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что кардилопин и норваск оказывали в одинаковой степени благоприятное воздействие на нарушенный у больных АГ мозговой кровоток.

Динамика показателей МК на фоне приема кардилопина и норваска представлена в табл. 2.

Обсуждение

Проведенное исследование является примером клинического сравнения двух препаратов амлодипина: оригинального — норваска и его генерической формы — кардилопина. Результаты исследования продемонстрировали полную клиническую эквивалентность кардилопина и норваска по влиянию на регресс гипертрофии левого желудочка и нарушенный мозговой кровоток у больных АГ. Оба препарата в одинаковой степени через 6 месяцев приема улучшали ДФЛЖ, способствовали снижению массы миокарда гипертрофированного левого желудочка, увеличивая количество больных с нормальной геометрией левого желудочка.

Известно, что у больных АГ с ГЛЖ риск развития инсульта возрастает в 5 раз по сравнению с больными АГ без ГЛЖ [8], поэтому кардиопин так же, как и норваск, уменьшая массу гипертрофированного левого желудочка, способен улучшать прогноз кардио-церебральных осложнений.

У обследованных больных отмечались закономерные нарушения кровоснабжения головного мозга, что проявилось выраженным нарушением реактивности церебральных сосудов и снижением линейной скорости кровотока. Это, очевидно, обусловлено нарушениями в системе ауторегуляции МК, которые усугубляются тяжестью и длительностью АГ. При длительном течении АГ даже незначительные колебания АД могут приводить к срыву ауторегуляторных механизмов, при этом МК начинает пассивно изменяться вслед за повышением АД

[8,9]. Как известно, пациенты с нарушенной церебральной гемодинамикой составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие возможного избыточного снижения АД при проведении антигипертензивной терапии [8]. Снижение МК может спровоцировать различные нарушения мозгового кровообращения. Поэтому следует отдавать предпочтение препаратам, снижающим АД, но не нарушающим МК. Для кардилопина, так же как и для норваска, характерно постепенное снижение АД, что позволило избежать вышеизложенных осложнений. Положительное корректирующее влияние препаратов на МК у больных АГ происходит благодаря снижению сосудистого мозгового сопротивления и восстановлению ауторегуляции МК. Кроме того, и это крайне важно, показана безопасность случайного пропуска приема амлодипина в плане возможного синдрома отмены [10].

Среди появившихся на российском рынке в последние годы воспроизведенных препаратов амлодипина, выпускаемых различными фармацевтическими компаниями, кардиопин — единственный препарат, доказавший свою равноценность норваску по антигипертензивному действию, переносимости, корректирующему влиянию на пораженные органы-мишени у больных АГ.

Поэтому, делая выбор между различными препаратами амлодипина при лечении больных АГ, в случае необходимости его применения, следует отдавать предпочтение наиболее изученному из них не только в отношении фармакокинетики, но и с точки зрения терапевтической эквивалентности. Этим требованиям в полной мере отвечает кардиопин.

Литература

1. Моисеев С.В. Амлодипин: новые данные контролируемых исследований. //Клиническая фармакология и терапия.-2003,- №12,-с.59-62.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования //Российский кардиологический журнал.-2004,-№4,-с.53-57.
3. Guidelines Committee.2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. //J. Hypertens.-2003,-21,-p.1011-1053.
4. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings //Am. J. Cardiology.-1986,-211,-p.450-458.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н., Батыралиев Т.А., Стеценко Т.М. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II .Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка //Кардиология.-2003,-№11,-с.98-101.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н., Батыралиев Т.А., Стеценко Т. М. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и её распространенность //Кардиология.-2003,-№10,с.99-104
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - Москва, 1998,-с.70-90
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Максимова М.Ю. и др. Концептуальные основы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга //Клиническая фармакология и терапия.-2004,-№3,-с.35-43.
9. Радзевич А.Э., Резников К.М., Куликов Ю.А. Ишемические поражения головного мозга: классификация, диагностика, лечение //Харьковский медицинский журнал.-1996, -№ 13,-с.16-21
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Антагонисты кальция пролонгированного действия в лечении артериальной гипертензии //Русский медицинский журнал.-2002,-№10,-с.442-445.

Abstract

The study was focused on clinical equivalence of two amlodipine medications (cardilopin and norvasc) in patients with Stage I-III arterial hypertension (AH). Forty-two patients (mean age 52.1 ± 3.9 years) were divided into two groups, according to cardilopin or norvasc administration. At baseline and 6 months later, echocardiography (EchoCG), Doppler cardiac and vessel sonography were performed. Monthly blood pressure (BP) control demonstrated that BP target level was achieved by the end of Month One and sustained till the study's end, at similar doses of norvasc and cardilopin (5-10 mg/d). By the end of the study, left ventricular (LV) myocardial mass reduced, and prevalence of normal LV geometry increased, with significant improvement in LV diastolic function in both groups. Initially decreased linear blood flow parameters and pulse index, as well as increased extracranial vascular resistance, normalized by 6 months. Hemodynamic parameters were similar in both groups.

According to its beneficial influence on initially disturbed hemodynamics, LV geometry and cerebral blood flow in AH patients, cardilopin is as effective as norvasc.

Keywords: Arterial hypertension, cardilopin, left ventricular hypertrophy, cerebral blood flow.

Поступила 15/03-2005

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЯДА МИЛДРОНАТОМ

Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В.

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

Резюме

С целью определения влияния метаболитического препарата милдроната на состояние функции эндотелия при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной систолической функцией проводили обследование 105 больных ХСН I-IIА клинической стадии, I-III функционального класса (ФК) пациентов кардиологического профиля с сохраненной систолической функцией левого желудочка. ХСН возникла вследствие ГБ II-III стадии и ИБС: стабильной стенокардии I-III ФК, у 13% больных, в возрасте от 45 до 86 лет, сочетавшейся с постинфарктным кардиосклерозом. Первую группу наблюдения составили 50 пациентов, получавших средства базисной терапии: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, вазодилататоры; 2-ю — 55 больных, дополнительно принимавших метаболитический препарат милдронат. Период наблюдения — до 30 дней. Функцию эндотелия сосудов оценивали по показателям доплерографии плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на аппарате "Sonos-1000" и по состоянию системы NO: исследовали стабильный пул метаболита окиси азота — NO^2 в крови биохимическим методом Green L.C. et al. У больных ХСН отмечали признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление метаболита NO в эритроцитах, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму, у четверти больных — возникновение вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией. Лечение ХСН средствами базисной терапии ассоциировалось с несбалансированной активацией системы NO, гиперстимуляцией эндотелия при сохранении его дисфункции. Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и процессу восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, что повысило эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, лечение, милдронат.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ввиду растущей распространенности приобретает характер эпидемии в промышленно развитых странах и является одной из актуальных медико-социальных проблем [1, 3]. Наиболее частыми причинами ХСН являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3, 9]. По современным представлениям, одним из ведущих патогенетических факторов как ХСН, так и ГБ, и ИБС, считается нарушение функции эндотелия [8, 9, 17]. Эндотелий становится новой мишенью для терапевтического воздействия у больных с сердечно-сосудистой патологией [2, 15, 16]. Влияние базисных средств лечения ХСН на функциональное состояние эндотелия активно изучается [2, 15, 19]. Перспективным подходом к лечению сердечной недостаточности считают оптимизацию энергетического обмена в миокарде с помощью метаболитических средств, в частности милдроната, назначение которого с таких позиций при ХСН является целесообразным [1, 6]. Механизм действия милдроната предусматривает также позитивное его влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов через активацию биосинтеза оксида азота [5], однако клинические аспекты данного явления не изучены.

Целью нашего исследования явилось определение влияния милдроната на состояние функции эндотелия сосудов при лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у

больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС.

Материал и методы

Обследовано 105 больных ХСН I-IIА клинической стадии (по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, 1935), I-III функционального класса (ФК) больных кардиологического профиля (НУНА, 1964) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ), согласно рабочей классификации ХСН Украинского научного общества кардиологов [11]. ХСН возникла вследствие ГБ II-III стадии и ИБС: стабильной стенокардии I-III функционального класса (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, 1976), у 13% больных, в возрасте от 45 до 86 лет, сочетавшейся с постинфарктным кардиосклерозом. Диагноз ХСН, ГБ, ИБС верифицировали после проведения клинического, инструментального, лабораторного обследования, согласно общепринятым стандартным критериям [11]. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на две группы: 1-ю составили 50 пациентов, получавших средства базисной терапии; 2-ю — 55 больных, принимавших дополнительно препарат метаболитического действия — милдронат (фирмы "Grindex") в дозе 0,5 грамма в сутки. При подборе базисной терапии с учетом варианта ХСН ориентировались на рекомендации Украинского общества кардиологов [7,11]. Все больные получали ингибиторы АПФ,

51% больных — бета-адреноблокаторы, 58% — вазодилататоры, 56% — диуретики, дозы которых подбирали путем титрования. Критерием эффективности лечения считали улучшение клинико-гемодинамических показателей, снижение ФК пациентов на один класс. Период наблюдения составил около 30 дней. Контрольная группа состояла из 18 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Всем больным проводили эходоплеркардиографию и доплерографию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией для оценки состояния кардиогемодинамики и вазорегулирующей функции эндотелия сосудов на ультразвуковом комплексе "Sonos-1000" [4, 13, 18]. Рассчитывали величины эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и напряжения сдвига на эндотелии (ф) по известным формулам [2, 4]. Изучали состояние системы NO, эндотелиального фактора расслабления (ЭФР), по стабильному метаболиту окиси азота — NO²⁻ в плазме и эритроцитах биохимическим методом Green L.C., David A.W., Glogowski J. et al. (1982) [10, 12].

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с проведением однофакторного дисперсионного анализа, оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента, достоверности влияния фактора по F-критерию Фишера с помощью программы Microsoft Excel 2000 на персональном компьютере.

Результаты и обсуждение

У обследованных больных имело место сохранение систолической функции ЛЖ: фракция выброса составила $62,08 \pm 1,72$ %. ХСН оказалась обусловленной диастолической дисфункцией ЛЖ: соотношение скоростей трансмитрального потока Е/А снижалось до $0,71 \pm 0,04$ у.ед. в сравнении с таковым в группе контроля — $1,45 \pm 0,21$ у.ед. ($p < 0,01$). Причиной диастолической дисфункции явилось гипертензивное ремоделирование сердца: толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки у больных составила $1,24 \pm 0,05$ см и $1,29 \pm$

$0,06$ см соответственно, что достоверно отличалось от величин данных показателей у практически здоровых лиц — $1,02 \pm 0,04$ см и $1,11 \pm 0,06$ см ($p < 0,01$).

У всех больных ХСН выявлены признаки дисфункции эндотелия сосудов: снижение содержания оксида азота в плазме крови на 16,4 % ($p < 0,05$) и повышение накопления метаболита NO в эритроцитах на 6,8 % ($p > 0,05$) по сравнению с таковыми в контрольной группе. У исследуемых больных также регистрировали достоверное уменьшение скорости кровотока, напряжения сдвига на эндотелии, отмечали положительный прирост скорости кровотока при реактивной гиперемии, тогда как у практически здоровых лиц он был отрицательным (табл.1). У 26 % больных наблюдали вазоконстрикторную реакцию плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, ЭЗВД составила $4,11 \pm 2,94$ %; у практически здоровых лиц не было зафиксировано случаев вазоконстрикции, ЭЗВД составила $15,27 \pm 3,02$ % ($p < 0,01$).

Значимость включения милдроната в программу лечения ХСН на функциональное состояние эндотелия определяли методом дисперсионного анализа. Выявили достоверное влияние выбранной схемы лечения на напряжение сдвига на эндотелии (F-критерий Фишера составил 6,54, превысив критический уровень F для данной выборки (4,67), ($p < 0,05$)).

В 1-й группе пациентов на фоне базисной терапии увеличивалось напряжение сдвига на эндотелии — на 72 % в исходном состоянии ($p < 0,01$) и на 50% при реактивной гиперемии ($p < 0,01$), во 2-й группе, при включении в схему лечения милдроната, — снижалось на 1% в исходном состоянии ($p > 0,05$) и на 6% — при реактивной гиперемии ($p > 0,05$) (табл. 2). Напряжение сдвига на эндотелии регулирует транскрипцию гена NO-синтазы [14]. Содержание NO²⁻ в плазме крови больных 1-й группы на фоне проводимой терапии повышалось в большей степени (на 8,83%), чем у больных 2-й группы (на 4,22%) ($p > 0,05$), концентрация NO²⁻ в эритроцитах в динамике лечения средствами базисной терапии возрастала в 1-й группе (на 8,99%) и достоверно уменьша-

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия сосудов у больных сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией в сравнении с практически здоровыми лицами ($M \pm m$)

Показатель	Больные СН (n = 105)	Практически здоровые (n = 18)
V ₀ , м/с	$0,61 \pm 0,07^*$	$0,78 \pm 0,06$
D ₀ , ·10 ⁻² , м	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,03$
t ₀ , ·10 ⁻⁶ дин · м ²	$529,56 \pm 68,52$	$547,54 \pm 37,16$
V ₁ , м/с	$0,65 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,08$
D ₁ , ·10 ⁻² , м	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,03$
t ₁ , ·10 ⁻⁶ дин · м ²	$578,79 \pm 49,12$	$599,90 \pm 59,16$
NO ²⁻ в плазме, нмоль/мл	$102,47 \pm 4,64^*$	$122,00 \pm 12,02$
NO ²⁻ в эритроцитах, нмоль/мл	$80,69 \pm 4,50$	$75,53 \pm 8,17$

Примечание: V - скорость кровотока в плечевой артерии, D - диаметр плечевой артерии, τ - напряжение сдвига на эндотелии, индекс 0 - в покое, 1 - при реактивной гиперемии; достоверность различий - * $p < 0,05$, n - количество обследуемых.

Таблица 2

**Показатели функции эндотелия по данным доплерографии
плечевой артерии и исследования NO-системы в динамике лечения сердечной недостаточности с сохраненной
систолической функцией левого желудочка (M ± m)**

Показатель	1-я группа больных (n = 50)		2-я группа больных (n = 55)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V ₀ , м/с	0,50 ± 0,06	0,74 ± 0,05**	0,58 ± 0,05	0,57 ± 0,07
D ₀ , ·10 ⁻² , м	0,40 ± 0,04	0,48 ± 0,04	0,43 ± 0,02	0,44 ± 0,03
τ ₀ , ·10 ⁻⁶ дин · м ²	407,29 ± 65,11	702,72 ± 57,45**	499,64 ± 46,22	496,22 ± 67,96*
V ₁ , м/с	0,62 ± 0,07	0,84 ± 0,08	0,63 ± 0,06	0,59 ± 0,06*
D ₁ , ·10 ⁻² , м	0,40 ± 0,03	0,51 ± 0,03**	0,47 ± 0,02	0,49 ± 0,03
τ ₁ , ·10 ⁻⁶ дин · м ²	504,69 ± 66,79	757,00 ± 28,87**	602,15 ± 68,46	564,79 ± 50,58*
NO ²⁻ в плазме, нмоль/мл	109,70 ± 8,46	119,39 ± 6,39	104,42 ± 4,90	108,83 ± 3,40
NO ²⁻ в эритроцитах, нмоль/мл	94,55 ± 5,40	103,05 ± 3,57	95,18 ± 3,44	81,82 ± 4,17*

Примечание: V – скорость кровотока в плечевой артерии, D – диаметр плечевой артерии, τ – напряжение сдвига на эндотелии, индекс 0 – в покое, 1 – при реактивной гиперемии; достоверность различий: * – между группами (p<0,05), ** – до и после лечения (p<0,05).

лась во 2-й при дополнительном назначении милдроната (на 14,04%) (p<0,05), что свидетельствует об улучшении метаболизма NO, более эффективном его использовании в качестве эндотелиального фактора релаксации во втором случае. Подобная динамика концентраций NO²⁻ в плазме и эритроцитах на фоне базисной терапии может расцениваться как несбалансированная активация NO-системы с сохранением ее дисфункции [10], а при включении в схему лечения милдроната – как умеренная и сбалансированная нормализация NO-системы.

