



**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. Ruthishaar (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

№ 5 (55)

2005

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

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

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

Объединенный каталог “Пресса России” — 42432, 42433.

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

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5 *Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Иванов С.Н., Суслова Т.Е.*
Радионуклидная семиотика легочной гипертензии и продукция оксида азота у детей с «бледными» пороками сердца

- 5 *Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Ivanov S.N., Suslova T.E.*
Radionuclide semiotics of pulmonary hypertension and NO production in children with non-cyanotic heart valve disease

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 12 *Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шебанкова В.Н.*
Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда
- 16 *Иванов А.П., Эльгардт И.А., Леонтьев В.А.*
Состояние миокардиального резерва у больных, перенесших инфаркт миокарда, и значимость клинико-инструментальных показателей его определения
- 20 *Теблов К.И., Арабидзе Г.Г., Полякова О.В., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И., Скрыбина Е.О.*
Роль липопротеида(а) и аполипопротеина В-100 в развитии ишемической болезни сердца
- 24 *Романова Н.Е., Сидоренко Б.А., Ноников В.Е., Шарошин И.А., Преображенский Д.В.*
Внебольничная пневмония у больных с хронической сердечной недостаточностью. Частота обнаружения и факторы риска
- 30 *Медведев И.Н.*
Коррекция внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом с помощью немедикаментозных средств
- 34 *Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.*
Роль нейрогуморальной активации в патогенезе артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе
- 40 *Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Агафонов А.В.*
Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях
- 45 *Митрофанова Л.Б., Шляхто Е.В., Ковальский Г.Б.*
Ревматические пороки сердца и энтеровирусы

- 12 *Kubensky G.E., Chernov S.A., Skvortsov S.V., Shebankova V.N.*
Cytokines, serum neopterin, and C-reactive protein levels in myocardial infarction patients
- 16 *Ivanov A.P., Elgardt I.A., Leontyev V.A.*
Myocardial reserve in patients with myocardial infarction: the role of clinical and functional parameters in its assessment
- 20 *Teblov K.I., Arabidze G.G., Polyakova O.V., Afanasyeva O.I., Afanasyeva M.I., Skryabina E.O.*
Lipoprotein (a) and apolipoprotein B-100 in coronary heart disease pathogenesis
- 24 *Romanova N.E., Sidorenko B.A., Nonikov V.E., Sharoshin I.A., Preobrazhensky D.V.*
Community-acquired pneumonia in chronic heart failure patients: prevalence and risk factors
- 30 *Medvedev I.N.*
Non-pharmaceutical correction of intravascular platelet activity in hypertensive patients
- 34 *Dzhanashiya P.Kh., Selivanova G.B.*
Neurohumoral activation in arterial hypertension pathogenesis among patients with hypo- and hyperthyrosis
- 40 *Zhelobov V.G., Tudev A.V., Nekrutenko L.A., Agafonov A.V.*
Metabolic module and endothelial function in iron-deficiency anemias
- 45 *Mitrofanova L.B., Shlyakhto E.V., Kovalsky G.B.*
Rheumatic heart disease and enteroviruses



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 50** Силаев А.А., Турмова Е.П., Волков В.В.,
Маркелова Е.В., Андреев Д.Б.
Исследование некоторых показателей
иммунореактивности у кардиохирургических
больных

- 50** Silaev A.A., Turmova E.P., Volkov V.V.,
Markelova E.V., Andreev D.B.
Immunoreactivity parameters in cardiosurgery
patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 55** Галявич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В.
Эффективность и переносимость милдроната
при лечении пациентов с хронической
сердечной недостаточностью
- 60** Елисеева Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П.,
Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.
Особенности микрогемодинамических
эффектов эналаприла у больных
гипертонической болезнью
- 64** Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В.,
Шмат З.А., Крячкова Т.В.
Лечение индапамидом пожилых больных
с артериальной гипертензией
- 67** Платонова Е.В., Горбунов В.М., Быстрова М.М.
Оценка антигипертензивной эффективности
эналаприла у женщин в постменопаузе с ис-
пользованием амбулаторных методов измере-
ния артериального давления
- 55** Galiavich A.S., Galeeva Z. M., Baleeva Z. V.
Mildronate efficacy and tolerance in chronic heart
failure patients therapy
- 60** Eliseeva L.N., Baste Z.A., Oransky S.P.,
Blednova A.Yu., Avakimyan Z.A.
Enalapril microhemodynamic effects in patients
with essential arterial hypertension
- 64** Efremushkin G.G., Kondakova G.B.,
Shakhova T.V., Shmat Z.A., Kryachkova T.V.
Indapamide therapy in elderly patients with arteri-
al hypertension
- 67** Platonova E.V., Gorbunov V.M., Bystrova M.M.
Ambulatory blood pressure measurement for
assessing enalapril antihypertensive effectiveness in
postmenopausal women

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

NEW IN DIAGNOSTICS

- 71** Димов А.С., Лещинский Л.А.
Диагностика доклинических стадий
хронической сердечной недостаточности
- 71** Dimov A.S. Leshchinsky L.A.
Diagnostics of preclinical chronic heart failure

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

BREEF REPORTS

- 77** Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Кукес В.Г.
Генетическая основа чувствительности к
непрямым антикоагулянтам: фокус на
полиморфизм генов VKORC1 и APOE
- 77** Sychev D.A., Ignatyev I.V. Kukes V.G.
Genetic determinants of indirect anticoagulants'
sensitivity: VKORC1 and APOE gene polymor-
phism

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 80** Манешина О.А., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б.
Состояние и функционирование
бета-адренорецепторов и их модификация
на фоне лечения бета-блокаторами у больных
с артериальной гипертензией и с хронической
сердечной недостаточностью
- 80** Maneshina O.A., Leonova M.V., Belousov Yu.B.
Status and function of beta-adrenoreceptors and
their modification during beta-blocker treatment
in patients with arterial hypertension and chronic
heart failure



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 87** Орлов В. И., Мурзабекова Л. И.
Кардиохирургическое лечение пациентов с
приобретенными пороками сердца:
отдаленные результаты и клинические
факторы, влияющие на них

- 87** Orlov V.I., Murzabekova L.I.
Non-congenital heart valve disease surgery: long-
term results and clinical factors affecting them

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

INTERNATIONAL CONFERENCES

- 95** Мамедов М. Н.
Обсуждение основных тезисов II
Международной Нью-Йоркской конференции
“Метаболический синдром и дислипидемия”:
как адаптировать результаты крупных
исследований к реальным российским
условиям?

- 95** Mamedov M.N.
Reviewing proceedings of the II International
Conference “Metabolic Syndrome and
Dyslipidemia”, New York: how to adapt large-
scale studies' results to real-world clinical settings
in Russia?

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE

К 80-летию Льва Александровича Лещинского

Lev Aleksandrovich Leshchinsky - to the 80th birthday

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

РАДИОНУКЛИДНАЯ СЕМИОТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА У ДЕТЕЙ С «БЛЕДНЫМИ» ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Иванов С.Н., Суслова Т.Е.

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

Резюме

При помощи радионуклидных методов исследования проведена оценка нарушений легочной гемодинамики у 45 детей с врожденными пороками сердца, ассоциированными с повышенным легочным кровотоком. Радионуклидную ангиопульмонографию выполняли в условиях функционального покоя и на фоне острых фармакологических тестов — до и после коррекции порока. Оценивали базальную и стимулированную эналаприлом концентрацию в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота (нитрит— и нитрат-анионов). Изменения скоростных показателей прохождения радионуклидного болюса по сосудам легких после введения вазодилататоров (нифедипин, эналаприл) позволяли судить о резервных возможностях гемодинамики малого круга. Показатели содержания в крови производных оксида азота использовались в верификации эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: радионуклидные методы исследования, малый круг кровообращения, врожденные пороки сердца, стабильные метаболиты оксида азота.

Как известно, на долю врожденных пороков сердца (ВПС) приходится от 30 до 45% всех аномалий развития. При этом, в структуре детской смертности ВПС стабильно занимают первое место [6]. Следует акцентировать внимание на том, что основным патогенетическим звеном гемодинамических нарушений при, так называемых, «бледных» пороках является гиперволемиа малого круга кровообращения (МКК), осложняемая развитием легочной гипертензии (ЛГ), которая, в свою очередь, увеличивает риск правожелудочковой сердечной недостаточности и отрицательно отражается на результатах хирургического лечения [2]. Известно, что ЛГ часто сопровождается несостоятельностью многих гуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, в том числе — и нарушением продукции оксида азота [5, 17]. Еще до 70-х годов прошлого столетия оксид азота (NO) считался лишь токсичным агентом внешней среды, способным взаимодействовать с гемоглобином. Однако в 1980 году Р. Фуршготт и Г. Завадский опубликовали в журнале “Nature” работу о факторе релаксации эндотелия [14], а в 1987 г. С. Монкада доказал, что этим фактором является неорганический нитрат [20]. Обнаружилось, что большинство веществ, влияющих на тонус сосудов, вызывают выделение из эндотелия NO, который играет ключевую роль в механизмах релаксации гладкой мускулатуры. Одновременно отметим, что действие многих известных вазодилататоров при их аппликации непосредственно на гладкомышечную клетку может оказаться прямо противоположным, т.е. вызывать вазоконстрикцию [4].

Радионуклидная индикация, ни в коей мере не конкурируя с ультразвуковыми и ангиографическими методиками по информативности, позволяет, в отличие от последних, объективно оценить легочный кровоток на микроциркуляторном уровне. В первую очередь, это утверждение относится к таким методам, как радионуклидная ангиопульмонография (РАПГ) и перфузионная сцинтиграфия легких. Эти исследования являются неинвазивными, необременительными для пациента и обеспечивают получение разносторонней информации о функциональном состоянии МКК [8]. В то же время, остается неясным, в какой степени изменения сосудов МКК, выявленные при помощи радионуклидных методов, зависят от нарушения продукции вазоактивных субстанций легочными эндотелиоцитами.