К концу периода наблюдения в 1-й группе пациентов отметили сохраняющуюся склонность сосудов к спазму в виде увеличения скорости кровотока на фоне прироста диаметра плечевой артерии на 19,6% в покое (p>0,05) и на 26,4% при реактивной гиперемии (p<0,05), что отражает наличие гиперстимуляции эндотелия при сохранении его дисфункции через 30 дней после начала лечения ХСН базисными средствами. Во 2-й группе пациентов в динамике лечения зарегистрировали уменьшение скорости кровотока на фоне прироста диаметра плечевой артерии на 1,6% в покое и на 4,7% – при реактивной гиперемии (p>0,05), что свидетельствует о процессе восстановления функции эндотелия сосудов при включении в схему базисной терапии милдроната.

Клинически у больных, принимавших в составе комплексного лечения милдронат, отмечали уменьшение выраженности одышки, исчезновение влажных хрипов в нижних отделах легких, общей слабости, повышение физической работоспособности в более короткие сроки по сравнению с больными, получавшими только средства базисной терапии: к концу периода наблюдения снижение ФК пациентов на один класс зарегистрировано у 13,9 % больных 1-й группы и у 48,7% больных 2-й группы (p<0,01), что соответствует результатам исследований других авторов [1,6]. Включение в

терапию больных ХСН милдроната, согласно данным дисперсионного анализа, достоверно влияло на повышение эффективности лечения (F-критерий Фишера составил 12,77, превысив критический уровень F для данной выборки (3,98), (p<0,001)).

Механизм положительного влияния милдроната на эндотелий кровеносных сосудов обусловлен его свойством стимулировать продукцию гамма-бутиробетина (ГББ) – биологического вещества, которое по своей геометрии напоминает ацетилхолин и при повышении концентрации влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов, что, в свою очередь, вызывает индукцию биосинтеза NO специфическим ферментом NO-синтетазой [5]. Известна регуляторная роль оксида азота как эндотелиального фактора расслабления [3, 4, 8, 9, 10, 15]. Важной особенностью милдроната является его способность стимулировать продукцию физиологически необходимого количества NO, которое оказывает нормализующее действие на тонус сосудов [5].

Таким образом, обнаружено корригирующее влияние милдроната на функциональное состояние эндотелия сосудов на основании нормализации NO-системы, что в условиях проведения базисной терапии повышает эффективность лечения хронической сердечной недостаточности. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения метаболического препарата милдроната в программу комплексного лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Выводы

1. У больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие гипертонической болезни и ИБС, с сохраненной систолической функцией, обнаружены признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление метаболита NO в эритроцитах, уменьше-

ние эндотелий-зависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму; у четверти больных — возникновение аномальных вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией.

2. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС средствами базисной терапии ассоциировалось с несбалансированной активацией системы NO, гиперстимуляцией эндотелия при сохранении его дис-

функции; включение милдроната в схему лечения приводило к нормализации NO-системы и процессу восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов.

3. Корректирующее влияние метаболического препарата милдроната на дисфункцию эндотелия сосудов в условиях проведения базисной терапии повышает эффективность лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Литература

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. - 2000. - №4. - С.85-92.
- Визир В.А., Березин А.Е. Применение коверекса (периндоприла) в целях восстановления функции эндотелия у больных сердечной недостаточностью // Укр.кардіол.журн. - 1999. - №4. - С.53-56.
- Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Морион, 1999. - 128с.
- Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - №9. - С.68-80.
- Калвиныш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания // Материалы III Междунар. симпозиума «Церебро-кардиальная патология — новое в диагностике и лечении». — Судак. - 2001. - С.3-16.
- Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский и др. // Кардиология. - 2000. - №6. - С. 69-74.
- Лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю. Рекомендації Українського наукового товариства кардіологів / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк та ін. // Укр. кардіол. журнал. - 2002. - №4. - С. 145-150.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Х.: Торсинг, 2000. - 432с.
- Недостаточность кровообращения. Методическое пособие в таблицах и схемах / Г.В. Дзяк, Й. Дрыновец, Л.И. Васильева, А.А. Ханюков — Днепрпетровск. - 1999. - 270 с.
- Применение антагонистов кальция и изменение состояния NO-системы у больных с артериальной гипертензией / Е.И. Митченко, Н.М. Гулая, А.П. Викторов и др. // Укр. кардіол. журн. - 2000. - №1-2. - С.49-55.
- Термінологія, нові класифікації, стандарти діагностики і лікування хвороб органів кровообігу. Матеріали Української кардіологічної школи ім. М.Д. Стражеска / За ред. проф. В.М. Коваленка. - Київ. - 2002. - 200с.
- Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David, J. Glogowski et al. // Anal. Biochem. - 1982.- Vol.126, №1. - P.131-138.
- Born G., Rabelink T., Smith T. Clinician's manual on endothelium and cardiovascular disease. - London.: Science Press Ltd, 1998. - 50p.
- Cannon K.M., Qian H., George S.E. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury: insights from experimental gene therapy // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2000. - Vol.20. - P.1873-1881.
- Enseleit F., Hurlimann D., Luscher T.F. Vascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and their relation to clinical events // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2001. - Vol.37 (Suppl. 1). - P. S21-30.
- Ergul A. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists as potential cardiovascular therapeutic agents // Pharmacotherapy. - 2002. - Vol.21, №1. - P. 54-65.
- Farre A.L., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction // Hypertension. - 2001. - Vol.38. - P.1400-1450.
- Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol.39, №2. - P.257-265.
- Muhlen B.V., Millgard J., Lind L. Effects of digoxine, furosemide, enalaprilat and metoprolol on endothelial function in young normotensive subjects // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2001. - Vol.28, №5-6. - P.381-385.
- Paulus W.J. The role of nitric oxide in the failing heart // Heart Fail. Rev. - 2001. - Vol.6, №2. - P.105-118.

Abstract

To assess the influence of a metabolic agent, mildronate, on endothelial function in chronic heart failure (CHF) with normal systolic function, 105 patients with I-IIA Stage, I-III Functional Class (FC) CHF, and normal left ventricular systolic function, were examined. CHF developed as a result of II-III Stage essential arterial hypertension, combined with coronary heart disease (CHD): I-III FC stable angina, and post-infarction cardiosclerosis in 13% of participants, aged 45-86 years. Group I included 50 patients receiving basic therapy: ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics, vasodilators; group II — 55 patients who additionally received a metabolic medication, mildronate. Follow-up period lasted up to 30 days. Endothelial function was assessed by brachial artery Doppler sonography (reactive hyperemia test; "Sonos-100" device), and by measuring blood stable pool of NO metabolite — NO₂ (biochemical method by Green L.C. et al.). CHF patients demonstrated the signs of endothelial dysfunction: decreased plasma concentration of NO; increased NO₂ level in red blood cells; reduced endothelium-dependent vasodilatation; vasospastic reactions; in 25% of participants, vasoconstrictory reactions in reactive hyperemia test. Basic CHF therapy resulted in disbalanced NO system activation, endothelial hyperstimulation and dysfunction. Adding mildronate to basic therapy resulted in NO system normalization, and endothelial vasoregulating function improvement, that increased treatment effectiveness.

Keywords: Endothelial dysfunction, chronic heart failure, treatment, mildronate.

Поступила 23/05-2005

СТРАТЕГИЯ «ТАБЛЕТКА В КАРМАНЕ» ПРИ КУПИРОВАНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Татарский Б.А.

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

Фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является наиболее распространенной устойчивой аритмией, встречающейся в клинической практике. Распространенность ФП в мире продолжает возрастать, в основном поражая пожилых, но также встречается у молодых пациентов как результат структурных заболеваний сердца, как автономное заболевание, генетическое отклонение или осложнение хирургического вмешательства [1,2].

Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Оно включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых ответов [3]. Сохранение СР может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию левого желудочка. Вместе с тем, протекторная антиаритмическая терапия имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических эффектов [4]. С другой стороны, даже адекватный контроль частоты сокращений желудочков у значительной части пациентов с ФП не сопровождается уменьшением клинических проявлений. Исследования PIAF и STAF [5,6], которые проводились на небольших популяциях пациентов и большие исследования AFFIRM и RACE изучали эти две стратегии лечения ФП. Вместе с тем, результаты, полученные в этих исследованиях, можно экстраполировать лишь на выделенные группы пациентов при определении долговременной терапии [7].

Среди всех случаев ФП пароксизмальные формы составляют более 40% [8,9]. Однако, учитывая возможность бессимптомного течения пароксизмов, распространенность этой формы ФП представляется значительно выше. Течение пароксизмальной ФП различается по частоте и длительности: от редких, быстро проходящих эпизодов (секунды-минуты), до редких, но длительных (часы-дни); частые пароксизмы могут продолжаться от часов до суток [10]. Таким образом, пароксизмальная ФП разнородна по проявлениям и не может рассматриваться как единое нарушение.

В настоящее время определены антиаритмические препараты (ААП) с доказанной эффективностью восстановления СР. Так, в ряде исследований [11,12] была показана высокая (более 80%) купирующая эф-

фективность различных ААП, но группы пациентов были разнородными, не учитывались особенности клинического течения этих эпизодов. Поскольку в этих исследованиях купирующий эффект обычно оценивался через 12-24 часа, эффективность различных классов ААП оказывались сходными.

Представляется, что целый ряд определенных факторов должен учитываться при сравнении ААП и оценки реальной разницы между ними: продолжительность ФП, функция ЛЖ и наличие или отсутствие органического поражения сердца, способ введения ААП, время наступления эффекта. Кроме того, следует учитывать эффект плацебо (более 50% купирования в течение 12-24 ч) при длительности ФП менее 48 часов.

Среди многообразных форм эпизодов ФП существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей терапии. У этой группы пациентов отмечаются редкие, хорошо переносимые пароксизмы ФП, тем не менее, требующие госпитализации. Пероральная протекторная терапия не является методом лечения первой линии для таких пациентов. Альтернативный метод лечения — подход «таблетки в кармане», при котором пациент принимает однократную дозу ААП в момент начала ФП.

В ряде исследований [13,14], проведенных в условиях стационара у пациентов с недавним началом ФП, продемонстрирована высокая купирующая эффективность ААП Ic, Ia и III классов. Препараты Ic класса — флекаинид и пропафенон — имели преимущества в скорости действия, и их эффективность трансформации ФП с недавним началом в СР была подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [15,16]. Купирующий эффект для обоих препаратов был сходным и составил, по разным данным, 58-95%. Несомненным преимуществом, отмеченным в этих контролируемых исследованиях, был низкий уровень возникновения побочных эффектов.

Цель данного исследования — оценка эффективности использования подхода «таблетки в кармане» препаратом Ic класса пропанормом при длительном наблюдении.

Материал и методы

В клинике Санкт-Петербургского НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова было обследовано 90 боль-

ных в возрасте от 19 до 63 лет с документированным эпизодом ФП длительностью менее 48 часов. Критериями включения в исследование являлись анамнез сердцебиений с внезапным началом не чаще 1 раза в 3 месяца, субъективно хорошо переносимых, отсутствие гемодинамических нарушений во время пароксизмов (одышка, пре- и синкопальные состояния), отсутствие протекторной антиаритмической терапии. Критериями исключения являлись длительность эпизода ФП более 48 часов, синусовая брадикардия, синдром тахи-бради (ЧСС покоя менее 50 уд. мин. или повторяющиеся 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, удлинённый 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. При необходимости больные консультировались отоларингологом, невропатологом, эндокринологом для исключения патологии ЛОР-органов, центральной нервной системы, заболеваний желез внутренней секреции.

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 применялась спиральная компьютерная томография сердца.

Суточное (многосуточное) мониторирование ЭКГ в большинстве случаев производилось с помощью ап-

парата "Кардиотехника-4000", (Инкарт, Санкт-Петербург). Для исключения аномальных путей проведения проводили чреспищеводную электрокардиостимуляцию по стандартному протоколу (Astrocard-Polysystem-EP/L, Медитек, Москва).

Для купирования эпизода ФП использовался препарат Ic класса пропанорм в разовой дозе в соответствии с весом пациента: доза пропанорма составляла 600 мг при весе пациента 70 кг и более и 450 мг при весе пациента менее 70 кг. После назначения препарата проводилось мониторирование ЭКГ и АД. Лечение расценивалось как успешное при условии купирования ФП в течение 6 часов и отсутствии побочных эффектов артериальной гипотензии (АД менее 80 мм рт.ст.), симптоматической брадикардии, одышки, пре- или синкопальных состояний; проаритмических эффектов: трансформации ФП в трепетание предсердий (ТП) или предсердную тахикардию, эпизодов устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии.

В случае успешного лечения в стационаре, на амбулаторном этапе больные самостоятельно принимали препарат в подобранной дозе. Пропанорм рекомендовали принимать в течение первых 10 минут после начала эпизода ФП. Пациенты самостоятельно заполняли форму, где отмечались число эпизодов аритмии, точное время начала пароксизма и время приема препарата, купирование ФП и любые побочные эффекты. Обратная связь осуществлялась в ряде случаев с помощью транстефонного мониторинга ЭКГ или телефонных звонков. Контрольные осмотры осуществлялись каждые 3 месяца в случаях отсутствия побочных эффектов и сохранения эффекта препарата. При отсутствии купирующего эффекта через 6-8 часов пациенты, как правило, госпитализировались в стационар.

Результаты и обсуждение

Из обследованных 90 пациентов с длительностью пароксизма ФП менее 48 часов в исследование было включено 63 больных (70%), остальные были выведены из исследования из-за наличия критериев исключения. В стационаре у включенных пациентов пероральная доза пропанорма составила, в среднем, 550 ± 34 мг. Из них 13 больных были исключены из амбулаторного этапа по следующим причинам: отсутствие купирующего эффекта препарата в течение 6 часов — у 9 (14%), у 2 (3%) пациентов прием препарата сопровождался возникновением побочных эффектов: транзиторная гипотензия у одного, у другого — симптомная брадикардия. Трансформация ФП в транзиторное ТП была зарегистрирована у двух пациентов, причем у одного больного регистрировалось ТП с проведением 1:1. Ни в одном случае не потребовалось проведение кардиоверсии. Оставшиеся 50 пациентов были выписаны с рекомендацией приема

пропанорма для амбулаторного купирования рецидивирующей ФП. У этих пациентов продолжительность ФП до стационарного лечения была от 2 до 48 часов, временной интервал трансформации в СР не оценивался, поскольку все пациенты принимали разные ААП. Достаточно большая группа пациентов, которым был назначен препарат для перорального купирования ФП, по сравнению с другими исследованиями [16], вероятно, объясняется особой выборкой группы.

Из 50 пациентов, которым был назначен пропанорм, 35 (70%) больных не имели признаков органической патологии сердца, а оставшиеся 15 (30%) имели незначительные заболевания сердца без выраженных структурных изменений. Значения фракции выброса составляли, в среднем, $61 \pm 5\%$, диаметр левого предсердия — 40 ± 3 мм.

Средний период наблюдения составил 17 ± 5 месяцев. Из 50 пациентов двое выбыли из исследования: один больной переехал, другой пациент самостоятельно прекратил прием препарата. Из оставшихся 48 пациентов у 7 не отмечались рецидивы ФП за период наблюдения. Полученный результат, с одной стороны, согласуется с известными данными о возможности отсутствия рецидивов у пациентов с редкими пароксизмами ФП без антиаритмического лечения, с другой стороны — нельзя исключить трансформацию симптомной формы в бессимптомную. По сравнению с больными рецидивирующей ФП пациенты без пароксизмов были моложе и не госпитализировались в период наблюдения.

У 41 больного было отмечено 153 эпизода ФП. Время от начала пароксизма до приема пропанорма составило 5–10 минут. Препарат был эффективен в 145 из 153 эпизодов. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило 110 ± 63 минуты. В 3 случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема пропанорма, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 5 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества 153 эпизодов ФП в 7 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более 8 часов (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двух больных регистрировался ускоренный сердечный ритм, возникший после приема препарата и также не требовавший дополнительного лечения. В оставшихся случаях необходима была госпитализация для продолжения лечения.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии пропанормом не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количество госпитализа-

ций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось.

Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов были отмечены у 3 из 41 пациента, принимавших препарат. В одном случае только на третьем пароксизме ФП на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм ТП 1:1, что потребовало корректировки дозы препарата с последующим хорошим эффектом. У остальных пациентов регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения.

К окончанию исследования из 41 пациента 2 больных (5%) выбыли из исследования из-за возникновения частых эпизодов ФП, потребовавших назначения протекторной терапии пропанормом — с последующим хорошим протекторным эффектом. В целом купирующий эффект на амбулаторном этапе был отмечен в 88%.

Таким образом, данное исследование показало принципиальную возможность использования препарата Ic класса — пропанорма — для амбулаторного купирования редких пароксизмов ФП. Проведенные ранее контролируемые исследования [17,18] у госпитализированных больных продемонстрировали достаточно высокую эффективность пропанорма в первые 6 часов, превосходящую не только плацебо, но и амиодарон, и хинидин с дигоксином. Данное исследование ориентировалось на выбор оптимальной купирующей терапии у пациентов с редкими приступами ФП для амбулаторного (самостоятельного) приема.

В период пребывания в стационаре из 90 обследованных пациентов с нечастыми пароксизмами ФП критериям включения соответствовали 63 больных (70%), что позволяет говорить о возможности более широкого, чем представлено в литературе, использования препаратов Ic класса для купирования ФП. Вероятно, это можно объяснить тщательностью выборки. Во время госпитальной фазы лечение пропанормом было эффективным у 79% пациентов. Оставшиеся пациенты были исключены из исследования в основном из-за неэффективности препарата, и только двое — из-за возникновения ТП.

Был выбран временной интервал в 6 часов как критерий эффективности, поскольку ранее было показано [18], что после 6 часов уровень эффективности перорального приема препаратов Ic класса сравним с плацебо. Представляется, что предложенные дозы являются наиболее приемлемыми для перорального лечения. Во время амбулаторного этапа лечения возникновение побочных эффектов было низким. Обращает на себя внимание выявленный факт, что у двух пациентов редкие эпизоды ФП трансформировались в частые, что потребовало назначения протекторной терапии.

Данная стратегия «таблетки в кармане» значительно снизила количество обращений за медицинской по-

мощью, что способствовало улучшению психологического статуса больных. Во время наблюдения аритмические эпизоды и сопутствующее лечение пропанормом оценивались по основным симптоматическим проявлениям аритмии. Вместе с тем, нельзя исключить потенциальной возможности возникновения других типов нарушений ритма.

В целом можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым клиническим признакам и результатам стационарной терапии.

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. Wyse D., Waldo A., DiMarco J. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation//N. Engl. J. Med. 2002;347:1825–1833.
6. Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study//J. Am. Coll. Cardiol. 2003;41:1690–1696.
7. Van Gelder I., Hagens V., Bosker H., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation//N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1834–1840.
8. Попов С.В. Электрические методы диагностики, контроля лекарственной терапии и лечения пароксизмальных тахикардий и тахиаритмий. Автореф. дисс. док. мед. наук. 1996;49.
9. Breithardt G., Kottkamp H., Haverkamp W. et al. Problems with anti-arrhythmia therapy in atrial fibrillation. Cardiol. 1994;83:63–69.
10. Mannino M., Metha D., Gomes J. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia//Am. Heart. J. 1994;127:475–480.
11. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation//Circulation. 2001;104:2118–2150.
12. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders company. 2001. P. 731–736.
13. Botto G., Bonini W., Broffoni T. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone//Pacing. Clin. Electrophysiol. 1996;19:1939–1943.
14. Capucci A., Boriani G., Botto G. et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide// Am. J. Cardiol. 1994;74:503–505.
15. Boriani G., Capucci A., Lenzi T., et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration//Chest 1995;108:355–358.
16. Azpitarte J., Alvarez M., Baun O. et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, double-blind, controlled study//Eur. Heart. J. 1997; 18: 1649–1654.
17. Botto G., Capucci A., Bonini W. et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone: comparison of two regimens. Int J Cardiol 1997;58:55–61.
18. Botto G., Bonini W., Broffoni T. et al. Randomized, crossover, controlled comparison of oral loading versus intravenous infusion of propafenone in recent-onset atrial fibrillation//Pacing. Clin. Electrophysiol. 1998;21:2480.

Выводы

1. Использование стратегии «таблетки в кармане» является эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП у пациентов при отсутствии либо слабо выраженных структурных заболеваний сердца.

2. Назначение препарата Ic класса — пропанорма для самостоятельного купирования пароксизмов ФП возможно лишь после стационарного этапа лечения.

3. Купирующий эффект пропанорма на стационарном этапе составил 79% и на амбулаторном — 88% в выбранной группе пациентов и не сопровождался значимым числом побочных эффектов.

Поступила 18/04-2005

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ НА РАЗВИТИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевальде С.В., Емельянов И.В.
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме

В работе оценивали перспективы коррекции на фоне терапии эналаприлом факторов, предопределяющих развитие артериальных тромбозов и воспалительных изменений в сосудистой стенке у больных гипертонической болезнью.

Обследован 21 мужчина с ГБ II стадии и 17 практически здоровых лиц. Оценивались данные ультразвукового исследования сердца, реологические свойства крови, функциональная активность лейкоцитов, уровень фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови. Повторное обследование больных ГБ выполнено через 24 недели терапии эналаприлом в дозе 10-40 мг/сут.

На фоне терапии эналаприлом выявлено улучшение реологических свойств крови, снижение функциональной активности лейкоцитов, уменьшение концентрации фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови. Антигипертензивный эффект эналаприла сопровождался регрессом гипертрофии левого желудочка.

У больных гипертонической болезнью на фоне длительной терапии эналаприлом происходит регресс гипертрофии левого желудочка и подавление процессов тромбо- и атерогенеза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, функциональная активность клеток крови, эндотелиальная дисфункция, эналаприл.

Значение артериальной гипертензии (АГ) определяется не только широкой распространенностью заболевания среди взрослого населения России и экономически развитых стран. Повышенное артериальное давление (АД) сопровождается резким увеличением частоты развития инсультов, инфарктов миокарда, внезапной смерти и сердечной недостаточности [1, 2, 3]. Большинство сердечно-сосудистых осложнений при АГ связано с артериальными тромбозами и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. Предиктором тромбообразования служит «триада Вирхова», характеризующаяся аномалией потока крови и его состава, а также аномалией сосудистой стенки [4]. При гипертонической болезни (ГБ) основной причиной тромбогенеза является развитие эндотелиальной дисфункции. Нарушение функционального состояния эндотелия характеризуется не только уменьшением продукции вазодилатирующих субстанций (оксида азота, простациклина, гиперполяризующего фактора), но и утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезионных свойств [5, 6]. О нарушении антиадгезионных свойств эндотелия при ГБ свидетельствует повышение уровня фактора Виллебранда и межклеточных адгезионных молекул в плазме крови [7, 8].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у больных ГБ является не столько отражением гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, сколько доказательством тяжести атеросклеротического поражения сосудистой стенки [10, 11,

12]. Рассматривая атеросклеротическое поражение сосудов как иммуновоспалительный процесс, можно предположить, что при ГБ возникают условия для развития воспалительных изменений в сосудистой стенке.

В ремоделировании миокарда и сосудов при ГБ, а также в формировании атеросклеротической бляшки большое значение имеет активация локальных нейрорегуляторных систем и, прежде всего, ренин-ангиотензиновой системы. Блокада образования ангиотензина II с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) может снижать риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ГБ. Так, исследование HOPE продемонстрировало снижение относительного риска развития инфаркта миокарда (0,80; $p < 0,001$) и острого нарушения мозгового кровообращения (0,68; $p < 0,001$) на фоне терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сутки [13]. В дополнении к этому клиническое исследование SECURE показало, что терапия рамиприлом может сдерживать процессы атерогенеза, о чем свидетельствует уменьшение темпов прироста толщины комплекса интима-медиа в общих сонных артериях (0,0137 мм/год по сравнению с 0,0217 мм/год в группе плацебо) [14]. Сопоставимые данные получены и в исследовании SCAT, подтвердившем, что на фоне терапии эналаприлом происходит снижение летальности от острого инфаркта миокарда и инсульта с 13% в группе плацебо до 7% в основной группе ($p = 0,043$) [15]. Напротив, в исследовании PART-2 влияние рамиприла на процессы атерогенеза не доказано [16].

Учитывая вышеизложенное, в рамках настоящего

Таблица 1

Динамика клинического и суточного профиля артериального давления на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии М ± m(n=21)	На фоне терапии эналаприлом	
		12 недель М ± m(n=20)	24 недели М ± m(n=20)
САДкл, мм рт.ст.	151,1 ± 2,3	133,8 ± 2,9**	131,9 ± 2,6**
ДАДкл, мм рт.ст.	99,3 ± 1,8	88,6 ± 2,1*	86,9 ± 1,9*
САД, среднеедневное, мм рт.ст.	147,1 ± 2,9	134,8 ± 3,3**	133,9 ± 3,3**
ДАД, среднеедневное, мм рт.ст.	92,8 ± 2,3	89,2 ± 2,9*	87,5 ± 2,5*
САД, средненочное, мм рт.ст.	129,8 ± 2,5	116,5 ± 4,0*	113,2 ± 4,2**
ДАД, средненочное, мм рт.ст.	79,7 ± 2,8	74,7 ± 3,3	71,5 ± 3,2*

Примечание: достоверность различий с исходными значениями АД оценивалась по методу Манна-Уитни: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

исследования предполагалось изучить перспективы коррекции на фоне терапии эналаприлом («Энам», Dr.Reddy's, Индия) факторов, предопределяющих формирование протромботических и провоспалительных условий при ГБ.

Материал и методы

В открытое проспективное неконтролируемое исследование был включен 21 мужчина с ГБ II стадии [17] в возрасте от 30 до 58 лет (в среднем – $46,4 \pm 1,6$ года) с длительностью заболевания $11,5 \pm 8,3$ года и индексом массы тела (ИМТ) $27,5 \pm 0,8$ кг/м². Среди обследованных больных было 44% курящих, а 57% имели отягощенную по ГБ наследственность. Исходно среднее клиническое систолическое АД (САДкл) составило 151 ± 2 мм рт.ст., а клиническое диастолическое АД (ДАДкл) – 99 ± 2 мм рт.ст. АДкл определялось как среднее трех измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха. Включенные в исследование пациенты не имели клинически значимой сопутствующей патологии.

Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии назначался эналаприл («Энам», Dr.Reddy's, Индия) в дозе 10 мг/сут. Титрование дозы (до 20–40 мг/сут) проводилось через 2–4 недели от начала терапии в зависимости от гипотензивного эффекта и переносимости препарата. Длительность терапии составила 24 недели, после чего все больные были обследованы повторно. Критерием эффективности терапии по АДкл считалось снижение ДАД на 10 мм рт.ст. от исходного, а целевым уровнем – ДАД ниже 90 мм рт.ст. [18]. По данным СМАД эффективной была признана терапия, при которой снижение среднесуточного ДАД происходило на 5 мм рт.ст. и более от исходного, а целевым АД считался его уровень 140/90 мм рт.ст. для дневного и 125/75 мм рт.ст. – для ночного времени [19].

В рамках исследования суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли автоматической системой «SpaceLabs 90207» («SpaceLabs medical», США) с интервалами между измерениями днем – 15 мин, ночью – 30 мин. Эхокардиографическое обследование

проводилось на аппарате VINGMED, System Five (GE, США) по стандартному протоколу с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле R. Devereux [20]. Критерием для выявления гипертрофии левого желудочка служил индекс массы миокарда более 134 г/м² у мужчин [21]. Для оценки толщины комплекса интима-медиа проводили дуплексное сканирование сонных артерий.

Спонтанная агрегация эритроцитов оценивалась по методу Ашкинази И.Я. [22], деформируемость эритроцитов – с помощью пробы на упаковку [23], расчетный коэффициент деформируемости отражал степень «жесткости» клеток. Спонтанная агрегация тромбоцитов определялась по методу Wu and Hoak [24]. Количество лейкоцитов измеряли в пробах цельной венозной крови с помощью автоматического анализатора Sysmex, KX-21 (Кобе, Япония). Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, Sigma, США). Адгезивные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека ECV304, полученной из Российской коллекции культур клеток позвоночных Института Цитологии РАН [25,26]. После окраски препаратов по Майн-Грюнвальд-Романовскому подсчитывали среднее число нейтрофилов на 1 мм² монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, несущих ранние маркеры активации (CD69+) и бМ-субъединицы интегринового рецептора Mac-1 (CD11b+), оценивали методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan) с использованием моноклональных антител фирмы «CalTag» (США): CD69-PE, CD11b-FITC.

Концентрацию ICAM-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Концентрацию фактора Виллебранда оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Asserachrom» (Diagnostica Stago, Roche). Пробы хранились при –70°C до проведения исследования.

Таблица 2

Динамика реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии $M \pm m$ (n = 21)	На фоне терапии $M \pm m$ (n=20)
Коэффициент деформируемости эритроцитов	$0,720 \pm 0,008$	$0,711 \pm 0,008$
Агрегация эритроцитов, %	$77,7 \pm 0,8$	$75,4 \pm 0,7^*$
Агрегация тромбоцитов, %	$16,4 \pm 0,1$	$10,4 \pm 0,9^{***}$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$7,3 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3^{**}$
CD69+, %	$10,6 \pm 1,3$	$6,1 \pm 0,7^{**}$
CD11b+, %	$30,9 \pm 1,3$	$24,0 \pm 1,5^{***}$
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ²	$16,1 \pm 0,8$	$9,4 \pm 0,6^{***}$
Концентрация фактора Виллебранда, %	$87,3 \pm 4,4$	$69,4 \pm 5,4^{***}$
Концентрация sICAM-1, нг/мл	$415,6 \pm 23,4$	$361,8 \pm 17,2^{**}$

Примечание: достоверность различий оценивалась по методу Манна-Уитни: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Антигипертензивный эффект на фоне терапии эналаприлом по АДкл наблюдался у 15 больных (71%). Нормализация САДкл к 12-й неделе терапии была выявлена у 52% пациентов, а ДАДкл – у 48%. К 24-й неделе терапии целевого уровня САДкл достигли 57% пациентов, а ДАДкл – 67%. В целом по группе САДкл снизилось на 12,7%, а ДАДкл – на 12,5% (табл. 1). По данным СМАД нормализация АД произошла у 57% больных, среди которых 60% составили пациенты с ГБ 1-й степени и 40% – с ГБ 2-й степени. До начала антигипертензивной терапии 52% пациентов относились к категории «non-dippers» и один пациент – к «night-pickers». При повторном СМАД на фоне терапии эналаприлом только у 20% выявлено недостаточное ночное снижение АД, тогда как 60% обследованных больных имели индекс ночного снижения АД в диапазоне от 10-20% и 20% были отнесены к категории «over-dippers». Переносимость эналаприла у большинства пациентов больных была хорошей, за исключением появления кашля у 1 (5%) пациента, что потребовало отмены лекарственного препарата.

Гипотензивный эффект эналаприла сопровождался уменьшением спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов без достоверного улучшения деформационных свойств эритроцитов (табл. 2). На фоне терапии эналаприлом выявлено уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови и количества лимфоцитов, экспрессирующих ранние маркеры активации (CD69+) и адгезионные молекулы Mac-1 (CD11b+), а также отмечено снижение адгезивной способности нейтрофилов к эндотелию.

Изменение реологических свойств крови и функ-

циональной активности лейкоцитов в процессе лечения сочеталось со снижением уровня фактора Виллебранда и циркулирующих адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови (табл. 2).