Цель данной работы — изучение радионуклидной семиотики легочной гипертензии и сопоставление полученных данных с показателями продукции оксида азота у детей, страдающих врожденными пороками сердца с артериовенозным сбросом крови.

Материал и методы

Объектом исследования явились 45 детей, страдающих ВПС с артерио-венозным сбросом крови. Средний возраст больных детей, среди которых было 18 девочек и 27 мальчиков, составил $12,6 \pm 4,5$ лет.

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) выявлен у 23 (52%) детей, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — у 10 (21%), открытый артериальный проток (ОАП) — у 12 (27%). У всех пациен-

тов имело место нарушение кровообращения I-III ФК по NYHA и легочная гипертензия: у 28 — I стадия по классификации В.И. Бураковского, у 6 — II, у 5 — III и у 6 — IV. Хирургическая коррекция порока на открытом сердце была выполнена у 15 пациентов, эндоваскулярная пластика дефекта — у 30.

Всем детям с ВПС было проведено полное клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя ЭКГ, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографическое исследование на ультразвуковом комплексе «Acuson» (USA). При необходимости выполняли зондирование правых отделов сердца в сочетании с фармакологическими пробами. По величине давления в легочной артерии (ЛА) пациенты были подразделены на 2 группы: I (n=30) — с давлением в ЛА до 30 мм рт.ст. и II (n=15) — более 30 мм рт.ст.

В качестве контроля были обследованы 15 сопоставимых по полу и возрасту детей, у которых после всестороннего обследования диагноз врожденного порока сердца был исключен.

Легочную гемодинамику оценивали методом радионуклидной ангиопульмонографии с ^{99m}Tc -ДТПА. Во время исследования больной находился в клиностатическом положении. Детектор гамма-камеры устанавливали над грудной клеткой в левой передне-косой проекции (LAO 45°) с каудальным наклоном 15°, в позиции наилучшего визуального «разделения» правого и левого желудочков. В ходе обработки определяли следующие показатели. Артериальное модальное время (T_{AM}) — характеризующее, преимущественно, кровоток в крупных и мелких артериях, артериолах и капиллярах легких. Венозное модальное время (T_{VM}) — позволяющее судить о циркуляции крови в венах МКК и левых полостях сердца. Легочное время (T_{PULM}) — сумма артериального и венозного модального времен. Внутрисердечное шунтирование крови (C_2/C_1) — показатель, отражающий время и интенсивность появления на пульмограмме волны ранней рециркуляции индикатора, пропорционален уровню внутрисердечного сброса крови. Период полуопорожнения правого желудочка ($T_{1/2RV}$) и период полуопорожнения легочной артерии ($T_{1/2AP}$), выступающие в роли косвенных критериев, соответственно, сократительной способности правого желудочка и легочно-сосудистого сопротивления.

Для суждения о резервных возможностях МКК и обратимости изменений легочных сосудов радионуклидное исследование выполняли в сочетании с лекарственными тестами (нитроглицерин, нифедипин). Действие вазодилататора на легочную гемодинамику считали значимым при изменении показателей РАПГ не менее, чем на $\pm 10\%$ от исходного уровня.

Эндотелиальную функцию оценивали в покое и на фоне применения эналаприла по уровню стабиль-

ных метаболитов оксида азота (NO) — нитрат- и нитрит-анионов в плазме крови. Забор крови проводили с гепарином утром натощак в покое и через 60-90 мин после внутривенного введения эналаприла (1,25 мг). Пациенты в течение 2-3 дней накануне исследования не употребляли в пищу нитрат-содержащих продуктов. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную плазму депротеинизировали с помощью ZnSO_4 . Под действием омедненного кадмия (при pH=9) нитрат-ионы восстанавливали до нитрит-ионов, содержание которых определяли с помощью реактива Грисса. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что сделало возможным определение не только конечной концентрации нитрит-ионов, но и оценку вклада нитрат-анионов в суммарную продукцию оксида азота.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы Statistica 6.0 by StatSoft. Значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm Sd$). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Man-Whitney и Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Для определения взаимосвязи между отдельными количественными признаками проводили однофакторный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

Состояние легочной гемодинамики у пациентов с ВПС.

Как видно из табл. 1, на предоперационном этапе обследования у больных I группы (с «нормальным» давлением в ЛА) были зарегистрированы достоверно более низкие, по сравнению с контролем, T_{LEG} и T_{AM} . Венозное время (T_{VM}) практически не отличалось от такового в контрольной группе. Определяемые значения показателя C_2/C_1 при этом свидетельствовали о наличии волны ранней рециркуляции крови. Ускорение кровотока по сосудам МКК у пациентов I группы обусловлено, на наш взгляд, следующим. Дефект внутрисердечных перегородок или открытый артериальный проток приводят к шунтированию артериальной крови в систему малого круга кровообращения по градиенту давления. Этот гемодинамический фактор определяет объемную перегрузку правого желудочка, что, в соответствии с механизмом Франка-Старлинга, способствует повышению его сократимости. Увеличенная контрактильная функция правого желудочка, в условиях нормального тонуса легочных артериол, реализуется ускорением легочного кровотока.

Для врожденных пороков сердца характерны значения показателя C_2/C_1 , превышающие 0,4 [8]. Среди детей, включенных в наше исследование, лишь у 5 (11%) наблюдались заниженные параметры данного показателя. Проанализировав гемодинамику малого

Таблица 1

Основные показатели РАПГ, зарегистрированные в состоянии покоя, в контрольной и обеих группах пациентов до и после коррекции порока ($M \pm Sd$)

Показатель	T_{PULM} (сек.)	T_{AM} (сек.)	T_{VM} (сек.)	$T_{1/2RV}$ (сек.)	C_2/C_1 (у.е.)
Группа					
Контроль	5,52±0,28	3,06±0,16	2,46±0,15	1,93±0,50	0,37±0,01
I группа до коррекции	4,63±0,22*	2,32±0,13*	2,30±0,14	2,27±1,05	0,54±0,02*
I группа после коррекции	5,37±0,26	2,94±0,11#	2,43±0,16	2,03±0,76	0,41±0,02#
II группа до коррекции	10,22±0,91*	5,53±0,42*	4,68±0,49*	2,77±1,36*	0,73±0,02*
II группа после коррекции	6,34±0,65#	3,61±0,31#	2,73±0,24#	2,06±0,68	0,47±0,02#

Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем (Mann-Whitney test); $p < 0,05$; # - достоверно, по сравнению с состоянием до коррекции патологического сброса крови (Wilcoxon-test); $p < 0,05$.

круга таких детей, мы выяснили, что давление в легочной артерии и правом желудочке у них составляло, соответственно, 32,6±6,11 и 33,0±3,91 мм рт.ст. Иными словами, эти показатели лишь незначительно превысили нормальные значения.

Давление в легочной артерии (P_{AP}) в целом по выборке достоверно коррелирует с артериальным модальным временем ($R=0,48$; $p=0,016$) и периодом полупорожнения правого желудочка ($R=0,48$; $p=0,021$). Отношение легочного кровотока к системному (Q_p/Q_s) достоверно положительно взаимосвязано с показателем, отражающим время и интенсивность появления на пульмонограмме волны ранней рециркуляции индикатора ($R=0,38$; $p=0,33$).

Таким образом, артериальное модальное время, отражающее, как уже было сказано, скорость линейного кровотока в легочных артериях, находится в прямой корреляционной зависимости от давления в легочной артерии. Такая взаимосвязь выглядит вполне логичной, если принять во внимание тот факт, что при вторичной легочной гипертензии, сформировавшейся на фоне гиперволемии МКК, патофизиологические и патоморфологические изменения затрагивают, преимущественно, прекапиллярные артериолы [2, 1].

Период полупорожнения правого желудочка ($T_{1/2RV}$) определяется по нисходящему отрезку кривой «активность-время», построенной из соответствующей зоны интереса, и, в какой-то мере характеризует секундную фракцию выброса, т.е. приблизи-

тельно показывает, какая часть крови, находящейся в правых отделах сердца, выбрасывается в ЛА за 1 сек. В норме $T_{1/2RV}$ составляет 1,19–2,0 с, а увеличение этого показателя свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда правого желудочка и дилатации его полости [8]. С точки зрения гемодинамических законов именно $T_{1/2RV}$ в наибольшей степени отражает давление в легочных сосудах, так как напрямую зависит от легочного сосудистого сопротивления.

Отсутствие корреляции между периодом полупорожнения легочной артерии ($T_{1/2AP}$) и давлением в легочной артерии объясняется, на наш взгляд, исключительно методическими аспектами. Дело в том, что в левой передне-косой проекции изображение легочной артерии накладывается на скинтиграммы левого предсердия и дуги аорты. Следовательно, первые порции РФП, покинувшие а. pulmonalis и уже прошедшие по сосудам МКК, повторно регистрируются в зоне интереса ЛА раньше, чем произойдет полупорожнение последней. В связи с этим, корректное определение $T_{1/2AP}$ не всегда бывает возможным.

Отношение легочного кровотока к системному (Q_p/Q_s) достоверно коррелировало лишь с показателем внутрисердечного сброса крови (C_2/C_1). Этот факт вполне объясним с точки зрения того, что давление в легочных сосудах практически не зависит от размеров септального дефекта и/или уровня сброса крови [1, 2, 6].

Таблица 2

Значение показателей РАПГ в контрольной группе и у пациентов I и II групп до и после коррекции врожденного порока сердца ($M \pm Sd$)

Показатель	Контроль	I группа до	I группа после	I до и I после Wilcoxon – test	I после и контроль U-test	II группа до	II группа после	II до и II после Wilcoxon – test	II после и контроль U-test
T_{PUL}	5,68±1,19	4,91±1,42	5,43±1,02	$P=0,0086$	$p=0,7974$	5,83±2,77	6,32±2,08	$p=0,046^*$	$p=0,4835$
T_{AM}	2,91±0,68	2,41±0,75	3,05±0,66	$P=0,0017$	$p=0,3147$	3,36±1,65	3,42±0,84	$p=0,0179^*$	$p=0,1127$
T_{VM}	2,76±0,76	2,49±0,84	2,38±0,50	$P=0,9256$	$p=0,1639$	2,47±1,42	2,89±1,34	$p=0,1762$	$p=0,9718$
$T_{1/2RV}$	1,93±0,50	2,27±1,05	2,03±0,76	$P=0,6008$	$p=0,9876$	2,77±1,36	2,06±0,68	$p=0,2048$	$p=0,8601$
$T_{1/2AP}$	3,00±1,05	2,88±0,88	2,46±0,71	$P=0,1337$	$p=0,3861$	3,68±2,04	2,61±1,14	$p=0,1762$	$p=0,3237$
C_2/C_1	0,38±0,08	0,52±0,13	0,37±0,09	$P=0,0033$	$p=0,9137$	0,63±0,12	0,40±0,16	$p=0,0179$	$p=0,9157$

Таблица 3

Влияние устранения патологического сброса крови на концентрацию стабильных метаболитов оксида азота в покое и на фоне применения эналаприла у пациентов I и II групп ($M \pm Sd$)

	I группа до устранения порока	I группа после устранения порока	Wilcoxon-test	II группа до устранения порока	II группа после устранения порока	Wilcoxon-test
Нитрит-анионы (ммоль/л)	2,40±1,29	3,56±3,05	p=0,231	3,56±3,55	5,04±2,46	p=0,236
Нитрат-анионы (ммоль/л)	6,10±3,18	4,73±2,23	p=0,120	9,41±7,07	4,67±2,70	p=0,128
Сумма (ммоль/л)	8,54±2,80	7,99±2,15	p=0,286	12,98±9,53	9,72±3,36	p=0,865

У пациентов II группы уже в покое имело место замедление пассажа радиоактивного болюса по сосудам МКК, на что указывали более высокие, по сравнению как с контролем (статистически незначимо), так и с больными I группы (достоверно) показатели артериального времени. Это снижение скорости легочного кровотока является, по нашему мнению, результатом спазма артериол МКК.

Кроме того, показатель $T_{1/2RV}$ у пациентов II группы достоверно превышал контрольные значения, что указывает на снижение фракции выброса правого желудочка. Это обусловлено высоким давлением в системе легочной артерии. Подтверждает наше предположение и то, что у таких пациентов рентгенологически определялось увеличение 2-й дуги по левому контуру сердца, «обрубленность» основных легочных стволов, а по данным ЭхоКГ — выраженная регургитация на трехстворчатом клапане в сочетании с увеличением полости правого желудочка и диаметра ствола ЛА. Показатель C_2/C_1 был достоверно больше как по сравнению с контрольной, так и с I-й группами.

Резюмируя данный раздел работы, необходимо подчеркнуть, что показатели РАПГ имеют довольно тесную взаимосвязь с показателями легочной гемодинамики, определяемыми при помощи доплер-эхокардиографии. Все это позволяет использовать радионуклидный метод исследования для объективной оценки микроциркуляции МКК.

Хирургическая коррекция ВПС в I группе больных приводила к достоверному увеличению времени транзита радиоактивного болюса по сосудам МКК и уменьшению показателя C_2/C_1 по отношению к дооперационным значениям (табл. 2). Увеличение легочного и артериального модалного времен указывает на замедление кровотока по артериолам МКК. Такой гемодинамический эффект объясняется, с нашей точки зрения, нормализацией функции правого желудочка, а уменьшение показателя C_2/C_1 явно обусловлено устранением патологического шунтирования крови. В целом, можно сказать, что после устранения сердечного порока у этих пациентов происходила нормализация легочного кровообращения, поскольку исчезали достоверные отличия показателей РАПГ от аналогичных значений контрольной группы.

Коррекция порока у пациентов II группы приводила лишь к достоверному снижению показателя C_2/C_1 . Значимых изменений легочного и артериального модалного времен не определялось. У данных больных давление в легочной артерии, по данным ЭхоКГ, оставалось повышенным. Это может быть связано как с выраженным ангиоспазмом, так и с уже развившимися патоморфологическими изменениями сосудистой стенки.

Для определения вазодилатационного резерва сосудов МКК у всех больных в предоперационном периоде выполняли фармакологическое тестирование с вазодилататорами.

Оказалось, что у пациентов с нормальным давлением в легочной артерии применение нифедипина и нитроглицерина приводило к нормализации скоростных показателей малого круга, а у пациентов с легочной гипертензией улучшения большинства показателей РАПГ не происходило.

На основании этого можно сделать вывод, что более высокая, по сравнению с контролем, скорость прохождения радионуклидного болюса по сосудам легких и нормализация показателей РАПГ в ответ на использование вазодилататоров характерны для благоприятного прогноза течения послеоперационного периода. В то же время, замедленная, по сравнению с контролем, скорость прохождения радионуклидного болюса по сосудам легких и отсутствие изменений РАПГ в ответ на использование вазодилататоров говорит в пользу неблагоприятного прогноза.

Правомерность сделанной нами прогностической оценки подтверждается тем, что у пациентов I-й группы уже на ранних сроках после коррекции порока происходила нормализация давления в правом желудочке ($29,06 \pm 8,87$ мм рт.ст), тогда как во II-й (неблагоприятной) группе давление в ПЖ не нормализовалось ($35,28 \pm 20,67$ мм рт.ст.).

Продукция оксида азота

В целом по выборке была выявлена достоверная положительная корреляция уровня нитрат-анионов с давлением в легочной артерии ($r=0,66$; $p=0,0005$).

У пациентов I-й группы в состоянии функционального покоя мы отмечали недостоверно более высокую, по сравнению с детьми контрольной группы,

концентрацию нитрит-анионов в плазме крови. Уровень нитрат-анионов и суммарная продукция оксида азота в I-й группе были достоверно ниже, чем в контроле.

У больных II-й группы, по сравнению со здоровыми детьми, в состоянии покоя наблюдались достоверно более высокие значения нитрит-анионов в плазме крови. Концентрация нитрат-анионов и суммарный уровень NO также превышали аналогичные значения контрольной группы, однако эти различия носили характер тенденции. При сравнении базального уровня стабильных метаболитов оксида азота между пациентами I и II групп мы обнаружили, что у детей с давлением в ЛА > 30 мм рт.ст. уровень нитрит-анионов, нитрат-анионов и суммарная продукция оксида азота достоверно превышали значения, зафиксированные у детей I группы.

Более высокий уровень нитрит-анионов у пациентов I-й группы, по сравнению с контрольными значениями, объясняются, на наш взгляд, следующим. Известно, что, наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — фермента, синтезирующего NO из L-аргинина, является изменение концентрации кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещение крови по отношению к эндотелиальным клеткам [12, 3]. В связи с этим, можно предположить, что повышенное поступление крови в МКК, имеющее место при ВПС, приводит к увеличению активности этой изоформы фермента, что реализуется увеличением плазменной концентрации нитрит-анионов. При этом остается не совсем понятным, почему уровень нитрат-анионов и суммарная продукция оксида азота в I-й группе пациентов меньше, по сравнению с контролем. Возможно, это связано с уменьшением окислительной способности крови, имеющей место в условиях гипоксии. Так, в литературе имеются данные об отрицательном влиянии хронической гипоксии на обусловленную NO релаксацию легочных сосудов. Кроме того, известно, что хроническая гипоксия может способствовать вазоконстрикции в ответ на воздействие эндотелина, вазопрессина, а также неадекватному сосудистому ответу на ацетилхолин и субстанцию Р, освобождение которых из холинергических или сенсорных нервных окончаний в условиях нормоксии вызывает вазодилатацию [7,21].

Повышенный уровень концентрации стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови пациентов с ЛГ, по сравнению как с контрольной, так и с I-й группами обследуемых, мы склонны объяснять активацией содержащейся в альвеолярных макрофагах индуцибельной формы NO-синтазы (iNOS), которая, как известно, увеличивает свою активность при ряде патологических состояний [3], в том числе — и при уве-

личении объема легочного кровотока [11,22]. Предполагать вклад eNOS в повышение концентрации оксида азота под влиянием увеличенного напряжения сдвига не приходится. Поскольку, во-первых, eNOS и iNOS находятся в антагонистических отношениях, а во-вторых, проведенные недавно экспериментальные исследования показали, что активность eNOS не зависит от степени легочной гипертензии [10]. Кроме того, в исследовании Ferreiro, в котором проводилось сопоставление концентрации eNOS и iNOS у больных ВПС «цианотичного» и «ацианотичного» типов было показано, что у пациентов с пороками «синего» типа уровень eNOS был менее, а уровень iNOS — более высоким, по сравнению с детьми, имеющими порок «бледного» типа. Такие различия авторы объясняли разной степенью гипоксии этих групп пациентов [13]. В связи с этим, можно предположить, что увеличение толщины мышечного слоя легочных сосудов, а также реверсия сброса при высокой легочной гипертензии приводит к формированию циркуляторной гипоксии, влекущей за собой повышение уровня оксида азота в плазме крови за счет активации именно iNOS.