Среди обследованных пациентов 17% имели нормальную геометрию левого желудочка, 26% – гипертрофическое ремоделирование левого желудочка, 40% – концентрическую и 17% – эксцентрическую гипертрофию левого желудочка. Показательно, что у пациентов с гипертрофией левого желудочка уровень фактора Виллебранда ($90,0 \pm 3,8$ % по сравнению с $79,8 \pm 4,2$ % без гипертрофии, $p < 0,05$) и циркулирующих адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови был достоверно выше ($446,4 \pm 24,0$ нг/мл и $348,0 \pm 41,9$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). На фоне 24-недельной терапии эналаприлом распределение по типам гипертрофии миокарда выглядело следующим образом: 25% имели нормальную геометрию левого желудочка, 20% – гипертрофическое ремоделирование, 30% – концентрическую и 25% – эксцентрическую гипертрофию левого желудочка. В итоге на фоне лечения эналаприлом отмечено снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 6,3% (табл. 3).

Процесс ремоделирования миокарда при ГБ тесно связан со структурно-функциональными изменениями в крупных артериях. Терапия эналаприлом не сопровождалась достоверными изменениями толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (табл. 3). Однако при проспективном наблюдении отмечена тенденция к уменьшению данного показателя.

Обсуждение

В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает не только адекватную вазодилатацию, но угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительным процессам, в основе которых лежит активация и адгезия лейкоцитов [27, 6]. Ведущая роль в развитии синдрома гипервязкости крови при ГБ принадлежит снижению деформационных

Таблица 3

Данные ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у больных гипертонической болезнью II стадии на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии M ± m (n=21)	Через 24 недели терапии M ± m (n=20)
КДР ЛЖ, мм	51,1 ± 0,9	50,9 ± 0,8
КСР ЛЖ, мм	31,8 ± 0,9	31,1 ± 1,2
МЖПд, мм	11,0 ± 0,3	10,9 ± 0,4
ЗСд, мм	10,8 ± 0,4	10,3 ± 0,3
Е/А	1,02 ± 0,07	1,16 ± 0,07*
ВИВР, мс	117,7 ± 3,8	104,8 ± 3,8**
ММЛЖ, г	253,6 ± 12,8	237,6 ± 14,2*
Индекс ММЛЖ, г/м ²	131,7 ± 6,5	123,4 ± 6,8*
ОТС	0,429 ± 0,014	0,417 ± 0,016*
Толщина КИМ, мм	0,824 ± 0,037	0,810 ± 0,037

Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛЖ – левый желудочек, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСд – толщина задней стенки в диастолу, ОТС – относительная толщина стенки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; достоверность различий с исходными значениями:

*p 0,05; **-p<0,01.

свойств эритроцитов. Повышение «жесткости» эритроцитов при ГБ ведет к снижению перфузионного давления, развитию тканевой гипоксии, снижению синтеза оксида азота и подавлению антиадгезионных свойств эндотелия [28,29,30]. Повышенная агрегационная способность эритроцитов, наряду с изменением деформационных свойств клеток, способствует нарушению тока крови в сосудах микроциркуляторного русла и может быть одной из причин уменьшения числа функционирующих артериол и капилляров [31]. Увеличение агрегации тромбоцитов не только способствует повышению вязкости крови, но и потенцирует микроциркуляторные нарушения за счет секреции вазоконстрикторных субстанций активированными тромбоцитами.

Изменение концентрации фактора Виллебранда и реологических свойств крови при АГ – два сопряженных и взаимосвязанных процесса. Увеличение секреции фактора Виллебранда при повышении АД под влиянием гемодинамического стресса способствует адгезии и агрегации тромбоцитов [32]. Ухудшение реологических свойств крови приводит к нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии, что, в свою очередь, сопровождается повреждением эндотелия. Утрата целостности эндотелиального слоя создает дополнительные условия для прогрессивного ухудшения реологических свойств крови и развития протромботических условий при ГБ.

Позитивное влияние длительной терапии эналаприлом на реологические свойства крови связано с блокадой ренин-ангиотензиновой системы и устранением проагрегантного действия ангиотензина II, а также с увеличением продукции оксида азота, обладающего антиадгезивным действием [33]. Однако эффект терапии ингибиторами АПФ на реологические свойства крови у больных ГБ не столь убедителен,

как результаты тестирования лекарственных препаратов этой группы *in vitro* [34,35]. Отсутствие полного антиагрегантного эффекта ингибиторов АПФ у больных ГБ, вероятно, обусловлено сопутствующей эндотелиальной дисфункцией или реактивацией образования ангиотензина II за счет альтернативного пути с участием эндогенных хемотрипсин-подобных протеаз [36, 37].

Находясь на границе между кровью и окружающими тканями, эндотелий становится участником воспалительного процесса. Доказательством формирования провоспалительных условий при ГБ служит повышение межклеточных адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови, усиление адгезивных свойств нейтрофилов, увеличение числа лимфоцитов, несущих ранние маркеры активации (CD69+), и лейкоцитов, экспрессирующих интегриновые рецепторы (CD11b+). Экспрессия ранних маркеров активации и молекул адгезии на лейкоцитах служит косвенным доказательством повышения продукции клетками провоспалительных цито- и хемокинов [38]. В свою очередь, моноциты и нейтрофилы могут стать причиной дополнительного повреждения эндотелия за счет продукции супероксидных анионов и протеолитических ферментов в процессе их адгезии.

Длительная терапия эналаприлом сопровождалась уменьшением количества лимфоцитов, экспрессирующих ранние маркеры активации (CD69+) и адгезионные молекулы (CD11b+), а также со снижением адгезивной способности нейтрофилов.

Улучшение реологических показателей крови и подавление функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии эналаприлом было тесно связано с уменьшением концентрации фактора Виллебранда и циркулирующих адгезионных молекул ICAM-1 в плазме крови, свидетельствующем о частичном вос-

становлении антиадгезионных свойств эндотелия у больных ГБ. Изменение функционального состояния клеток крови и эндотелия обусловлено не только антигипертензивным эффектом лекарственного препарата, но и блокадой образования ангиотензина II, активацией синтеза оксида азота, гиперполяризующего фактора и простаглицина через специфические В2-рецепторы брадикинина [39, 40].

Длительная терапия эналаприлом сопровождалась регрессом гипертрофии левого желудочка. О высокой эффективности ингибиторов АПФ в достижении обратного развития гипертрофии левого желудочка у больных ГБ свидетельствуют и многочисленные многоцентровые клинические исследования [41, 42, 43]. Преимущества ингибиторов АПФ перед антигипер-

тензивными препаратами других классов (бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов), вероятно, обусловлены блокадой активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, наряду со снижением гемодинамической нагрузки на миокард.

Таким образом, длительная терапия эналаприлом сопровождается улучшением реологических свойств крови, уменьшением функциональной активности лейкоцитов, усилением антиадгезионных свойств эндотелия, ведущих к профилактике тромбо- и атерогенеза. Кроме того, регресс гипертрофии левого желудочка на фоне терапии эналаприлом может способствовать снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с этим независимым фактором риска.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и соавт. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002, №1. - С.10–15.
2. Flack J.M., Neaton J., Grimm R. et al. Blood Pressure and Mortality Among Men With Prior Myocardial Infarction//Circulation. 1995; 92: 2437 – 2445.
3. JNC-VII: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure//JAMA 2003; 289: 2560-2571.
4. Lip G.Y., Blann A.D. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited// Circulation. 2000; 101: 218-220.
5. Lip G.Y., Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? //Cardiovasc. Res. 1997; 34: 255 – 265.
6. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis//Z. Kardiol. 2000; 89: 160 – 167.
7. Lip G.Y.H. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension//Hypertension. 2000; 36: 975- 977.
8. DeSouza C.A., Dengel D.R., Macko R.F et al. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension// Am. J. Hypertens. 1997; 10: 1335 – 1341.
9. Safar M.E., Girerd X., Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension// J. Hypertens. 1996; 14: 545 – 555.
10. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and the risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study//Circulation. 1997; 96: 1432–1437.
11. Simons P.C., Algra A., Bots M.L et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease)// Circulation. 1999; 100: 951-957.
12. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study//Circulation. 2000; 102: 1536 – 1541.
13. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients//N. Engl. J. Med. 2000; 342: 145-153.
14. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE)//Circulation. 2001; 103: 919-925.
15. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT)// Circulation. 2000;102: 1748-1754.
16. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril//J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 438-443.
17. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии/ Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК). 2001.
18. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ошепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю.Атькова. М. 1997.

P.S. С остальными источниками (с № 19 по №43) читатели могут ознакомиться в редакции РКЖ.

Abstract

The authors studied enalapril therapy perspectives for correction of factors related to arterial thrombosis and inflammatory disturbances development in vascular wall among patients with essential arterial hypertension (EAH).

The study included 21 males with Stage II EAH, and 17 healthy individuals. Echocardiography, blood rheology parameters, white blood cell functional activity, plasma levels of von Willebrand factor and ICAM, were measured. Next examination was performed after 24-week enalapril therapy (10-40 mg/d).

Enalapril therapy was associated with improved blood rheology, decreased white blood cell functional activity and plasma levels of von Willebrand and ICAM, as well as left ventricular hypertrophy (LVH) regression.

In EAH patients, long-term enalapril therapy resulted in LVH regression, reduced thrombo- and atherogenesis.

Keywords: Essential arterial hypertension, blood cell functional activity, endothelial dysfunction, enalapril.

Поступила 24/04-2005

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией проточной цитометрии Института Цитологии РАН Зенину В.В. за техническую помощь в выполнении исследования.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОПАФЕНОНА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНОЙ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИЕЙ МИОКАРДА

Левина Л.И., Иванов С.Н., Смирнов В.В. Васильев А.А.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра госпитальной терапии

Больная Г.Е., 44 лет, госпитализирована в экстренном порядке в кардиологическое отделение Марининской больницы по поводу впервые выявленного эпизода фибрилляции предсердий (ФП). При поступлении больная предъявляла жалобы на общую слабость, сердцебиение, потливость, “чувство жара”.

Больная страдает аутоиммунным тиреоидитом 15 лет, наблюдается амбулаторно. В течение последних 6 месяцев получает терапию трийодтиронином — 200 мкг/сутки. При очередном плановом обследовании на ЭКГ зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий, что послужило основанием для данной госпитализации в кардиологическое отделение. Пароксизм ФП связан с передозировкой трийодтиронина, который был отменен и больная переведена в эндокринологическое отделение. Из анамнеза известно, что больная более 10 лет страдает гипертонической болезнью. Максимальное АД — 210/100 мм рт. ст., адаптирована к 130-140/90 мм рт. ст.; постоянного лечения не получает.

При объективном исследовании состояние больной средней тяжести. Кожные покровы влажные. Сердце не увеличено, при аускультации тоны сердца аритмичные, глухие; мягкий систолический шум на верхушке, частота желудочковых сокращений — 94 уд/мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Щитовидная железа увеличена (III ст.), плотной консистенции, безболезненна, узлы не пальпируются. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Положительные симптомы — Грефе, Штельвага, Мебиуса, Кохера. Результаты анализов: клинический анализ крови: Эр. — $5,49 \cdot 10^{12}/л$, Гемоглобин — 169 г/л, Л. — $8,2 \cdot 10^9/л$, Тр. — $360 \cdot 10^9/л$, лейкоцитарная формула: п/я — 1%, с/я — 63%, лмф — 32%, мон. — 4%,; биохимический анализ крови: АЛТ — 32 ед/л, АСТ — 44 ед/л, холестерин — 6,8 ммоль/л, креатинин — 62 мкмоль/л, кальций — 2,51 ммоль/л. Содержание гормонов в периферической крови определялось иммуноферментным методом: общий трийодтиронин — 2,1 нмоль/л, свободный тироксин — 5 нмоль/л, ТТГ-0,1 мМЕ/л.

Проводилась коррекция электролитных нарушений, использовались препараты, улучшающие обменные процессы в миокарде (препараты калия, магния, милдронат — внутривенно и перорально), также

больная получала терапию для коррекции артериальной гипертензии (моэкс 7,5 мг/сутки);

На 3-и сутки ятрогенный тиреотоксикоз купирован; определяется гипотиреоз легкой степени: урежение ритма до 62 уд/мин, исчезновение глазных симптомов, появились запоры, сухость кожных покровов, ощущение холода, сонливость, отек лица. Несмотря на отмену трийодтиронина, сохранялась ФП. Применение антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов оказалось неэффективным.

По литературным данным, тиреотоксикоз среди внесердечных заболеваний наиболее часто осложняется ФП. Тиреотоксикоз обнаруживается у 12-18% больных с ФП. При тиреотоксикозе наблюдается электрическая нестабильность миокарда, что является причиной ФП. После устранения тиреотоксикоза и восстановления синусового ритма ФП рецидивирует редко, если отсутствуют другие заболевания сердца. Следует учитывать, что длительные пароксизмы ФП могут нарушать сократительную функцию миокарда, поэтому необходимо раннее восстановление синусового ритма после исключения причины, вызвавшей ФП.

Пропafenон по электрофизиологическим свойствам относится к антиаритмическим препаратам IC класса, общим свойством которых является способность инактивировать быстрые натриевые каналы в мембране кардиомиоцитов и, таким образом, снижать возбудимость миокарда. Он также является антагонистом кальция и обладает слабыми свойствами β -адреноблокатора. Пропafenон увеличивает рефрактерность предсердий, в меньшей степени — желудочков, а также АВ-узла. Кроме того, он увеличивает эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения, как в антероградном, так и в ретроградном направлениях.

Учитывая вышесказанное, на 5-е сутки госпитализации больной был назначен пропанорм (пропafenон): в первые сутки — 600 мг однократно, на вторые — 150 мг/2 раза в сутки; на третьи сутки применения препарата синусовый ритм восстановлен, прием пропafenона прекращен.

Поскольку у больной нарастали симптомы гипотиреоза, на 11-е сутки госпитализации ей была наз-

начена заместительная терапия левотироксином в начальной дозе 12,5 мкг/сутки с медленным титрованием дозы по схеме. На 14-е сутки больная выписана под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Катамнез заболевания (1,5 месяца после выпис-

ки): состояние больной удовлетворительное, самочувствие хорошее. Клинически эутиреоз. Получает заместительную терапию левотироксином в дозе 50 мкг/сут. После выписки из стационара рецидивов ФП зарегистрировано не было.

Поступила 21/02-2005

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

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

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

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

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос

по электронной почте cd@medi.ru

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

по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

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

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

Запрос может содержать список лиц _____

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ДИПИРИДАМОЛОМ В СОЧЕТАНИИ С ПАРНОЙ ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКОЙ ПРОБОЙ И ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Васильев А.Ю.¹, Михеев Н.Н.²

Московский государственный медико-стоматологический университет¹,
Главный клинический госпиталь МВД России², Москва

Резюме

Работа была предпринята с целью исследования определения и сравнения информативности комбинированных методов стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с дипиридамолом в высокой дозе и парной велоэргометрией и с дипиридамолом в высокой дозе и чреспищеводной стимуляцией предсердий в диагностике и распространенности стенозирующих поражений коронарных артерий. Больным, включенным в исследование (118 человек), были выполнены велоэргометрия, стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом с последующей парной велоэргометрией или чреспищеводной стимуляцией предсердий, коронароангиография. Комбинированную стресс-ЭхоКГ удалось довести до диагностических критериев у всех больных; из них: при коронароангиографии у 31 не было обнаружено поражение коронарных артерий, у 66 выявлено одностороннее поражение, у 21 — многостороннее поражение коронарных артерий. Точность, чувствительность и специфичность комбинированных методов стресс-эхокардиографии с дипиридамолом и парной ВЭМ и с дипиридамолом и ЧПЭСП были практически идентичны и составили 94,6% и 94,0%, 100% и 96,5%, 95,1% и 100%, соответственно. Зависимости результатов проб от пола пациентов не выявлено. Выбор метода комбинированной стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной велоэргометрией или с дипиридамолом и чреспищеводной стимуляцией предсердий зависит от способности пациента к выполнению физической нагрузки.

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, атеросклероз коронарных артерий, дипиридамолом, велоэргометрия, чреспищеводная электростимуляция предсердий.

В начале XXI века сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения России, большинства развитых стран Европы и США. Более чем в 90% случаев смертность от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС). За последние 30 лет доля ИБС в структуре смертности населения России практически не изменилась, составляя в разные периоды свыше 50% всех случаев смерти [1]. Отмечается рост коэффициента смертности от ИБС в группе мужчин от 35 до 45 лет — наиболее трудоспособной части населения [1].

Ранняя диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) и своевременно начатое лечение — один из путей снижения смертности от ИБС. Предложенные различные алгоритмы диагностики ИБС как у нас в стране [3], так и в США (АНА/АСС, 1997) предполагают проведение стресс-ЭхоКГ перед выполнением селективной коронароангиографии (КАГ), являющейся сегодня наиболее информативной диагностической методикой. Стресс-ЭхоКГ признана наилучшим методом неинвазивной диагностики ИБС по соотношению цена/качество [2]. Имеющиеся стандарт-

ные варианты стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, чреспищеводной электростимуляцией предсердий (ЧПЭСП), с фармакологическими агентами обладают недостаточной диагностической ценностью (высокая чувствительность / низкая специфичность и наоборот) [3, 4, 5, 6, 7]. Комбинация стресс-агентов при проведении нагрузочной эхокардиографии является перспективным направлением, значительно повышающим диагностическую значимость стресс-ЭхоКГ.

Сравнение информативности двух новых методов комбинированной стресс-ЭхоКГ в диагностике ИБС и явилось целью данной статьи.

Материал и методы

В исследование были включены 86 мужчин и 32 женщины в возрасте от 34 до 61 года (средний возраст — $41,7 \pm 2,8$ года). У 66 больных имела место клиническая картина стенокардии. Длительность заболевания не превышала 3-х месяцев.

Велоэргометрия была выполнена всем больным в утренние часы. У 61 пациента (40 мужчин и 21 женщина) проба была прекращена из-за болей в икро-

ножных мышцах и отказа пациентов от дальнейшего проведения пробы.

Исследование осуществлялось на ЭКГ-стресс системе «Cambridge», США. Использовалась методика непрерывной ступенчатой нагрузки, начиная с 25 Вт. Прирост каждой ступени составлял 25 Вт с интервалом 3 минуты. Проба доводилась до диагностических критериев по АНА/АСС. Велоэргометрический тест прекращался при отказе пациента от дальнейшего его проведения, при повышении систолического АД >240 мм рт.ст. и диастолического АД >130 мм рт.ст., появлении нарушений ритма и проводимости, препятствующих его дальнейшему проведению, вне зависимости от его диагностической значимости. Период восстановления составлял 10 минут.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате Sequoia 512 (Acuson) из парастеральной позиции по длинной оси (PLax), по короткой оси на уровне сосочковых мышц (SaxPM), апикальной 4-камерной (4Ch) и 2-х камерной (2Ch) позиции. Производилось формирование клипов вышеперечисленных изображений в режиме «on-line» на различных стадиях стресс-теста с синхронизацией по зубцу R ЭКГ и их запись на твердый диск при помощи программного обеспечения SonoWin с последующей полуавтоматической обработкой результатов. Изучение локальной сократимости основывалось на условном разделении левого желудочка на 16 сегментов с расчетом индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) в баллах [8]. Каждый сегмент относили к зоне кровоснабжения одного из трех эпикардиальных сосудов.

В качестве стресс-агента использовался дипиридамо́л, вводимый внутривенно в дозе 0,84 мг на 1 кг массы тела пациента по методике Dal Porto R. [9]. Последующий парный ВЭМ-тест в протоколе (дипиридамо́л + парная ВЭМ) в положении сидя с уровня, предшествующего предпоследней нагрузке по данным предыдущей ВЭМ, проводился при отрицательном или сомнительном результате стресс-ЭхоКГ с дипиридамо́лом в общей дозе 0,84 мг/кг тела пациента. Выполнение двухмерной эхокардиографии проводилось на первой минуте после прекращения нагрузки. На протяжении исследования с дипиридамо́лом регистрировалось артериальное давление каждые 2 минуты и ЭКГ перед проведением теста и после каждого его этапа. Двухмерное ЭхоКГ исследование проводилось на протяжении всего теста с дипиридамо́лом. При парной ВЭМ ежеминутно регистрировались АД и ЭКГ.

В протоколе (дипиридамо́л + ЧПЭСР) стимуляция предсердий проводилась с помощью стимулятора SP-3 (Польша) 5-электродным пищеводным зондом. Использовалась методика непрерывной стимуляции одиночными импульсами в режиме ступенчатой на-

рузки, начиная с частоты стимуляции, превосходящей на 20% частоту собственного ритма. Прирост каждой ступени составлял 20 импульсов в минуту с интервалом 2 минуты до частоты стимуляции 160 в минуту. По окончании каждой ступени регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях, артериальное давление, ЭхоКГ.

Селективная коронарография и левая вентрикулография проводились на ангиокардиографической установке «Integris V5000» фирмы «Philips» (Германия) трансфеморальным доступом по методике M. Judkins.

Результаты и обсуждение

Данные комбинированных стресс-ЭхоКГ с дипиридамо́лом и ЧПЭСР или с парной ВЭМ, в зависимости от поражения коронарных артерий, приведены в табл.1.

Как видно из таблицы, пациенты без гемодинамически значимых поражений коронарных артерий были моложе (в среднем на 10 лет), у них отсутствовали нарушения локальной сократимости левого желудочка после введения высокой дозы дипиридамо́ла и нагрузки на велоэргометре или проведении ЧПЭСР. При этом ЧСС и «двойное произведение» на пике нагрузки были достоверно выше, чем у больных с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий ($p<0,05$).

Из 118 пациентов, которым была выполнена комбинированная стресс-ЭхоКГ и коронарная ангиография (КАГ), у 31 (26,3%) не было обнаружено существенных поражений коронарных артерий, у 87 (73,7%) выявлено стенозирование коронарных артерий более 50,0% диаметра. В этой группе у 66 больных выявлено однососудистое поражение, у 21 больного — многососудистое поражение.

Комбинированная стресс-ЭхоКГ с дипиридамо́лом и парной ВЭМ была положительной у 35 больных (29 мужчин и 6 женщин) со стенозированием коронарных артерий (чувствительность 94,6%). У 20 пациентов (15 мужчин и 5 женщин) без существенного поражения коронарных артерий проба была отрицательной (специфичность 100%). Точность метода составила 96,5%. Чувствительность комбинированной нагрузочной электрокардиографической пробы составила 64,8%, специфичность — 65,0%, диагностическая точность — 64,9%, что существенно ниже аналогичных показателей при стресс-ЭхоКГ с дипиридамо́лом и парной ВЭМ.

Комбинированная стресс-ЭхоКГ с дипиридамо́лом и ЧПЭСР была положительной у 47 больных (32 мужчин и 15 женщин) со стенозированием коронарных артерий (чувствительность 94,0%). У 11 пациентов (5 мужчин и 6 женщин) без существенного поражения коронарных артерий проба была отрицатель-

Таблица 1

Результаты комбинированных стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной ВЭМ и с дипиридамолом и ЧПЭС

Показатели	Обследованные без значимых стенозов (n = 31)		Больные			
			с однососудистым поражением (n = 66)		с многососудистым поражением (n = 21)	
	Дипиридамолом + парная ВЭМ (n = 20)	Дипиридамолом + ЧПЭС (n = 11)	Дипиридамолом + парная ВЭМ (n = 27)	Дипиридамолом + ЧПЭС (n = 39)	Дипиридамолом + парная ВЭМ (n = 10)	Дипиридамолом + ЧПЭС (n = 11)
Возраст	40,25±3,25	42,25±2,25	53,5±3,5	55,5±2,5	51,5±2,5	54,5±1,5
Боли в сердце в %	7(5,9%)	3(2,5%)	17(14,4%)	15(12,7%)	6(5,0%)	10(8,5%)
ИНЛС в покое	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
после нагрузки	1,0	1,0	1,17±0,03	1,16±0,03	1,47±0,18	1,37±0,13
Продолжительность пробы (мин)	15	12	12,5±1,5	10,5±1,5	10,75±1,25	8,75±1,25
Отношение ЧСС при парной ВЭМ к ЧСС максимальной в %	82±2	-	75±3	-	71±1	-
Отношение ЧСС, достигнутой при ЧПЭС, к 160 /мин. %	-	100	-	87,5	-	75
ДП на пике нагрузки (АД сист. мм рт.ст. х ЧСС уд/мин / 100)	300±5	271±4	243±8	223±9	195±5	192±5

ной (специфичность 100%). Точность метода составила 95,1%. Чувствительность комбинированной нагрузочной электрокардиографической пробы с дипиридамолом и ЧПЭС составила 82,0%, специфичность — 54,5%, диагностическая точность — 71,2%, что существенно ниже аналогичных показателей при стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной ВЭМ.

Рассчитана чувствительность стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной ВЭМ у больных с разным числом пораженных сосудов. Из 27 больных с однососудистым поражением коронарных артерий проба была положительная у 25 больных (чувствительность 92,6%) и у всех больных с многососудистым поражением (чувствительность 100%). Аналогичные показатели в идентичных группах для стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и ЧПЭС составили, соответственно, 92,3% и 100%.

Стресс-ЭхоКГ позволила определить не только наличие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, но и его локализацию. Чувствительность стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной ВЭМ в определении локализации стенозированных коронарных артерий для передней межжелудочковой артерии составила 100%, для правой коронарной артерии — 98,7%, для огибающей артерии — 72,4%. Аналогичные показатели для стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и ЧПЭС, соответственно, 100%, 98,1%, 66,7%.

Комбинированная стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной ВЭМ позволила распознать многососудистое поражение коронарного русла у всех больных этой группы (чувствительность 100%). В группе больных с однососудистым поражением признаки много-

сосудистого поражения отсутствовали (чувствительность 100%). Идентичные показатели чувствительности и специфичности получены в группе больных, которым проводилась стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и ЧПЭС. Таким образом, благодаря методам комбинированной стресс-ЭхоКГ, правильно распознать распространенность коронарного атеросклероза удалось у всех больных ИБС (точность 100%).

Полученные данные свидетельствуют, что комбинированная стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом в высокой дозе и парной велоэргометрией с выполнением субмаксимального теста обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Наибольшее количество ложноотрицательных результатов наблюдалось в бассейне огибающей артерии. Это, вероятнее всего, обусловлено как вариантом анатомического строения коронарных артерий у ряда больных с небольшой зоной васкуляризации огибающей артерии, так и худшим разрешением двухмерной эхокардиографии в оценке эндокарда боковой стенки левого желудочка [3, 10, 11].

Зависимости результата комбинированных методов стресс-ЭхоКГ от пола пациента не выявлено ($p=0,89$).

Выводы

Комбинированные методы стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной ВЭМ, с дипиридамолом и ЧПЭС являются более чувствительными и специфичными методами диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, чем методы стресс-ЭхоКГ с моноагентами и нагрузочные электрокардиографические пробы.

Высокие показатели точности, чувствительности и специфичности комбинированных методов стресс-эхокардиографии с дипиридамолом и парной ВЭМ и с дипиридамолом и ЧПЭСП практически идентичны и составляют 94,6% и 94,0%, 100% и 96,5%, 95,1% и 100%,.

Комбинированные методы стресс-эхокардиографии с ускоренным протоколом введения высокой дозы дипиридамола с последующим парным субмакси-

мальным велоэргометрическим тестом или ЧПЭСП являются безопасными методами диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, и их результат не зависит от пола пациента.

Выбор метода комбинированной стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом и парной велоэргометрией или с дипиридамолом и чреспищеводной стимуляцией предсердий зависит от способности пациента к выполнению физической нагрузки.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины и перспективы // Кардиология 2000. №6. С. 4-8.
2. Marwick T.H. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia // Acta Clin Belg. 1992. Vol. 47. P. 1-5.
3. Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. и др. Стресс-эхокардиография с тредмилом в диагностике стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. // Кардиология 2000. №2. С. 8-13.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция V. // Кардиология 1996. №4. С. 95-98.
5. Armstrong W.F. Stress echocardiography: introduction, history, and methods. // Prog-Cardiovasc.Dis. 1997. Vol. 39. N6. P. 499-522.
6. Dagianti A., Penco M., Agati L. et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 1995; Vol. 26. P. 18-25.
7. Paulsen P.R., Pavsek T., Crampton M. et al. Which stress is best? Exercise, dobutamine, dipyridamole and pacing in animal model. // Am.J.Cardiol. 1993. Vol. 23. A. 90A.
8. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiography 1989. Vol. 2. P. 358-367.
9. Dal Porto R., Faletta F., Picano E. et al. Safety, feasibility, and diagnostic accuracy of accelerated high-dose dipyridamole stress echocardiography // Am. J. Cardiol. 2001; Vol. 5. P. 520-524.
10. Hecht H.S., De Bord L., Shaw R., et al. Usefulness of supine bicycle stress echocardiography; a new technique for evaluating coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 1993; Vol. 4. P. 293-296.
11. Roger V.L., Pellikka P.A., Oh J.K. et al. Identification of multi-vessel coronary artery disease by exercise echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol 1994. Vol. 24. P. 109-114.

Abstract

The aim of the study was to identify and compare informative values of combined high-dose dipyridamole stress echocardiography (EchoCG) and pair bicycle stress test, or transesophageal atrial pacing (TEAP), in coronary stenosis diagnostics. In 118 patients, bicycle stress test and EchoCG with dipyridamole, followed by pair bicycle stress test or TEAP, as well as coronarography, were performed. In all participants, combined stress EchoCG was performed with achieving diagnostic criteria. At coronarography, 31 patients did not have coronary lesion signs; 66 had one-vessel lesions, and 21 — multi-vessel lesions. Validity, sensitivity, and specificity of combined stress EchoCG with dipyridamole and pair bicycle stress test or TEAP, were similar: 94.6% and 94.0%, 100% and 96.5%, 95.1% and 100%, respectively. No correlation of test results with gender was observed. To choose the combination of dipyridamole stress EchoCG and pair bicycle stress test, or TEAP, one should take into account individual tolerance to physical stress.

Keywords: Stress echocardiography, coronary atherosclerosis, dipyridamole, bicycle stress test, transesophageal atrial pacing.

Поступила 19/01-2005

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РЕСИНХРОНИЗАЦИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА – СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Никифоров В.С., Диденко М.В., Хубулава Г.Г., Свистов А.С.

Военно-медицинская академия, кафедра военно-морской госпитальной терапии и сердечно-сосудистой хирургии им. П.А.Куприянова, Санкт-Петербург

Резюме

В статье рассматриваются патогенетические механизмы влияния межжелудочкового и внутрижелудочкового асинхронизма на прогрессирование хронической сердечной недостаточности, механизмы ресинхронизации работы сердца (РРС). Перечислены подтвержденные в ряде многоцентровых исследований показания к проведению РРС. Уделено внимание методике выполнения РРС и способам оценки ее эффективности. Подчеркнуто положительное влияние РРС не только на клинический статус, гемодинамику, но и на прогноз пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ресинхронизация работы сердца, нарушение внутрижелудочковой проводимости, межжелудочковый асинхронизм.

В последние десятилетия пристальное внимание кардиологов развитых стран мира занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в связи с ее широкой распространенностью, высоким уровнем смертности и неуклонным ростом числа новых случаев. Так, в США число больных хронической сердечной недостаточностью составляет около 4 790 000 при ежегодном выявлении около 550 000 новых случаев ХСН [4]. Несмотря на имеющиеся в арсенале современной медицины фармакологические (ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды, мочегонные, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, метаболические и др. препараты) и хирургические (операции реваскуляризации, трансплантация миокарда) методы коррекции ХСН, после появления первых ее симптомов менее половины больных живут больше 5 лет [23].

В числе наиболее перспективных направлений коррекции ХСН, рефрактерной к медикаментозной терапии, в настоящее время рассматривают ресинхронизацию работы сердца (РРС) с помощью бивентрикулярной электрокардиостимуляции [1].