В нашем исследовании не было выявлено зависимости концентрации стабильных метаболитов оксида азота от уровня Qp/Qs. Кроме того, данный показатель не был достоверно взаимосвязан ни с давлением в правом желудочке, ни с давлением в легочной артерии. В этом аспекте полученные нами данные согласуются с результатами работы Gorenflo et al. [15]. Отсутствие такой зависимости объясняется тем, что уровень давления в легочной артерии определяется не столько размером внутрисердечного дефекта и объемом шунтируемой крови, сколько степенью выраженности ангиоспазма и скоростью прогрессирования анатомических изменений легочных микрососудов.

После устранения патологического шунтирования крови мы, по сравнению с дооперационными данными, отмечали достоверное уменьшение концентрации нитрат-анионов в крови больных как I-й (с $6,10 \pm 3,18$ до $4,73 \pm 2,23$; $p=0,120$), так и II-й (с $9,41 \pm 7,07$ до $4,67 \pm 2,70$; $p=0,128$) групп (табл. 3). Уровень нитрит-анионов при этом несколько увеличился (I группа — с $2,40 \pm 1,29$ до $3,56 \pm 3,05$; $p=0,231$), (II группа — с $3,56 \pm 3,55$ до $5,04 \pm 2,46$; $p=0,236$). Уменьшение концентрации нитрат-анионов в плазме крови мы связываем с уменьшением активности iNOS после устранения патологического сброса крови. Таким образом, можно сказать, что именно уровень нитрат-анионов, продемонстрировавший тесную взаимосвязь с давлением в легочной артерии и снизившийся после коррекции порока, является наиболее информативным маркером нарушения эндотелиальной функции при ЛГ.

На основании этого мы предположили, что применение в предоперационном периоде препаратов, улучшающих функцию эндотелия, теоретически должно приводить к уменьшению содержания нитрат-анионов в плазме крови. В качестве такого препарата мы выбрали эналаприл. Обоснованием проведения острой фармакологической пробы с данным лекарственным агентом послужили для нас представления о том, что ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) участвует в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВПС, так как по своим биохимическим свойствам АПФ идентичен кининазе II, которая инактивирует брадикинин. Следовательно, повышенное содержание АПФ может привести к уменьшению брадикинин-зависимого эндотелиального синтеза NO [19], простаглицина [1] и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [18] в эндотелии легочных сосудов. В то же время, в исследовании Horing et al. было показано, что применение ингибиторов АПФ приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации по брадикинин-опосредованному механизму [16]. В нашей работе применение эналаприла в группе детей без легочной гипертензии приводило к уменьшению концентрации нитрат-анионов в плазме крови у 24% пациентов, что говорит о нормаль-

ной эндотелий-зависимой дилатации легочных сосудов. У 83% детей с легочной гипертензией в процессе тестирования с эналаприлом наблюдалась преимущественная тенденция к увеличению (или отсутствию реакции) уровня нитрат-анионов, что можно трактовать как признак эндотелиальной дисфункции легочных сосудов.

Выводы

1. Радионуклидная ангиопульмонография в сочетании с острыми фармакологическими тестами (нифедипин и/или эналаприл) позволяет адекватно оценивать состояние вазомоторных резервов малого круга кровообращения у больных, страдающих врожденными пороками сердца с артерио-венозным сбросом крови.

2. Увеличение скоростных показателей радионуклидной ангиопульмонографии в ходе проведения фармакологических тестов с вазодилататорами у детей с легочной гипертензией указывает на сохраненный резерв сосудов малого круга кровообращения и служит благоприятным прогностическим признаком.

3. Уменьшение концентрации нитрат-анионов в плазме крови на фоне действия эналаприла указывает на сохраненную эндотелий-зависимую дилатацию легочных сосудов.

Литература

1. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1990. — 352 с.
2. Бураковский В.И. и др. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство/В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия и др. — М.: Медицина, 1989—752 с.
3. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии// Кардиология №11, 2002 с.73-84.
4. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога// Российский кардиологический журнал №5(25)/2000.
5. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. 1997. №10. с. 25-29.
6. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей.—СПб.:«Невский Диалект», 2002.—331 с.
7. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельпер Б.И. Роль оксида азота в регуляции легочных функций (Обзор) //Тер. архив. — 1997. №3. — С.68-73.
8. Сиваченко Т.П., Белоус А.К., Зозуля А.А. Радиокardiография. К.: Здоров'я, 1984. — 144 с.
9. Barrow S.E., Dollery C.T., Heavey D.J., et. al. Effect of vasoactive peptides on prostacyclin synthesis in man// Br. J. Pharmacol. 1986;87:243—247.
10. Black S.M., Bekker J.M., McMullan A.N., et. al. Alterations in Nitric Oxide Production in 8-Week-Old Lambs with Increased Pulmonary Blood Flow//Pediatr. Res. Vol. 52, No. 2, 2002.
11. Black S.M., Fineman J.R., Johengen M., et. al. Increased pulmonary blood flow alters the molecular regulation of vascular reactivity in the lamb//Pediatr. Res. 1996;39:23A.
12. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium//Clin. Chem. 1998;44:1809.1819.
13. Ferreiro C.R., Chagas A.C.P., Carvalho M.H.C., et. al. Influence of Hypoxia on Nitric Oxide Synthase Activity and Gene Expression in Children With Congenital Heart Disease A Novel Pathophysiological Adaptive Mechanism //Circulation. 2001;103:2272-2276.
14. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine//Nature 1980; 288: 373-6
15. Gorenflo M., Zheng C., Poge A., et. al. Metabolites of the L-arginine-NO pathway in patients with left-to-right shunt //Clin. Lab. 2001;47(9-10):441-7.
16. Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans//Circulation. 1997;95:1115—1118.
17. Kotake F., Kobayashi J., Sonoda M., et. al. Nitric oxide-related compounds in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension// Pediatrics. International 2000 Jun;42(3):249-54.
18. Mombouli J.V., Illiano S., Nagao T., et. al. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin-I converting enzyme inhibitors in canine coronary arteries involve both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors//Circ. Res. 1992;71:137—144.
19. O'Kane K.P.J., Webb D.J., Collier J.G., et. al. Local L-N-monomethyl-arginine attenuates the vasodilator action of bradykinin in the human forearm//Br. J. Clin. Pharmacol. 1994;38:311—315.
20. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor//Nature. 1987;327:524-526.
21. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome (see comments) // N.Engl. J. Med.-1993.-Vol.328, №6.-P.431-432.
22. Takaya J., Teraguchi M., Nogi S., et. al. Relation between plasma nitrate and mean pulmonary arterial pressure in ventricular septal defect//Arch. Dis. Child. 1998;79:498—501.

Abstract

Radionuclide assessment of pulmonary hemodynamics was performed in 45 children with congenital heart valve pathology and increased pulmonary blood flow. Radionuclide angiopulmonography was performed at rest and during acute pharmacological tests, before and after valve surgery. Basal and enalapril-stimulated plasma concentrations of stable NO metabolites (nitrite and nitrate anions) were measured. Radionuclide bolus speed dynamics after vasodilator (nifedipine, enalapril) administration demonstrated pulmonary circulation reserve. Plasma levels of NO metabolites were used in erectile dysfunction verification.

Keywords: Radionuclide methods, pulmonary circulation, congenital heart valve disease, stable NO metabolites.

Поступила 7/08-2005

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ, СЫВОРОТОЧНОГО НЕОПТЕРИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шебанкова В.Н.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва.

Резюме

Проведена оценка изменений некоторых параметров клеточного иммунитета (интерлейкинов 1- 6- 10-го типа, фактора некроза опухоли, а также сывороточного неоптерина), С-реактивного белка; определения наличия в крови вирусных агентов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидия пульмонии) с помощью реакции ПЦР, иммуноглобулинов «М» и «G» у 46 пациентов с острым «Q»-инфарктом миокарда. Выявлены признаки дисбаланса клеточного звена иммунитета в виде выраженной активации провоспалительных факторов — интерлейкина 6-го типа, фактора некроза опухоли, сывороточного неоптерина. У большинства пациентов обнаружены признаки персистирующей вирусной инфекции — преимущественно, вируса простого герпеса. Выявленный иммунный дисбаланс не имел связи с миокардиальным повреждением, более выражен был у пациентов с осложненным течением заболевания (рецидивирующая стенокардия, застойная сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма).

Ключевые слова: ИБС, инфаркт миокарда, вирусная инфекция, клеточный иммунитет, интерлейкины, сывороточный неоптерин, иммуноглобулины.

Современная фармакопея располагает большим арсеналом средств для лечения инфаркта миокарда (ИМ). Однако неуклонное прогрессирование заболевания в ряде случаев, достаточно высокий уровень смертности, утрата трудоспособности позволяют предполагать, что важнейшие патогенетические механизмы болезни сохраняют активность и слабо изменяются на фоне проводимого лечения. Возможно, к таким «неизменяемым механизмам» относятся иммунная активация и воспаление [1,4,5]. Среди инфекционных агентов у больных ИБС чаще всего встречаются ДНК-содержащие вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус), хламидии [2]. В последние годы большое количество научных работ посвящено оценке клеточного иммунитета у больных ИБС и, в частности, роли цитокинов и сывороточного неоптерина, С-реактивного белка (С-РБ) [3,5,7,8, 9,12]. К сожалению, собственных отечественных наблюдений практически нет, а результаты зарубежных авторов зачастую противоречивы.

Цитокины - группа мощных плейотропных эндогенных пептидов с низкой молекулярной массой, продуцируемых клетками тканей в ответ на разнообразные стимулы [7]. Одни группы цитокинов ухудшают течение заболевания, являясь провоспалительными, другие уменьшают воспаление и стимулируют выздоровление. Известно более ста цитокинов, но, по данным литературы, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний наибольшее значение имеют IL-1, 6,10, фактор некроза опухоли (ФНО), при этом среди них только IL-10 обладает противовоспалительным

действием [5,8,9]. Неоптерин (NEOP) относится к птеридинам, производным гуанозинтрифосфата. Метаболиты неоптерина являются антиоксидантами, усиливают апоптоз клеток, а сам NEOP играет определенную роль в цитотоксическом действии активированных макрофагов. Его концентрация отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов [4,10,12]. С-РБ является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов и представляет собой весьма чувствительный, но не специфичный острофазовый реактант, продуцируемый в ответ на большинство форм тканевого повреждения, инфекцию и воспаление [1]. Выработка С-РБ регулируется цитокинами [11]. Есть предположения о неблагоприятном течении заболевания при повышенном содержании данных маркеров иммунного воспаления [5,9,10,11,12].

Целью настоящего исследования послужила оценка вышеуказанных параметров иммунного воспаления у больных с острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы

Обследовано 46 пациентов (39 мужчин и 7 женщин) с «Q»- инфарктом миокарда (ИМ), из них 29 было с преимущественным поражением передней стенки левого желудочка, 12 — задней, 5- боковой. Диагноз ИМ верифицирован лабораторными тестами, данными ЭхоКГ, динамикой ЭКГ. У 12 (26%) па-

циентов выполнялась системная тромболитическая терапия стрептокиназой с реперфузионным синдромом. Течение заболевания осложнялось: у 8 (17%) пациентов ранней постинфарктной стенокардией, у 19 (52%) — острой левожелудочковой недостаточностью, у 9 (19%) — пароксизмальными нарушениями сердечного ритма. Все пациенты получили стандартную терапию антикоагулянтами и дезагрегантами, при отсутствии противопоказаний назначались бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, салуретики. Забор крови в данной группе больных проводился в разные сроки от момента развития ИМ (от 2-го до 10-го дня).

Средний возраст больных составил 62 года. В анамнезе у 37 (80%) больных диагностировалась артериальная гипертензия, у 31 (67%) — постинфарктный кардиосклероз; 11 (23,9%) имели гиперхолестеринемию и дислипидемию, 9 (19%) страдали сахарным диабетом, 33 (71%) были курильщиками с длительным стажем.

Пациенты были разделены на две группы: первая (36 пациентов) с осложненным течением заболевания, вторая (10 пациентов) — без осложнений. В группах имело место количественное различие больных, но по возрасту и сопутствующим заболеваниям они были сопоставимы.

Критерием рандомизации являлось отсутствие клинико-лабораторных признаков какого-либо бактериального воспалительного процесса.

Исследовались следующие лабораторные показатели крови:

- наличие вирусной агрессии (вирус простого герпеса 1,2-го типа (ВПГ 1-2); цитомегаловирус (ЦМВ) и хламидийного пула (в т.ч., *Chlamidia Pneumoniae*) с помощью метода ДНК-диагностики — полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови у 10 пациентов, и у 46 — в лимфоцитах;
- антитела к иммуноглобулинам класса «G и M» (АТ Ig «G и M»), к вирусу простого герпеса 1,2-го типа, цитомегаловирусу и хламидийного пула (в т.ч., *Chlamidia Pneumoniae* — СР) методом радиальной иммунодиффузии по Манчини;
- маркеры активации клеточного иммунитета — неоптерин сыворотки крови, интерлейкины (IL-1b, IL-6, IL-10), а также фактор некроза опухоли — альфа (ФНО-α) методом ИФА (реактивы фирмы «Биасорз»-США);
- С-реактивный белок (С-РБ) полуколичественным методом иммунопреципитации в капилляре;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Результаты исследования

У всех пациентов реакции ПЦР в сыворотке крови с вышеуказанными вирусами и хламидиями оказались отрицательными.

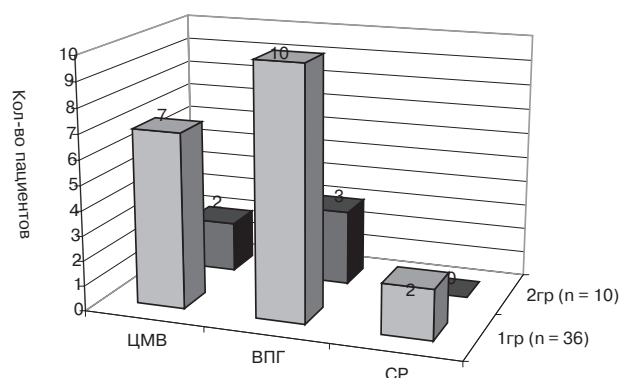


Рис. 1. Результаты исследования ПЦР в лимфоцитах.

На рис. 1 представлена оценка ПЦР в лимфоцитах.

В первой группе реакции были положительными: у 7 пациентов к ЦМВ, у 10 — к ВПГ 1-2 и у 2-х пациентов к СР; во второй группе: у 2-х пациентов — к ЦМВ, у 3-х — к ВПГ, к СР — все отрицательными. Таким образом, среди вирусов превалировал ВПГ.

При исследовании АТ к Ig «M» реакции у всех пациентов были отрицательными.

При исследовании АТ к Ig «G» в 1-й группе положительный результат к ЦМВ был выявлен у 5-ти пациентов, у 12 — к ВПГ 1-2, и только у 1 — к СР.

Во 2-й группе: АТ Ig «G» на ЦМВ — у 3 пациентов, у 2-х к ВПГ 1-2, к СР — все отрицательные (табл. 1).

Как видно из таблицы, АТ к ВПГ превалировали у пациентов первой группы, а среди пациентов второй группы чаще встречался АТ к ЦМВ.

При оценке параметров клеточного иммунитета в обеих группах больных выявлено достоверное повышение уровня IL-6, НЕОР, ФНО-α; IL-10 оказался в пределах нормы (табл. 2.).

Однако в первой группе пациентов эти изменения были более выраженными, отмечалась тенденция к повышению IL-1 b (рис.2).

Ни в одной из групп пациентов не было обнаружено корреляции между изменениями параметров клеточного иммунитета и повышением активности кардиоферментов.

Уровень СОЭ у всех пациентов был в пределах нормы.

Таблица 1

Сравнительная оценка некоторых Ig у больных с осложненным и неосложненным течением ИМ

Параметр	I группа (n)	II группа (n)
АТ Ig «G» к ЦМВ	5	3
АТ Ig «G» к ВПГ 1-2	12	2
АТ Ig «G» к СР	1	0

Таблица 2

Сравнительная характеристика некоторых цитокинов у больных с осложненным течением ИМ

Цитокин	Полученные значения	Норма
IL-1b	6,3±1,4	0 – 5 мг/л
IL-6	67, 1±5,6*	0 – 5 мг/л
IL-10	4,2± 2,1	0- 7 pl/ml
ФНО-а	15, 3±4,2	0 -8,1 мг/л
Неоптерин	28, 5 ±3,1*	< 10 nmol/L

Примечание: * - признак достоверен ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

У больных ИМ выявляются признаки напряженности вышеуказанных параметров клеточного иммунитета, которые не имеют связи с миокардиальным повреждением (отсутствует корреляция с выбросом кардиоспецифических ферментов). Значимыми показателями являлись IL-6, ФНО- α , NEOP. В отличие от зарубежных авторов, нами не было обнаружено изменений IL-10, выполняющего противовоспалительную функцию.

Возможно, что данные изменения обусловлены хронической персистирующей вирусной инфекцией, преимущественно ВПГ, ЦМВ. Причем, вирус герпеса чаще встречался у пациентов с осложненным течением заболевания. Тем не менее, в нашем исследовании достоверной роли указанных вирусов при ИМ не установлено, что может быть обусловлено малой выборкой больных и не исключает влияние других, неизвестных пока, кардиотропных вирусов. Существенным моментом является то, что не было выявлено признаков генерализации (ПЦР в крови были отрицательными) и остроты инфекционного процесса (уровень АТ к Ig “М” был также отрицательным).

В группе пациентов с осложненным течением заболевания (рецидивирующая стенокардия, левожелудочковая недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма) определяются более выраженные изменения напряженности клеточного звена иммунитета в виде активации провоспалительных факторов: IL-6, IL -1, ФНО, NEOP. Из них достоверно повышены IL -6 (10 норм), NEOP (2

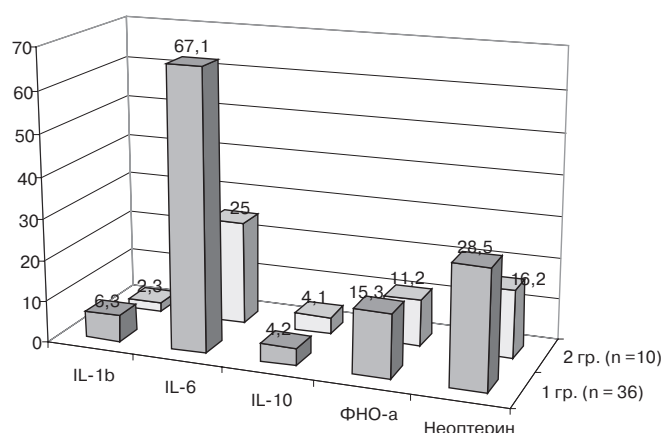


Рис. 2. Оценка уровня цитокинов у больных с ИМ.