У больных с выраженной ХСН нередко встречаются нарушения внутрижелудочковой проводимости и блокады ножек пучка Гиса, что проявляется удлинением QRS и приводит к выраженному внутри- и межжелудочковому асинхронизму [9]. На протяжении последних пятнадцати лет активно изучается возможность применения ЭКС у больных с ХСН высоких функциональных классов [1, 6].

Первые работы в этом направлении были посвящены двухкамерной (предсердно-желудочковой) стимуляции в дополнение к медикаментозной терапии [20]. В качестве механизма положительного воздействия предполагалось достичь уменьшения асинхронизма левого сердца. Однако первоначально обна-

деживающие результаты не подтвердились при длительном наблюдении в проспективных исследованиях [20]. Возможно, это связано с усилением (на фоне предсердно-желудочковой стимуляции) нарушения внутрижелудочковой проводимости [37].

Начиная с 1994 г., выполнен целый ряд исследований, подтвердивших гемодинамическую и клиническую эффективность трехкамерной (бивентрикулярной) стимуляции у больных с тяжелой ХСН и нарушением внутрижелудочковой проводимости [1].

Патогенез асинхронизма миокарда при нарушении внутрижелудочковой проводимости у больных с ХСН.

У здоровых лиц система Гиса-Пуркинье достаточно равномерно проводит потенциал действия ко всем частям сердца, что приводит к быстрому и однородному сокращению левого желудочка. Замедление внутрижелудочковой проводимости в виде блокад ножек пучка Гиса может вести к механической десинхронизации [36].

Нарушения внутрижелудочковой проводимости, при которых продолжительность комплекса QRS составляет более 120 мс, встречаются приблизительно у одной трети больных с умеренной-выраженной хронической сердечной недостаточностью [10]. При этом более распространенной является полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Установлено, что широкий комплекс QRS является независимым предиктором высокого риска смерти [29, 30]. Это свидетельствует о негативном влиянии десинхронизации работы желудочков на прогноз больных с ХСН. Так, в многоцентровом исследовании VEST шестилетняя смертность у пациентов со сниженной сократительной функцией левого желудочка (фракция выброса < 40 %) была достоверно вы-

ше у пациентов, продолжительность QRS у которых превышала 110 мс (65 %), чем у лиц, у которых таких нарушений не наблюдалось (40 %), независимо от выраженности дисфункции левого желудочка [35].

Нарушения синхронной работы желудочков при полной блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) сводятся к следующему.

Задержка активации левого желудочка через межжелудочковую перегородку приводит к выраженному асинхронизму начала сокращений левого и правого желудочков [36]. У больных с БЛНПГ задержка между началом сокращения ПЖ и ЛЖ может составлять 85 мсек, в то время как у пациентов с нормальной продолжительностью QRS эта разница только 6 мсек. Десинхронизация работы желудочков способствует изменению градиента давления между ними [21].

Кроме того, отмечается внутрижелудочковый асинхронизм, связанный с более поздней активацией нижних и боковых отделов левого желудочка по отношению к активации передней части межжелудочковой перегородки [17]. При наиболее неблагоприятном варианте таких нарушений межжелудочковая перегородка сокращается в момент расслабления боковой стенки. Асинхронное сокращение противоположных стенок ЛЖ способствует уменьшению сердечного выброса [8].

Предсердно-желудочковая десинхронизация при полной БЛНПГ проявляется изменением фазовой структуры работы ЛЖ: увеличивается время изоволюмического сокращения с более поздним открытием и закрытием аортального клапана и открытием митрального клапана [1]. Следует отметить, что нарушений фаз работы ПЖ при этом не наблюдается.

Задержка закрытия аортального и митрального клапанов, в свою очередь, приводят к укорочению времени диастолического наполнения левого желудочка [20]. При полной БЛНПГ с помощью эходоплерографии определяется изменение как временных, так и скоростных параметров трансмитрального кровотока, свидетельствующее о диастолической дисфункции левого желудочка [38].

Прогрессирование несоответствия по времени сокращения левого предсердия и окончания систолы желудочков способствует увеличению градиента давления между левым предсердием и левым желудочком. При этом возникает митральная регургитация [15].

Со временем увеличивается конечный диастолический размер левого желудочка и снижается фракция выброса [27]. Укороченное диастолическое наполнение, неэффективное сокращение и митральная регургитация еще больше снижают сердечный выброс [20]. Перечисленные изменения способствуют дальнейшему прогрессированию миокардиальной слабости.

Учитывая важную роль асинхронизма в патогенезе ХСН у больных с нарушением внутрижелудочковой проводимости, логичным выглядит предположение о том, что ресинхронизация миокарда может улучшить состояние таких пациентов.

Механизмы ресинхронизации работы сердца

Механизмы РРС, которые улучшают функцию ЛЖ, до конца не ясны. Бивентрикулярная стимуляция при полной БЛНПГ может уменьшить механическую межжелудочковую десинхронизацию между правым и левым желудочками и десинхронизацию внутри левого желудочка [38]. В многочисленных исследованиях (табл. 1) подтверждаются следующие гемодинамические эффекты РРС:

- уменьшение асинхронизма ЛЖ;
- уменьшение конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ;
- увеличение фракции выброса и ударного объема ЛЖ;
- удлинение диастолы и времени наполнения ЛЖ;
- увеличение пульсового давления;
- повышение пикового потребления кислорода;
- уменьшение легочного капиллярного давления заклинивания;
- уменьшение митральной регургитации.

Имеются единичные данные, свидетельствующие об улучшении баланса нейrogормонов (норэпинефрина, мозгового натрийуретического пептида), связанного с ХСН, на фоне длительной РРС. Так, в работе Hernandez Madrid A. у 22 пациентов через 6 мес. наблюдения на фоне РРС отмечено достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение уровня мозгового натрийуретического пептида более чем в 3 раза [14]. Hamdan M.H. и соавт. отметили снижение активности симпатической нервной системы на фоне бивентрикулярной стимуляции по сравнению со стимуляцией правого желудочка [13]. Имеются данные о положительном воздействии РРС на вариабельность сердечного ритма [2].

Существуют также работы, в которых влияние ресинхронизации миокарда на нейrogормоны не подтверждается [1]. Последнее может быть обусловлено тем, что пациентам в этих исследованиях, помимо РРС, проводилась оптимальная медикаментозная терапия ХСН, включавшая в себя нейrogормональные модуляторы [2].

Ряд исследований показал положительное влияние длительной РРС на ремоделирование миокарда левого желудочка [27, 32]. В нескольких работах была выявлена зависимость обратного ремоделирования миокарда от уменьшения его асинхронизма [31, 39].

Имеются данные, свидетельствующие об эффективности РРС при выраженной ХСН вне зависимости от ее этиологии [21].

Таблица 1

Результаты клинических исследований PPC при сердечной недостаточности (по Abraham W.T. et al., 2003)

Автор	Пациенты	Наличие улучшения
Cazeau et al. (1994)	Шестинедельное исследование 4-х камерной стимуляции у пациента 54 лет с IV ФК по NYHA, полной БЛНПГ, интервалом PR 200 мс и задержкой межпредсердного проведения	Да (клинический статус)
Foster et al. (1995)	Краткосрочное исследование 2-х камерной стимуляции у 18 пациентов после аорто-коронарного шунтирования	Да (гемодинамика)
Cazeau et al. (1996)	8 пациентов с широким QRS и тяжелой сердечной недостаточностью; сравнение эффекта различных зон стимуляции желудочков (верхушка правого желудочка, выносящий тракт правого желудочка, верхушка правого желудочка – стимуляция левого желудочка, выносящий тракт правого желудочка – стимуляция левого желудочка); период наблюдения 3-17 мес.	Да (гемодинамика и функциональный статус только у больных с левожелудочковой или бивентрикулярной стимуляцией)
Blanc et al. (1997)	Краткосрочное гемодинамическое исследование, сравнение эффекта различных зон стимуляции желудочков (верхушка правого желудочка, выносящий тракт правого желудочка, левый желудочек или бивентрикулярная стимуляция) у 27 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с первой степенью AV блокады и/или нарушением внутрижелудочковой проводимости	Да (гемодинамика у больных только с левожелудочковой или бивентрикулярной стимуляцией)
Kass et al. (1999)	Краткосрочное гемодинамическое исследование эффекта различных режимов стимуляции желудочков (верхушка правого желудочка, перегородка правого желудочка, свободная стенка левого желудочка или бивентрикулярная стимуляция) у 18 больных с выраженной сердечной недостаточностью	Да (гемодинамика у больных только с левожелудочковой или бивентрикулярной стимуляцией)
Saxon et al. (1998)	Исследование бивентрикулярной стимуляции у 11 пациентов после кардиохирургических вмешательств со сниженной функцией левого желудочка	Да (гемодинамика)
Gras et al. (1998)	(InSync Study, предварительные результаты 3-х месячного наблюдения). Европейское и Канадское многоцентровое исследование бивентрикулярной стимуляции у 68 пациентов с ДКМП, нарушением внутрижелудочковой проводимости и III или IV ФК NYHA	Да (качество жизни, ФК NYHA, дистанция теста 6-ти минутной ходьбы)
Leclercq et al. (1998)	Краткосрочное гемодинамическое исследование, сравнение правожелудочковой DDD стимуляции с бивентрикулярной стимуляцией у 18 пациентов с III или IV ФК NYHA	Да (гемодинамика только у больных с бивентрикулярной стимуляцией)
InSync Trial	(InSync Study, итоговый анализ, длительное наблюдение) 117 пациентов (103-м было успешно имплантировано устройство PPC) с идиопатической или ишемической ДКМП, III или IV ФК NYHA, дисфункцией левого желудочка и нарушением внутрижелудочковой проводимости	Да (качество жизни, ФК NYHA, дистанция теста 6-ти минутной ходьбы)

Клинические исследования

Результаты отдельных клинических исследований приведены в табл. 1. В ряде работ убедительно показано положительное влияние РРС не только на гемодинамику, но и на функциональный класс ХСН и качество жизни. Следует отметить улучшение результатов ресинхронизации миокарда по мере совершенствования методики имплантации электродов. Длительная бивентрикулярная стимуляция, сопровождающаяся перечисленными положительными эффектами, способствует улучшению прогноза больных ХСН [6].

На сегодняшний день завершено несколько рандомизированных многоцентровых исследований по оценке эффективности РРС (табл. 2). Результаты этих исследований послужили основанием для рекомендации американскими экспертами АСС/АНА/NASPE данной методики в качестве IIa класса показаний к кардиостимуляции [12].

В исследовании COMPANION, в которое было включено 1520 пациентов с ХСН III-IV ФК и QRS >120 мсек, было убедительно показано, что назначение РРС совместно с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или без него уменьшает риск смерти и госпитализации по сравнению с оптимально подобранной медикаментозной терапией [6]. Риск смерти или госпитализации вследствие ХСН был уменьшен на 34 % в группе РРС ($p < 0,002$) и на 40 % — в группе РРС с ИКД ($p < 0,001$ по сравнению с группой, получавшей только фармакологическую терапию). РРС снижала риск смерти вследствие любой причины на 24% ($p=0,059$), а РРС с ИКД уменьшали риск на 36% ($p=0,003$).

McAlister F.A. et al. выполнил метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований (3216 пациентов) эффективности РРС [22]. В его работе было показано, что, наряду с улучшением функционального класса сердечной недостаточности, повышением фракции выброса и качества жизни, ресинхронизация миокарда способствовала снижению уровня госпитализации на 32% и общей смертности на 21%.

Методика РРС

РРС выполняется с применением стандартных предсердного, желудочкового электродов и специального электрода для стимуляции левого желудочка [11]. Электроды для стимуляции правого предсердия и правого желудочка позиционируются стандартно — как при обычной двухкамерной стимуляции.

Устройство для РРС отличает дополнительный левожелудочковый электрод, который проводится через коронарный синус к одной из латеральных вен сердца. Имеются данные о том, что у большинства пациентов оптимальный гемодинамический ответ на

фоне РРС получается при размещении левожелудочкового электрода в заднелатеральной или латеральной вене [7]. В некоторых случаях, при невозможности проведения электрода через коронарный синус, он может устанавливаться эпикардиально. Однако такая процедура сложнее, поскольку требует торакотомии и общей анестезии [18].

Для имплантации левожелудочкового электрода сперва необходимо завести специальный интродьюсер в устье коронарного синуса, затем, с помощью катетера с окклюзирующим баллоном, выполнить селективную ангиографию вен-притоков венечного синуса. После чего в одну из латеральных вен по тонкому проводнику заводится электрод для стимуляции левого желудочка [16]. Порог электростимуляции ЛЖ должен быть < 1,5 В при длительности 0,5 мс, амплитуда внутрисердечного сигнала > 4 мВ.

Все три электрода стимулятора связаны с искусственным водителем ритма, что позволяет выполнять как трехкамерную (бивентрикулярную), так и — при необходимости — обычную двухкамерную стимуляцию.

Показания к проведению РРС

Критерии отбора пациентов на РРС основаны на результатах клинических исследований.

Доказанными на сегодняшний день показаниями для ресинхронизации миокарда являются [1]:

- ХСН с выраженной симптоматикой (III-IV ФК по NYHA);
- резистентность к оптимально подобранной консервативной терапии;
- фракция выброса < 35 %;
- конечный диастолический размер ЛЖ > 55-60 мм;
- длительность комплекса QRS > 120-130 мс.

Общепринятого мнения относительно целесообразности выполнения РРС больным ХСН с нормальной продолжительностью QRS, брадиаритмиями или с фибрилляцией предсердий в настоящее время нет, поскольку для решения этого вопроса необходимы крупные клинические исследования [22].

Следует отметить, что в недалеком будущем, по мере накопления и систематизации результатов многоцентровых рандомизированных исследований, показания к бивентрикулярной электрокардиостимуляции могут расшириться [1].

Ограничения применения устройств для РРС. Осложнения РРС

Серьезным ограничением использования устройств для РРС в настоящее время является их стоимость [19]. Кроме того, имеются определенные технические трудности, связанные с постановкой левожелудочкового электрода [11]. Несмотря на совершенствование электродов и технологии их постанов-

Таблица 2

**Рандомизированные, контролируемые исследования PPC при ХСН
(по Abraham W.T. et al., 2003; Bristow M.R. et al., 2004)**

Исследование	Дизайн	Пациенты	Результаты
PATH-CHF	Простое слепое, рандомизированное, перекрестно организованное, контролируемое	42 пациента с идиопатической или ишемической ДКМП и ХСН III/IV ФК NYHA	Предварительный анализ (весна 1998) показал тенденцию к улучшению всех первичных и вторичных конечных точек при бивентрикулярной стимуляции.
MUSTIC	Европейское рандомизированное, перекрестно организованное	I группа: 47 пациентов с ХСН III ФК NYHA, с нормальным синусовым ритмом; II группа: 41 пациент с персистирующей фибрилляцией предсердий	Улучшение переносимости нагрузки (тест 6-ти минутной ходьбы), ФК NYHA и качества жизни в группе с нормальным синусовым ритмом; выраженность улучшения меньше в группе пациентов с фибрилляцией предсердий
MIRACLE	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, параллельно контролируемое	453 пациента с идиопатической или ишемической ДКМП, III/IV ФК NYHA, дисфункцией левого желудочка, и нарушением внутрижелудочковой проводимости	Достоверное улучшение переносимости физической нагрузки, ФК NYHA, качества жизни, структуры сердца и функции (при эхокардиографии), общего клинического статуса и значимое снижение ухудшений сердечной недостаточности и общего показателя заболеваемости и смертности
MIRACLE ICD	Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, параллельно контролируемое	560 пациентов с идиопатической или ишемической ДКМП, II-IV ФК NYHA, дисфункцией левого желудочка и нарушением внутрижелудочковой проводимости, с показанием для ИКД	Значимые улучшения переносимости физической нагрузки, качества жизни, ФК NYHA и общего клинического статуса у пациентов III-IV ФК; результаты у пациентов II ФК не были доложены
CONTAK CD	Проспективное, рандомизированное, перекрестно организованное, и параллельно контролируемое	581 пациент с идиопатической или ишемической ДКМП (248 чел в течение 3 мес перекрестно организованной и 333 чел в течение 6 мес параллельно контролируемой фазы), клинически выраженной сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка <35%) и нарушением внутрижелудочкового проведения с показаниями для ИКД	Тенденция к снижению заболеваемости/смертности в конечной точке; улучшение переносимости физической нагрузки, качества жизни и ФК NYHA
COMPANION	Многоцентровое, проспективное, рандомизированное, контролируемое	1520 пациентов с ДКМП, III-IV ФК NYHA и нарушением внутрижелудочкового проведения с одним из трех вариантов терапии: только лекарственная терапия; лекарственная терапия и PPC; или лекарственная терапия и PPC/ИКД	Достоверное снижение всех случаев смертности и всех случаев госпитализации в первичных и комбинированных конечных точках в группах больных с PPC и PPC/ИКД

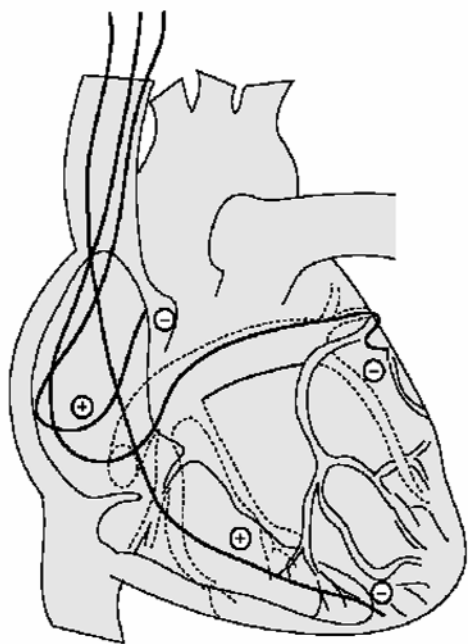


Рис. 1. Схема РРС с помощью трехкамерной системы электрокардиостимуляции

ки, важным фактором, определяющим зону стимуляции, является анатомия коронарных вен [8].