нормы). Изменения активности противовоспалительного IL-10 не отмечено, что может быть обусловлено подавлением его хронической вирусной инфекцией.

В нашем исследовании мы не выявили достоверного изменения уровня С-РБ, что расходится с другими публикациями и может объясняться низкой чувствительностью используемой методики для данной группы пациентов.

Выводы

1. У больных ИМ выявляются признаки дисбаланса клеточного звена иммунитета, который выражается в активации провоспалительных цитокинов, возможно, вследствие хронической персистирующей вирусной инфекции.

2. Указанный дисбаланс не имеет связи с миокардиальным повреждением, более выражен у пациентов с осложненным течением заболевания (рецидивирующая стенокардия, застойная сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма).

3. Возможно, что оценка активности некоторых цитокинов (IL -6) и сывороточного неоптерина является независимым предиктором госпитальных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Богова О.Т., Чукаева И.И.. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз// Российский кардиологический журнал, 2003, №4 (42) С. 95-97.
2. Джеффри Т. Кьювин, Кейри Д. Киммельстил. Инфекционные причины атеросклероза//Международный медицинский журнал -1999, №11-12. С. 605-610.
3. Ле Рой Е. Раббани. Острые коронарные синдромы не только некроз миоцитов//Международный медицинский журнал - 2002, №10, С. 25-27.
4. Олефиренко А.Т., Орлова О.В. Клиническая иммунология сывороточного неоптерина//Лабораторная медицина, 2001, №4, С. 55-58.
5. Павликова Е. П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца//Кардиология-2003, 8,. С. 68-70.
6. Balbay Y, Tikiz H, Baptiste RJ et al. Circulation interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, soluble ICAM-1 in patient with chronic stable angina and myocardial infarction//Angiology -2001 Feb; 52(2): 109-14.
7. Biasucci L. M., Vitelli A, Liuzzo G. et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of inhospital coronary events//Circulation. 1999; 99; 2079-2084.
8. Biasucci LM, Liuzzo G, Sperti G, Maseri A. Inflammation and acute coronary syndromes//Herz 2000, Mar; 25 (2): 108-12.
9. Biasucci LM, Santamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes//Minerva Cardioangiol 2002 Oct; 50 (5) : 475 — 86.
10. Garrcia-Moll X, Cocco F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patient with unstable angina//J. Am. Coll. Cardiol. 2000, Mar 15; 35 (4), C-956-22.
11. Suzuci M, Inaba S, Nagai T, Tatsuno H, Kazatani Y. Relation of C-reactive protein and interleukin-6 to culprit coronary artery plaque size in patients with acute myocardial infarction//Am. J. Cardiol. 2003 Feb 1; 91 (3): 331-3.
12. Meuller T.F., Trosch E.H., Greussner R.W. et al. Pancreas-specific protein, serum amyloid A and neopterin (NEOP) in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation//Transp. Int. -1997.-10.-185-191.

Abstract

In 46 patients with acute Q-wave myocardial infarction (MI), some parameters of cell immunity (interleukins (IL) 1, 6, 10, tumor necrosis factor (TNF) alpha, serum neopterin); C-reactive protein level; virus agents (Herpes simplex, Cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae) - PCR reaction; IgM and IgG levels were assessed. Cell immune dysbalance — pro-inflammatory factor activation (IL 6, FNO, serum neopterin) - was observed. Most patients had persistent virus infection — mostly, by Herpes simplex. This immune dysbalance, unrelated to myocardial damage, was more severe in complicated MI clinical course (recurrent angina, congestive heart failure, paroxysmal arrhythmias).

Keywords: Coronary heart disease, viral infection, cell immunity, interleukins, serum neopterin, immunoglobulins.

Поступила 13/05-2005

СОСТОЯНИЕ МИОКАРДИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, И ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЕГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Иванов А.П., Эльгардт И.А., Леонтьев В.А.

Тверская медицинская академия, Тверской кардиологический диспансер

Резюме

С целью определения наиболее информативных характеристик состояния миокардиального резерва (МР) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), сопоставлены клинические проявления сердечной недостаточности (СН), состояние систолической, диастолической функций миокарда и показателей ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). При обследовании 220 больных ИМ показано, что низкая фракция выброса ЛЖ надежно определяет только высокий функциональный класс (ФК) СН. Наличие диастолической дисфункции (ДДФ) миокарда в равной мере характерно для любых ФК СН, а рестриктивный тип кровенаполнения чаще ассоциируется с III-IV ФК СН. Наличие концентрической гипертрофии ЛЖ, так же, как и ДДФ, имелось при всех ФК СН, а частота выявления эксцентрического ремоделирования достоверно повышалась с 5,1% при I ФК до 98,7% при IV ФК СН, что характеризует данный процесс как наиболее характерный для осуществления градации снижения МР у больных ИМ.

В работе приводится новая градация снижения МР и обсуждаются корреляционные зависимости ФК СН, ДДФ, сократимости миокарда и характера его ремоделирования.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, систолическая функция, диастолическая функция, ремоделирование миокарда, миокардиальный резерв.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе все чаще встречается термин “миокардиальный резерв” (МР), сущность которого окончательно не определена. Чаще предлагается оценивать МР с позиции клинической выраженности симптомов сердечной недостаточности (СН) [3]. Из инструментальных характеристик во внимание принимается прежде всего фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [9]. Напротив, существует мнение о большей значимости в этом плане систоло-диастолических взаимоотношений [2], либо характера ремоделирования ЛЖ [1]. Учитывая такой разброс мнений исследователей, концепция МР у больных с сердечно-сосудистой патологией в целом и у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в частности, требует всестороннего обсуждения.

Материал и методы

Обследовано 220 больных, преимущественно мужчин (185; 84,1%) в возрасте 39-64 года (в среднем — $52,1 \pm 13,6$ лет), находившихся на амбулаторном этапе реабилитации после перенесенного 1,5-2 месяца назад крупноочагового ИМ. Диагноз ИМ ставился врачами специализированных кардиологических стационаров по общепринятым рекомендациям и в дальнейшем не пересматривался. Степень (функциональный класс — ФК) СН оценивали согласно критериям NYHA [2] по результатам анкетирования больных, касающегося аспекта самооценки переносимости физических нагрузок, и сопоставляли с ФВ ЛЖ, определяемой общепринятым ЭхоКГ способом [9]. Параллельно изучались

показатели внутрисердечной гемодинамики и характер ремоделирования ЛЖ по данным ЭхоКГ [10]. На основании доплеровского анализа трансмитрального кровотока судили о наличии диастолической дисфункции (ДДФ), выделяя рестриктивные и нерестриктивные изменения кровенаполнения ЛЖ [5].

Все полученные в исследовании результаты занесли в электронную таблицу Excel 7.0 и рассчитывались с помощью прикладного для Windows пакета статистических программ с анализом достоверности расхождения средних значений показателей по критерию t Стьюдента с использованием способа оценки множественной корреляции по критерию r Пирсона с последующим построением матрицы корреляционных зависимостей.

Результаты и обсуждение

Согласно клиническим данным, руководствуясь критериями NYHA [2], разграничения ФК СН в группе больных, перенесших ИМ, были таковы: I ФК имелся у 87 (39,5%) обследованных, II ФК — у 78 (35,4%) пациентов, III ФК — у 45 (20,4%), а у 10 (4,7%) больных, перенесших ИМ, клинически отмечался IV ФК СН.

В свою очередь, оценка ФВ ЛЖ у больных в постинфарктном периоде показала, что у большинства пациентов ее уровень составлял 51-69% ($91; 41,4\%$), а у 83 (37,7%) обследованных ФВ достигала или превышала 70%. В то же время, снижение ФВ до 31-50% отмечено у 34 (15,4%) пациентов, а у 12 (5,5%) больных, перенесших ИМ, ФВ была ниже 30%. Следовательно, исходя из уровня ФВ и, соответственно выявленной

Таблица 1

Диастолическая функция левого желудочка у больных с различным функциональным классом сердечной недостаточности, перенесших ИМ, при их поступлении на амбулаторный этап реабилитации (абс/%)

Состояние диастолической функции ЛЖ	ФК СН				Всего (n=220)
	I (n=87)	II (n=78)	III (n=45)	IV (n=10)	
ДДФ отсутствует	7/8,1*	21/26,9*	3/6,7**	-	31/14,1
Наличие ДДФ	80/91,9*	57/73,1*	42/93,3	10/100,0	189/85,9
В т.ч., ДДФ с рестриктивным наполнением	1/1,3**	9/15,8*	25/59,5**	9/90,0***	44/23,3
В т.ч., ДДФ с нерестриктивным наполнением	79/98,7*	48/84,2	17/40,5**	1/10,0**	145/76,7

Примечание: звездочками отмечена достоверность различий состояния диастолической функции в сравнении со средними (группа "всего") в каждой градации (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$).

дисфункции ЛЖ, логично предположить, что у 37,7% больных, перенесших ИМ должен иметься I ФК СН, у 41,4% – II ФК, у 15,4% – III ФК, а у 5,5% – IV ФК СН. Однако проведение корреляционного анализа выявило существенную положительную зависимость ФВ и ФК СН, определяемого клинически, только у пациентов, имевших III-IV ФК СН (г соответственно 0,64 и 0,71; оба $p < 0,01$) и недостаточную среди лиц с I-II ФК СН (г соответственно 0,47 и 0,51; оба $p > 0,05$). Создается впечатление, что с помощью показателя ФВ достаточно надежно при его снижении можно выделить больных только с высоким ФК СН и данный показатель в большей мере характеризует выраженность систолической дисфункции ЛЖ.

Подобные сомнения в надежности данного показателя высказывались и ранее. В частности было отмечено, что ФВ ЛЖ не совсем четко соответствует ФК СН и не определяет выраженность дисфункции ЛЖ [7]. Кроме того, указанные авторы довольно часто обнаруживали у бессимптомных больных, перенесших ИМ, ФВ менее 30%. В другой работе [8] нормальная ФВ обнаруживалась у 14,5-49,5% пациентов с постинфарктным кардиосклерозом с клиникой СН. Следовательно, не только сама ФВ, но и систолическая дисфункция ЛЖ, вряд ли может служить достаточно надежным маркером уровня миокардиального резерва.

Проведенный анализ состояния диастолической функции у больных, перенесших ИМ, показал, что признаки ДДФ по характеру трансмитрального кровотока при ЭхоКГ определялись у 188 (85,4%) обследованных. Одновременно у 44 из них (23,4%) изменения носили рестриктивный характер. Сопоставление клинически определенного ФК СН и наличие ДДФ представлено в табл 1.

Как следует из приведенных данных, по мере нарастания ФК СН имеется только тенденция к увеличению числа больных с ДДФ. В то же время, рестриктивный тип кровенаполнения, как и следовало ожидать, преобладал у больных с III-IV ФК СН. Однако он определялся и при менее выраженной клинической симптоматике заболевания. Необходимо подчеркнуть,

что достоверная прямая корреляционная зависимость наличия ДДФ и ФК СН выявлена только у больных с IV ФК СН ($r=0,51$; $p < 0,01$). Отмеченные особенности, на наш взгляд, существенно ограничивают значимость оценки периода диастолы в определении уровня снижения миокардиального резерва.

Наряду с систоло – диастолическими показателями, у больных, перенесших ИМ, существенные изменения претерпевала и геометрия ЛЖ. При этом, по данным ЭхоКГ, нормальные размеры ЛЖ определялись относительно редко (у 26; 11,8%). Чаще имела место концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) – у 83 (27,7%) обследованных, либо эксцентрический вариант ремоделирования ЛЖ (у 111; 50,5%). Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от уровня ФВ ЛЖ и факта наличия/отсутствия ДДФ, процессы ремоделирования миокарда оказались более тесно связаны с клинически определенной тяжестью СН. Так, доля больных с эксцентрическим вариантом ремоделирования ЛЖ достоверно повышалась, по мере нарастания ФК СН, с 5,1% при I ФК до 98,7% при IV ФК ($r=0,82$; $p < 0,001$). Подобной динамики не выявлено в отношении концентрической ГЛЖ, присутствовавшей с одинаковой частотой (20,4-39,9%) при различных ФК СН ($r = 0,21-0,34$; все $p > 0,05$). Можно согласиться с мнением ряда авторов, отметивших приоритетность дилатации ЛЖ в определении ФК СН [11, 12]. В то же время, нельзя не отметить и имеющиеся противоположные данные о большей значимости, в процессе прогрессирования СН, ГЛЖ [4, 6]. Однако в последнем случае выводы сделаны на основании обследования больных, преимущественно с гипертонической болезнью, что нельзя прямо соотносить с наличием постинфарктного кардиосклероза. В то же время, данный аспект проблемы требует дополнительного уточнения.

Учитывая, что ни один из обсуждаемых способов и получаемых показателей, несомненно влияющих на уровень миокардиального резерва, не способен с большой долей вероятности коррелировать с ФК СН (особенно с его I-II ФК), привлекает внимание проведенный комплексный анализ получаемых при не-

Таблица 1

Корреляционная матрица соотношения степеней снижения миокардиального резерва и ФК СН

Характер миокардиального резерва	ФК СН по NYHA			
	I	II	III	IV
Сохранен	0,71	0,59	0,32	0,17
Снижен умеренно		0,88	0,67	0,51
Снижен значительно			0,89	0,68
Снижен критически				0,96

инвазивном обследовании больных, перенесших ИМ, показателей, касающихся состояния этого вида сердечной деятельности.

Принимая во внимание 3 компонента — уровень снижения ФВ, наличие или отсутствие диастолических нарушений и выраженность процессов ремоделирования миокарда ЛЖ, мы считаем целесообразной следующую клинко-инструментальную градацию состояния миокардиального резерва:

— резерв сохранен — при отсутствии снижения ФВ, сохранной диастолической функции и нормальных размерах ЛЖ;

— резерв умеренно снижен — при уменьшении ФВ или наличии признаков ДДФ или измененных размерах ЛЖ;

— резерв снижен значительно — если уменьшение ФВ или наличие ДДФ сопровождаются ремоделированием (преимущественно эксцентрическим) ЛЖ;

— резерв снижен критически — когда наряду со снижением ФВ и появлением рестриктивных нарушений ДДФ отмечается эксцентрический вариант ремоделирования ЛЖ.

Можно полагать, что подобная градация должна соответствовать I-IV ФК СН по классификации NYHA[2]. Исходя из предложенной концепции,

можно констатировать, что миокардиальный резерв у обследованных нами больных оказался сохраненным у 27 (12,3%), сниженным умеренно — у 106 (48,2%), сниженным значительно — у 78 (35,4%), а в 9 (4,1%) случаях отмечалось критическое его снижение.

Проведенный корреляционный анализ в виде матрицы представлен в табл 2.

Приведенные данные свидетельствуют о достаточной выраженности корреляционных связей предлагаемой градации с ФК СН, которые возрастают по мере утяжеления ее клинических проявлений. Преимущества предлагаемой градации демонстрирует и сопоставление корреляционных зависимостей ФВ, наличия рестриктивного типа нарушения кровенаполнения ЛЖ и эксцентрического варианта его ремоделирования с ФК СН (рис 1).

Приведенные корреляционные зависимости наглядно показывают достаточно высокие параллели предлагаемой градации уровня миокардиального резерва с клиническим состоянием больных, перенесших ИМ. При этом, наиболее тесная корреляция, как и следовало ожидать, у больных с III-IV ФК СН сопровождается и достаточно высокими значениями связей при I-II ФК.

Таким образом, при клинко-инструментальной оценке миокардиального резерва у больных, перенесших ИМ, предпочтение должно отдаваться показателям, характеризующим ремоделирование ЛЖ. В то же время, более надежным следует считать комплексный подход с оценкой систоло-диастолических параметров и выраженности эксцентрического ремоделирования ЛЖ. Однако вопросы количественной градации выраженности снижения миокардиального резерва требуют дополнительного изучения.

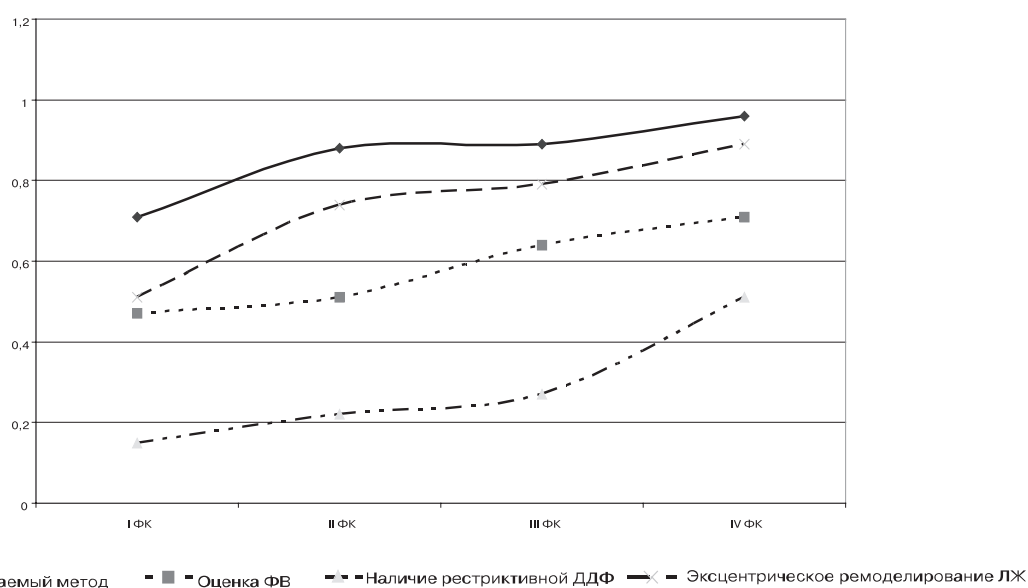


Рис 1. Корреляционная зависимость некоторых способов оценки миокардиального резерва, определяемого ФК СН.

Литература

1. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, медикаментозная и хирургическая коррекция)// Кардиология. 2002. 10. 88-94.
2. Сидоренко Г.И., Фролов А.В. Модификация клинической классификации сердечной недостаточности с количественной оценкой функциональных нарушений// Кардиология 2002. 12. 13-17.
3. Adamian K.G., Chilingarian A.L., Astvatsatryan A.V. et al. Adding losartan to standard therapy reduced total ischemic burden and heart rate variability in patients with postinfarction left ventricular remodeling and heart failure// Eur. Heart J. 2000. 21. Abstr. Suppl. 331.
4. Asmar R., London G., Benetas A. et al. The REASON project: blood pressure evaluation// Am.J.Hypertens. 2001. 14. 115A
5. Cerisano G., Bolognese L. Echo-Doppler evaluation of left ventricular dysfunction during acute myocardial infarction: methodological, clinical and prognostic implications// Ital.Heart J. 2001. 2. 13-20.
6. Dahlof B., Agabiti-Rosei E., Zaliunas R. et al. Improvement in left ventricular function following treatment of hypertension with omapatrilat vs losartan// Eur.Heart J. 2000. Abstr. Suppl. 344 (A1847).
7. Harrington D., Anker S.D., Coats A.J.S. Preservation of exercise capacity and lack of peripheral changes in asymptomatic patients with severely impaired left ventricular function// Eur.Heart J. 2001. 22. 392-399.
8. Lye M., Wisniacki N. Heart failure in the elderly: a diastolic problem?// Eur.J.Heart Failure 2000. 2. 2. 133-136.
9. Nijland F., Kamp O., Verhorst P.M. et al. In-hospital and long-term prognostic value of viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography early after acute myocardial infarction and its relation to indicators of left ventricular dysfunction?// Am.J.Cardiol. 2001. 88. 949-955.
10. Remma W.J., Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology // Eur.Heart.J. 2001. 22. 1527-1560.
11. Solomon S.D., Glynn R.J., Greaves S. et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early after long reducing therapy study // Ann.Intern.Med. 2001. 134. 451-458.
12. Willenheimer R., Dahlof B., Gordon A. Clinical trials in cardiovascular medicine: are we looking for statistical significance or clinical relevance// Heart. 2000. 84. 129-133.