Осложнения при имплантации устройства для РРС редки. Однако следует помнить об опасностях пневмоторакса при катетеризации подключичной вены, разрыве или перфорации коронарного синуса, ведущих к тампонаде сердца, а также о возможности смещения электрода ЛЖ и стимуляции диафрагмального нерва [11].

Опыт и техника аритмолога, проводящего операцию, тщательный контроль положения электрода и адекватное программирование пейсмейкера в период наблюдения значимо сводят к минимуму риск осложнений [8].

Оценка эффективности

По данным разных авторов, у менее, чем 30% пациентов, которым имплантировано ресинхронизирующее устройство, отмечается отсутствие выраженного эффекта [26]. Анализ клинических исследований

свидетельствует, что продолжительность QRS недостаточно информативный критерий для оценки десинхронизации миокарда и прогнозирования эффективности РРС [31]. В связи с этим, продолжается поиск более информативных маркеров [24, 33, 36]. Разными авторами для этих целей предлагаются: электрофизиологическое исследование [5], МРТ [9], ЭхоКГ [34], контрастная ЭхоКГ [17], а также тканевая доплерография миокарда [3, 25, 28]. Следует подчеркнуть преимущество последнего метода за счет возможности оценки региональной сократимости и выраженности систолического асинхронизма левого желудочка в динамике на фоне РРС [31]. Важным недостатком МРТ является невозможность использовать данную методику для контроля эффективности РРС после имплантации бивентрикулярного стимулятора [28].

Дополнительный вопрос контроля эффективности бивентрикулярной стимуляции, который требует решения, касается оптимизации работы ресинхронизирующего устройства с помощью программирования AV задержки.

Заключение

В настоящее время продолжается поиск новых критериев оценки нарушений синхронизма при ХСН и эффективности ресинхронизации на фоне терапии. По мере накопления опыта РРС и проведения новых исследований в этой области показания к данному виду лечения миокардиальной слабости, возможно, будут расширены.

РРС является эффективным дополнительным методом к стандартной медикаментозной терапии больных с тяжелой ХСН при сопутствующем нарушении внутрижелудочковой проводимости. Ресинхронизация миокарда улучшает симптоматику и переносимость физической нагрузки, замедляет прогрессирование сердечной недостаточности, уменьшает смертность и количество госпитализаций, а также улучшает прогноз в указанной группе больных [6]. Таким образом, мы можем с уверенностью сказать пациентам, имеющим показания к проведению ресинхронизации миокарда, что на фоне РРС они не только будут чувствовать себя лучше, но и проживут дольше.

Литература

1. Abraham W.T., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure//Circulation. 2003; 108: 2596–2603.
2. Adamson P.B., Kleckner K.J., VanHout W.L. et al. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Heart Rate Variability in Patients with Symptomatic Heart Failure//Circulation. 2003; 108: 266.
3. Ansalone G., Giannantoni P., Ricci R. et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment//Am. Heart J. 2001; 142: 881–896.
4. Ansari M., Massie B.M. Heart failure: How big is the problem? Who are the patients? What does the future hold? //Am. Heart J. 2003; 146: 1–4.
5. Bella P.D., Carbucicchio C. Non-contact left ventricular endocardial mapping for cardiac resynchronisation therapy: a “slow conduction” towards the fast solution//Heart. 2004; 90 (5): 483–484.
6. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. et al for the Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure//N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2140–2150.
7. Butter C., Auricchio A., Stellbrink C. et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients//Circulation. 2001; 104: 3026–3029.
8. Chow A.W.C., Lane R.E., Cowie M.R. New pacing technologies for

- heart failure//B.M.J. 2003; 326: 1073-1077.
9. Curry C.W., Nelson G.S., Wyman B.T., et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging//Circulation. 2000; 101: E2.
10. Farwell D., Patel N.R., Hall A. et al. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? //Eur. Heart J. 2000; 21: 1246-1250.
11. Flanagan J., Horwood L. Bolin C. et al. Heart Failure Patients With Ventricular Dysynchrony: Management With a Cardiac Resynchronization Therapy Device. Prog. Cardiovasc. Nurs. 2003; 18 (4): 184-189.
12. Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the Am. College of Cardiology/Am. Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) //Circulation. 2002; 106: 2145-2161.
13. Hamdan M.H., Zagrodzky J.D., Joglar J.A. et al. Biventricular Pacing Decreases Sympathetic Activity Compared With Right Ventricular Pacing in Patients With Depressed Ejection Fraction//Circulation. 2000; 102: 1027.
14. Hernandez Madrid A., Miguelanez Diaz M., Escobar Cervantes C. et al. Usefulness of brain natriuretic peptide to evaluate patients with heart failure treated with cardiac resynchronization. Rev. Esp./Cardiol. 2004; 57 (4): 299-305.
15. Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D. et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy Insights from mechanical activation strain mapping//J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44 (8): 1619-1625.
16. Kautzner J., Riedlbauchova L., Cihak R. et al. Technical aspects of implantation of LV lead for cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure//Pacing Clin. Electrophysiol. 2004; 27(6 Pt 1): 783-790.
17. Kawaguchi M., Murabayashi T., Fetics B.J., et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging//J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 2052-2058.
18. Koos R., Sinha A.M., Markus K. et al. Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach versus lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy//Am. J. Cardiol. 2004; 94 (1): 59-63.
19. Lane R.E., Mayet J., Peters N.S. Biventricular pacing for heart failure//B.M.J. 2003; 326: 944-945.
20. Leclercq C., Daubert J.-C. Why biventricular pacing might be of value in refractory heart failure? //Heart. 2000; 84: 125-126.
21. Leclercq C., Gras D., Tang A. et al. InSync Study Group. Comparative effects of ventricular resynchronization therapy in heart failure patients with or without coronary artery disease//Ann Cardiol Angeiol. 2004; 53 (4):171-176.
21. Littmann L., Symansky J.D. Hemodynamic implications of left bundle branch block//J. Electrocardio. 2000; 33 (suppl): 115-121.
22. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure//Ann. Intern. Med. 2004; 141 (5): 381-390.
23. McMurray J.J., Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure//Heart 2000; 83: 596-602.
24. Molhoek S.G., Bax J.J., van Erven L. et al. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy//Heart. 2004; 90: 97-98.
25. Notabartolo D., Merlino J.D., Smith A.L. et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy//Am. J. Cardiol. 2004; 94 (6): 817-820.
26. Reuter S., Garrigue S., Barold S.S. et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure// Am. J. Cardiol. 2002; 89: 346-350.
27. Saxon L. A., De Marco T., Schafer J. et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling//Circulation. 2002; 105 (11): 1304-1310.
28. Schuster P., Faerstrand S., Ohm O.-J. Colour tissue velocity imaging can show resynchronisation of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure//Heart. 2003; 89 (8): 859-864.
29. Shamin W., Francis D.P., Yousuffuddin M. et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure//Int. J. Cardiol. 1999; 70: 171-178.
30. Shenkman H.J., Pampati V., Khandelwal A. K. et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study//Chest. 2002; 122 (2): 528-534.
31. Sogaard P., Hassager C. Tissue Doppler imaging as a guide to resynchronization therapy in patients with congestive heart failure//Curr. Opin. Cardiol. 2004; 19(5): 447-451.
32. Sutton M.G.St.J., Plappert T., Abraham W.T. et al., for the MIRACLE study group. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Size and Function in Chronic Heart Failure//Circulation. 2003; 107: 1985.
33. Thaman R., Murphy R.T., Firoozi S. et al. Restrictive transmitral filling patterns predict improvements in left ventricular function after biventricular pacing//Heart. 2003; 89 (9): 1087-1088.
34. Varma C., O'Callaghan P., Mahon N.G. et al. Effect of multisite pacing on ventricular coordination//Heart. 2002; 87 (4): 322-328.
35. Venkateshwar K., Gottipaty K., Krelis P. et al., for the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure//J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33: 145A.
36. Verbeek X. A. A. M., Vernooy K., Peschar M. et al. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing//Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2002; 283 (4): H1370-1378.
37. Wyman B.T., Hunter W.C., Prinzen F.W. et al. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction//Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002; 282: H372-H379.
38. Yu C.M., Lin H., Fung W.H. et al. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intra-ventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure//Am. Heart J. 2003; 145 (5): E18.
39. Yu C.M., Fung J.W., Chan C.K. et al. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure//J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2004; 15 (9): 1058-1065.

Abstract

Pathogenetic mechanisms of inter- and intraventricular synchronism influence on chronic heart failure (CHF) progression, as well as cardiac resynchronization (CR) mechanisms, are discussed. CH indications, based on multicenter trials' results, are presented. CR technique and methods of CR effectiveness assessment are described. CR beneficial effects on clinical status and prognosis in CHF patients are emphasized.

Keywords: Chronic heart failure, cardiac resynchronization, intraventricular conduction disturbance, interventricular asynchronism.

Поступила 14/12-2004

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А.

Московский медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии № 1

Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе — артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза.

Одна из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при АГ — дисфункция эндотелиальных клеток [58]. На сегодняшний день пока еще не сформулирована единая точка зрения о первичности нарушений функции эндотелия при АГ [32, 40]. Часть авторов предполагает первичность эндотелиальной дисфункции: ее наличие у лиц без АГ и отсутствие четкой корреляции с величиной АД [5, 56, 59]; другие авторы считают ее следствием АГ [55, 61, 62].

Эндотелий — монослой пограничных клеток между кровью и мышечным слоем сосуда, реагирующий на механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки, чувствительный к различным физико-химическим повреждениям, которые приводят к адгезии тромбоцитов, развитию тромбоза, липидной инфильтрации. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют функции транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе, регуляции многих биологически активных субстанций (факторы роста, вазоактивные вещества, гормоны, анти- и прокоагулянтные медиаторы). Кроме того, они контролируют диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, обеспечивая, тем самым, гемоваскулярный гомеостаз.

Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются: изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II), гипоксия.

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции дилатации и констрикции сосудов, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов [25, 41, 60]. Таким образом, эндотелиальная функция — это баланс противоположно действующих начал — релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов.

Продукция эндотелиальных факторов релаксации — таких, как оксид азота (NO), простациклин и эндотелиальный гиперполяризующий фактор, — обеспечивает вазодилатирующую функцию эндотелия [24]. Среди них основное значение имеет NO. Furchgott и Zavadzki (1980) показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия [20].

Оксид азота присутствует во всех эндотелиальных клетках, независимо от размера и функции сосудов. Эндотелий постоянно секретирует определенные количества NO, поддерживая нормальный тонус артериальных сосудов. Стимулирующее действие на высвобождение NO оказывают: ацетилхолин, брадикинин, гистамин, АДФ, АТФ и тромбин, физические факторы (поток крови и пульсовое давление), а также вазоконстрикторы, вазопрессин. В организме человека NO образуется из аминокислоты аргинина с помощью фермента NO-синтазы [13, 39]. Известно 3 основных типа NO-синтаз: NO-синтаза первичной ткани; индуцибельная — выделяется из эндотелия и макрофагов при патологических состояниях (при воспалении); ее экспрессию стимулируют некоторые цитокины и эндотоксины; эндотелиальная — участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса.

Образовавшийся NO легко проникает в гладкомышечные клетки сосудов, активирует гуанилатциклазу, образуя цАМФ, что способствует расслаблению гладких мышц. Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. Оно диффундирует внутрь сосудистой стенки. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие продукции NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области. В настоящее время известно, что из большого числа биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно оксид азота регулирует активность других медиаторов.

Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови. Брадикинин, наряду с оксидом азота, рассматривают в качестве основного модулятора вазодилатации [27, 29, 34]. Одним из основных контрагентов NO является эндотелин. Yanagisawa et al. опубликовали в 1988 г. исследование о новом эндотелиальном пептиде — эндотелине, способствующем активному сокращению сосудистых клеток. Он является одним из наиболее изучаемых биоактивных медиаторов и представляет собой мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии.

Тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкин, клеточные ростовые факторы способствуют стимуляции синтеза полипептидной молекулы эндотелина. Эндотелин, как правило, секретируется из той части эндотелия, где расположены чувствительные к нему ЕТА-рецепторы. Меньшая часть, взаимодействуя с рецепторами ЕТВ-типа, стимулирует синтез NO. Эндотелин является маркером многих сосудистых патологий: ишемической болезни сердца [52], острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов [33], АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной васкулярной патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, сахарного диабета.

Ангиотензин II (АП) — пептид, вызывающий констрикцию артериальных сосудов, ослабляет эффект оксида азота. АП является мощным медиатором окислительного стресса, способствует выработке цитокинов и инициирует воспалительный процесс в сосудистой стенке [21,30]. Поврежденные эндотелиоциты секретируют ангиотензин — превращающий фермент (АПФ), который принимает участие в синтезе АП, а также способствует деградации брадикинина. Ослабление стимуляции брадикининовых рецепторов способствует уменьшению вазоконстрикции и снижению синтеза NO. АП, являясь прямым фактором роста гладкомышечной ткани, стимулирует продукцию ингибитора тканевого активатора плазминогена и металлопротеиназы [26,28]. Как брадикинин, так и АП, сопряжены с АПФ. АПФ способствует синтезу АП, являющимся одним из основных факторов сосудистого ремоделирования.

Основные факторы риска атеросклероза: АГ [41, 44, 47, 49], гиперхолестеринемия [46], сахарный диабет [14], курение [31], гипергомоцистеинемия [11,65]. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний — преэклампсия [12], хроническая сердечная недостаточность [41,61,64], ИБС ассоциируются с эндотелиальной дисфункцией.

Основная роль в механизме развития дисфункции эндотелия — это окислительный стресс [6,18,21,51], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, АП) а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота [26,50]. Но механизмы этих процессов на сегодняшний день изучены не до конца — это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина (хотя проведенные исследования свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO не связано с уровнем L-аргинина [7,8,45,48]), ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов [58], избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов).

На сегодняшний день эндотелиальную дисфункцию определяют как нарушение равновесия противоположно действующих начал, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гомеостаз. Дисфункция эндотелия — это самый ранний этап в развитии атеросклероза. Наиболее значимым из всех факторов риска атеросклероза является АГ [15]. При патологических состояниях, ассоциирующихся с эндотелиальной дисфункцией, в частности — при атеросклеротических заболеваниях и АГ, применяются:

- веноокклюзионная плетизмография;
- коронарография;
- рентгенологические методы;
- магнитно-резонансная томография;
- ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий с проведением проб;
- определение в плазме крови уровня продуцируемых эндотелиальных медиаторов (нитриты, нитраты);
- оценка микроальбуминурии;
- определение в крови уровня десквамированных эндотелиоцитов;
- определение NO в выдыхаемом воздухе.

Принцип методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия периферических и коронарных артерий основывается на оценке способности эндотелия продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин) или физические (изменение кровотока) стимулы, а также на прямом определении уровня NO, на оценке уровня «суррогатных» показателей эндотелиальной функции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин). Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин (АХ), а из механических — временную окклюзию сосуда с измерением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемия. Действие стимулов изучается во время прямой ангиографической (чаще всего коронарной) и ультразвуковой визуализации. Кровоток измеряют доплерографически, в том числе — внутрисосудистыми датчиками [1].

Циркулирующие маркеры ЭД.

Маркеры системной биодоступности NO.

Определение NO в крови затруднено в связи с тем, что NO имеет малое время полураспада. На сегодняшний день продукцию NO оценивают по содержанию в плазме крови и в моче конечных продуктов метаболизма NO (нитрита, нитрата) при хемилюминисцентном анализе или газовой хроматографии — масс-спектрометрии. Измерение циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) позволяет оценить долю NO, имевшего функциональный эффект на эндотелиальные клетки и отличить сниженную продукцию NO от повышенной деградации. Концентрации данных ве-

ществ очень малы, отмечается значительная зависимость от других источников нитрита и нитрата, в том числе пищевых, в связи с чем клиническое применение этого метода значительно ограничено.

Эндотелин -1 (ЕТ -1) — это эндотелиальный пептид с вазоконстрикторными и митогенными свойствами. Считается, что повышенный уровень ЕТ-1 связан с повреждением эндотелиоцитов и может считаться маркером ЭД. Однако, учитывая значительные колебания у людей, независимо от сосудистого статуса, применение ЕТ-1 как независимого маркера невозможно, так как отличается большой неточностью.

Фактор Виллебранда — гликопротеин, синтезирующийся преимущественно эндотелиальными клетками. Уровень данного фактора коррелируется с выраженностью факторов риска атеросклероза, устранение которых сопровождается его снижением. Повышение уровня фактора Виллебранда свидетельствует либо об эндотелиальном повреждении, либо о повышенной активации эндотелиоцитов.

Тканевой активатор плазминогена (ТРА), ингибитор активатора плазминогена-1 (РА 1-1) — маркеры ЭД. Повышение их уровня отмечается при ЭД и повышенном риске атеросклероза или его осложнений. К адгезивным молекулам относятся адгезивная молекула сосудистой стенки — 1 (VCAM-1), эндотелиально -лейкоцитарная адгезивная молекула — 1 (Е -селектин), межклеточная адгезивная молекула — 1 (ICAM-1), Р -селектин. Циркулирующие растворимые формы адгезивных молекул обнаруживаются в плазме, повышены при воспалительных заболеваниях, измеряются иммунологическими методами.

Инвазивное измерение эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса.

Производится катетеризации коронарных артерий с последующей оценкой исходных ангиограмм, затем интраартериально вводится раствор ацетилхолина в последовательно нарастающих дозах (до создания локальных концентраций от 10⁻⁹ до 10⁻⁶моль/л) со скоростью 0,8-1,0 мл/мин [2, 23, 63]. Данные концентрации препарата использовались в экспериментах in vitro, где было доказано его опосредованное эндотелием действие. При применении данных концентраций ацетилхолина при коронарографии отмечено отсутствие побочных действий, связанных с активацией периферической нервной системы — например, таких, как значимого изменения частоты сердечных сокращений и, в связи с этим, изменения кровотока [38]. Оценивается изменение диаметра сосуда в выбранных сегментах и определенных проекциях после введения каждой дозы [3,23,63]. Исследуются скорость и объем кровотока в коронарных артериях доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера [42]. Его использование способствует выявлению начальных признаков ате-

росклероза: утолщение интимы еще до появления ангиографически значимых сужений.

Весьма интересны исследования, в которых применялись такие методы увеличения кровотока, как: провокация психоэмоционального стресса [63], быстрая предсердная стимуляция [43] или введение папаверина или АХ дистальнее исследуемого сегмента [42]. Данные методы направлены на оценку функции эндотелия. Увеличение кровотока приводит к изменению диаметра сосуда и может отражать нормальную физиологическую реакцию на нагрузку или стресс. Учитывая дороговизну и малодоступность коронароангиографического исследования, данный метод не применяется для наблюдения за изменениями функции эндотелия на фоне проводимого лечения.

Неинвазивные методы исследования функции эндотелия

Оценка функции эндотелия периферических артерий основана на ультразвуковых методиках измерения диаметра сосуда и окклюзионной плетизмографии для оценки периферического сосудистого сопротивления. Диаметр сосуда обычно измеряют линейным датчиком 7-8 МГц, снабженным доплеровской функцией. Датчик располагают в продольном направлении на фиксированном участке верхней (чаще всего на 2-15 см выше локтевой ямки) или нижней (поверхностная бедренная артерия сразу после бифуркации общей бедренной артерии) конечности. Изображение оценивается в двух режимах: одномерном и двухмерном. Измерения производятся в покое и после действия эндотелий-зависимого стимула (под язык дается таблетка нитроглицерина — 0,5мг), в нескольких последовательных циклах в фазу диастолы. Результат сравнивают с действием эндотелий-независимых вазодилататоров. Данное исследование рекомендуется проводить утром, натощак, с отменой нитратов не менее, чем за 12 часов до начала исследования. Данное исследование не рекомендуется проводить, если у пациента отмечается на момент исследования повышение систолического артериального давления более 170 мм рт. ст., наличие кожных изменений в области локтевого сгиба, а также не рекомендуется проведение данного исследования на фоне мерцательной аритмии. Допплеровским методом, комбинацией двух датчиков, расположенных под углом 120 градусов по отношению друг к другу и 45-60 градусов по отношению к сосуду или одним линейным датчиком измеряют скорость кровотока. [4,8,9,10,35,37]. Степень расширения артерий зависит от исходного диаметра — чем больше сечение, тем менее выражен ответ на стимулы.

Нормальной реакцией считают дилатацию артерии более чем на 10% от исходного диаметра на фоне реактивной гиперемии.

Веноокклюзионная плетизмография позволяет измерить величину кровотока в исследуемых периферических артериях. Тензометрический датчик располагается на верхней трети предплечья или на 10 см ниже локтевой ямки. Предплечье несколько приподнимается над уровнем правого предсердия. Быстрым нагнетанием давления (до 40 мм рт.ст.) в манжетке, расположенной проксимальнее локтевого сгиба, создается венозная окклюзия. Кровообращение кисти прекращается с помощью манжетки, наложенной на запястье, в которой создается давление на 50 мм рт.ст. больше систолического за 1 минуту и на все время исследования для исключения влияния артериовенозных шунтов [36,47,53,54,57]. Одновременно прямым методом измеряется артериальное давление. Измерения производятся каждые 15 секунд. Сосудистое сопротивление рассчитывается как отношение артериального давления к величине кровотока. Расчет диаметра сосуда производят с использованием нескольких формул: $D=2xv \quad (A/p)$; $A=(Q \times Vol/Vx60)$, где A — площадь сечения сосуда ($см^2$), Q — объем кровотока, по результатам плетизмографии (мл/мин $\times$ 100мл), Vol — объем предплечья (в единицах, получаемых при делении на 100мл), V — скорость кровотока (см/сек).

Данные измерения диаметра ультразвуковым методом и рассчитанные по формулам при проведении

плетизмографии, как правило, близки. Ошибка измерений при плетизмографии составляет, в среднем, 6,6%, вариабельность измерений диаметра артерий — около 7%.

Кроме АХ, имеется опыт использования реактивной гиперемии, создания гипертермии конечностей и т.п. [54]. Реактивность периферических сосудов изучали при создании условий, имитирующих физическую и эмоциональную нагрузку. Dietz N.M. описал дилатацию плечевых артерий при психоэмоциональном стрессе и установил ведущую роль в этом NO [16]. При измерении тонуса плечевых артерий после статических упражнений показано увеличение диаметра сосудов и объема кровотока, которое было существенно меньше на фоне инфузии L-NMMA [17,22]. Считается, что эффект L-NMMA в основном связан со снижением базальной секреции NO, в то время как его роль в изменении тонуса сосудов при физической нагрузке невелика [19].

Таким образом, на сегодняшний день большая часть полученных результатов исследования дисфункции эндотелия обуславливает необходимость дальнейшего изучения характера взаимосвязи ЭД и ремоделирования сосудов. Несмотря на всю важность проблемы, ЭД остается одной из наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины.

Литература

1. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов// Терапевтический архив.-1997.-№6.-С.75-78.
2. Першуков И.В., Самко А.Н., Павлов Н.А. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функции неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болезнью синдрома в грудной клетке// Кардиология.-2000.-№1.-С.13-19.
3. Сергиенко В.Б., Саяутин Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизмененными и малоизмененными коронарными артериями// Кардиология.-1999.-№1.-С.25-28.
4. Anderson T. J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations// J Am Coll Cardiol.- 1995.-№26.-P.1235-1241.
5. Arnal JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995;4:1828.
6. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress// Circ Res 2000;87:840.
7. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. JACC 1994;23:844-50.
8. 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.-№340.-P.1111-1115.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults// Circulation.-1993.-V.88.-№1.-P.2149-2155.
10. Clarkson P., Celermajer D.S., Donald A.E. et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels// J Am Coll Cardiol.-1996.-№28.-P.573-579.
11. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid O A, Kooner JS. Demonstration of Rapid Onset Vascular Endothelial Dysfunction After Hyperhomocysteinemia: An Effect Reversible With Vitamin C Therapy// Circulation 1999;115:6-60.
12. Chambers JC, Obeid O A, Kooner JS. Physiological Increments in Plasma Homocysteine Induce Vascular Endothelial Dysfunction in Normal Human Subjects// Arteriosclerosis 1999;19:2922-27.
13. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease// Ann Rev Medicine 1997;48:489-509.
14. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans// J. Clin. Invest. 1990;86:228-34.
15. de Hoon J, Willigers JM; Troost J, et al. Vascular effects of 5-HT1B/1D- receptor agonists in patients with migraine headaches// Clin. Pharmacol. Ther. 2000;68:418-26.
16. Dietz N.M., Rivera J.M., Eggner S.E. et al Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans// J/ Physiol/ Lond.-1994.-V.480.-Pt2.-P.361-368.
17. Dyke C.K., Proctor D.N., Dietz N.M., Joyner M.J. Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans// J. Physiol. Lond.-1995.-V.488.-Pt.1.-P.259-265.
18. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease// Hypertension 2001;37:1047.
19. Endo T, Imaizumi T., Tagawa T. et al. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation of the forearm// Circulation.-1994.-V.90.-№6. P.2886-2890.
20. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-76.
21. Galle J, Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy

- alliance creating oxidative stress// Nephrol. Dial. Transplant. 1999;14:2585-89.
22. Gilligan D.M., Panza J.A., Kilcoyne CM. et al. Contribution of endothelium- derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation// Circulation.-1994.-V.90.- №6.-P.2853-2858.
23. Gilligan D.M., Quyyumi A.A., Cannon-3rd R.O. et al. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women// Circulation.-1994.-V.89.-P.2545-2551.
24. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis// Am. J. Cardiol. 1995;75:67B-70B.
25. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessary severe// Eur. Heart J. 1988;9:1317-23.
26. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress// Clin . Cardiol. 1997;20:11-17.
27. Hartman J. The Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of ACE// Ann. Thorac. Surg. 1995;60:789-92.
28. Heitsch H, Brovkovich S, Malinski T, Wiemer G. Angiotensin-(1 - 7)- Stimulated Nitric Oxide and Superoxide Release From Endothelial Cells// Hypertension 2001 ;37:72-76.
29. Hornig B. Bradykinin in human endothelial dysfunction// Drugs 1997;54(suppl. 5):42-47.
30. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of Bradykinin in Mediating Vascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Humans // Circulation 1997;95:1115-18.
31. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Circulation 1993;88:2510-16.
32. Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, et al. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium// Hypertension 1999;33:1353-58.
33. Kinlay S, Behrendt D, Weinstein M, et al. Role of Endothelin-1 in the Active Constriction of Human Atherosclerotic Coronary Arteries // Circulation 2001;104:1114.
34. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991;95:553-54.
35. Laurent S., Lacolley P., Brunei P. et al. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension// Am J Physiol.-1990.-№258(Heart Circ Physiol. 27).-P.H1004-H1011.
36. Linder L., Kiowski W., Btihler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo// Circulation.-1990.-V.81.-P.1762-1767.
37. Liyama K., Nagano M., Yo Y et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography// Am. Heart J.-1996.-№132.- P.779-782.
38. Ludmer P.L., Selwin A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries// N. Engl. J. Med.-1986.- №315.-P.1046-1051.
39. Lusher TE, Barton M. Biology of the endothelium // Clin .Cardiol .1997;10(suppl. II):3-10.
40. Lucher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // Atherosclerosis 1995;118(suppl.):S81-90.
41. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure // Am. J. Physiol. 2000;279:1999-2005.
42. Nabel E.G., Selwyn A.P., Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis// J. Am .Coll. Cardiol.-1990.-№16.-P.349-356.
43. Nishikawa Y., Ogawa S. Importance of nitric oxide in the coronary artery at rest and during pacing in humans// J. Am. Coll. Cardiol.-1997.-V.29.-№1.-P.85-92.
44. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // Nature 1988;333:664-65.
45. Panza J A, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium- dependent vascular relaxation: abnormal response in patients with essential hypertension // Circulation 1993;87:1475-81.
46. Panza J A, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium- derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // Circulation 1993;87:1468-74.
47. Panza .TA, Quyyumi AA, Brush JE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med. 1990;323:22-27.
48. Panza J A, Quyyumi A, Callahan T, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // JACC 1993;21:1145-51.
49. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients // Circulation 2001;104:191.
50. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, et al. Angiotensin II Stimulates Endothelial Vascular Cell Adhesion Molecule-1 via Nuclear Factor B Activation Induced by Intracellular Oxidative Stress // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2000;20:645.
51. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor // Am. J. Physiol. 1986;250:H822-27.
52. Stamler JS. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide // Cell 1994;74:931-38.
53. Sinoway L.I., Hendrickson C, Davidson W.R. et al. Characteristics of flow- mediated brachial artery vasodilatation in human subjects// Circ. Res.-1989.-№64.- P.32-42.
54. Sudhir K., Jennings G.L., Funder J.W., P.A. Komesaroff. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women// Hypertension.-1996.-№28.-P.330-334.
55. Taddei S, Salvetti A. Pathogenic factors in hypertension. Endothelial factors // Clin. Exp. Hypertens. 1996; 18:3235.
56. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. et al. The role of endothelium in human hypertension // Curr .Opin .Nephrol. Hypertens .1998;7:20-39.
57. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women// Hypertension.-1996.-№28.-P.576-582.
58. The MRIFT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results // JAMA 1982;248:1465-77.
59. Van Zweiten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation // Blood Press. Suppl. 1997;2:67-70.
60. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium // N/ Engl. J. Med .1990;323:27-36.
61. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Hypertens. Suppl:1996;14:83-93.
62. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium dependent responses in hypertension // Hypertens. Res .1995;18:87-98.
63. Yeung A.C., Vekshtein V.L, Krantz D.S. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress// N .Engl. J. Med.- 1991.-V.325.-P.1551-1556.
64. Yoshida A, Nakao S, Kobayashi M, Kobayashi H. Flow-Mediated Vasodilation and Plasma Fibronectin Levels in Preeclampsia // Hypertension 2000;36:40G-04.
65. Zeiher A M, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function // Circulation 1995;92:1094-1100.

Поступила 28/01-2005