Abstract

To identify the most informative characteristics of myocardial reserve (MR) in patients with myocardial infarction (MI), the authors compared clinical symptoms of heart failure (HF), systolic and diastolic myocardial function, and left ventricular (LV) remodeling parameters. Data from 220 patients demonstrated that low LV ejection fraction was a significant predictor only for high HF functional class (FC). Diastolic dysfunction (DD) was typical for all HF FC, and restrictive type of heart filling was associated with HF FC III-IV. Concentric LV hypertrophy, as well as DD, was observed in all HF FC. Prevalence of eccentric hypertrophy significantly increased from 5,1% in FC I to 98,7% in FC IV. This characterizes the latter process as most typical for MR decrease in MI patients.

The authors propose a new gradation for MR decline, and discuss correlations among HF FC, DD, myocardial contractility, and myocardial remodeling.

Keywords: Myocardial infarction, systolic function, diastolic function, myocardial remodeling, myocardial reserve.

Поступила 16/13-2004

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) И АПОЛИПОПРОТЕИНА В-100 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Телбюев К.И., Арабидзе Г.Г., Полякова О.В., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И., Скрыбина Е.О.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №2; НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно — производственного комплекса МЗ и СР РФ, Москва.

Резюме

Целью исследования было изучение показателей липидного профиля, липопротеида (а) (Лп(а)) и аполипопротеина В-100 (апоВ) у больных с ишемической болезнью сердца. Обследовано 575 больных в возрасте $66,56 \pm 12,51$ лет (302 мужчины в возрасте $65,21 \pm 2,1$ и 273 женщины в возрасте $67,57 \pm 10,85$) с документально подтвержденной ИБС, по данным анамнеза, жалоб, объективного и инструментального исследования, а также 86 человек в возрасте $55,47 \pm 1,47$ лет (46 мужчин в возрасте $54,41 \pm 1,26$ и 40 женщин в возрасте $56,53 \pm 12,04$) без сердечно-сосудистых заболеваний — контрольная группа. Уровни апоВ мг/дл и Лп(а) мг/дл были достоверно выше у больных с ИБС, а показатель липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ммоль/л, достоверно ниже. Выявлены достоверные прямые корреляции между показателями липидного спектра у больных ИБС, с прямой корреляцией между холестерином (ХЛ) и Лп(а), ХЛ и апоВ, ХЛ и триглицеридами (ТГ), ТГ и апоВ, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и апоВ, ЛПНП и Лп(а). Доказана высокая значимость уровней Лп(а) мг/дл выше 27 мг/дл и апоВ мг/дл выше 128 мг/дл, как факторов риска в развитии ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, липидный спектр, липопротеид(а) и аполипопротеин В-100, высокие уровни, факторы риска.

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость риск-факторов в предсказании развития атеросклероза и его проявлений, поиск новых маркеров атеросклероза. Известно, что нарушения обмена липопротеидов играют большую роль в развитии атеросклероза. Кроме известных факторов риска — общего холестерина (ХЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в последнее время большое внимание уделяется липопротеиду(а) (Лп(а)) [1, 2], а так же аполипопротеину В100(апоВ). [3, 4]. Лп(а) обладает сходной с ЛПНП липидной структурой, физико-химическими и иммунологическими свойствами, отличаясь, однако, как было показано, во многом от ЛПНП. Так, выявлено более высокое содержание гексозы, сиаловой кислоты, чем в ЛПНП. Лп(а) представляют собой мицеллы диаметром 236-255 А (диаметр частиц ЛПНП составляет 200-225 А) и обладают большей гидратированной плотностью при флотации. Частицы Лп(а) в крови формируют так называемую “плавающую” фракцию ЛП — пре-бета1. Лп(а) содержит 27-35% белка, около 20% фосфолипидов, до 45% холестерина (ХС), 4-8% глицеридов. Доля ХЛ, содержащегося в Лп(а), составляет менее 15% общего пула ХЛ плазмы крови. Гидратированная плотность Лп(а) равна в среднем 1,08 (1,05 — 1,12) г/мл, молекулярная масса — $5,5 \times 10^6$. Белковая часть Лп(а) состоит из аполипопротеина В (апоВ-100), соединенного дисульфидной связью со специфическим белком — аполипопротеином (а) (апо(а)). Молеку-

лярное соотношение апоВ/апо(а) составляет 2:1, молекулярная масса апо(а) колеблется от 280 до 850 кД. [5]. Целью исследования было изучение показателей липидного профиля, Лп(а) и апоВ у больных с ишемической болезнью сердца для выявления достоверных факторов риска данной патологии.

Материалы и методы

Обследовано 575 больных в возрасте (М+σ) $66,56 \pm 12,51$ лет (302 мужчины в возрасте $65,21 \pm 12,1$ и 273 женщины в возрасте $67,57 \pm 10,85$) с документально подтвержденной ИБС, по данным анамнеза, жалоб, объективного и инструментального исследования, а так же 86 человек в возрасте (М+σ) $55,47 \pm 11,47$ лет (46 мужчин в возрасте $54,41 \pm 11,26$ и 40 женщин в возрасте $56,53 \pm 12,04$) без сердечно-сосудистых заболеваний — контрольная группа. У всех обследованных проводилось изучение показателей липидного спектра сыворотки крови — ХЛ, ТГ, ЛПНП, липопротеида очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПВП, Лп(а) и апоВ.

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром через 12 ч после последнего приема пищи. Концентрацию ХЛ ммоль/л, ТГ ммоль/л, ЛПВП ммоль/л определяли энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы «Boehringer Mannheim», Германия. Содержание ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда (1972): ЛПНП = ХЛ — ЛПВП — ТГ/2,2 (ммоль/л). Показатель ЛПОНП ммоль/л получали расчетным путем по формуле ТГ/2,2 (ммоль/л). Концентрацию апоВ

Таблица 1

Данные в группе больных ИБС (575 человек)

Показатель	М (среднее)	σ	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Лп(а)мг/дл	27,6*	34,6	13,9	5,5	37,2
Холестерин ммоль/л	5,3	1,32	5,2	4,4	6,1
АпоВ мг/дл	128,2*	47,4	122,9	95,4	151,4
ЛПНП ммоль/л	3,5	0,9	3,5	2,9	4,1
ЛПВП ммоль/л	1,1*	0,1	1,2	1,1	1,2
ЛПОНП ммоль/л	0,6	0,3	0,5	0,4	0,8
Триглицериды ммоль/л	1,5	1,0	1,2	0,9	1,8

Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении с группой лиц без сердечно-сосудистых заболеваний

мг/дл измеряли методом турбидиметрии с использованием моноспецифических поликлональных анти-тел козла к ЛНП человека, разработанным в группе «Афинные сорбенты для медицинских целей» НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (Москва) [2]. Определение концентрации Лп(а) мг/дл сыворотки крови проводили методом твердо-фазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [2]. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программ статистического анализа STATISTICA 6.0. При сравнении групп обследованных по основным показателям использовался t – критерий Стьюдента для переменных с правильным типом распределения. При сравнении величин с негауссовским распределением применяли критерий U Манна-Уитни. Уровень достоверности был принят при $p < 0,05$. Непрерывные величины представлены в виде М (среднее) и у (стандартное отклонение), медианы, нижней и верхней квартилей, а также $M \pm \sigma$. При сопоставлении различных факторов риска ИБС и анализе взаимосвязи переменных применяли корреляционный анализ по Пирсону и Спирману.

Результаты исследования

При анализе показателей в группе лиц без сердечно-сосудистых заболеваний и группе больных с ИБС выявлена достоверность различий между группами по t – тесту : уровни апоВ мг/дл (с медианой распре-

деления 122,9 мг/дл) – t Стьюдента = 5,523, $p < 0,00001$ и Лп(а) мг/дл (с медианной распределения 14 мг/дл) по тесту Манн-Уитни $-p < 0,01$ были достоверно выше у больных с ИБС, а уровень ЛПВП ммоль/л – t Стьюдента = 4,143, $p < 0,05$, достоверно ниже у больных с ИБС. Остальные показатели не различались (данные представлены в табл. 1 и 2). При корреляционном анализе были выявлены корреляции между показателями липидного спектра в контрольной группе, с прямой корреляцией между холестерином и апоВ при анализе по Пирсону и по Спирману ($r = 0,8414$, $p < 0,001$; R-Спирмана = 0,809, $p < 0,001$), холестерином и триглицеридами ($r = 0,4626$, $p < 0,003$), триглицеридами и апоВ ($r = 0,6672$, $p < 0,001$; R-Спирмана = 0,672, $p < 0,002$), холестерином и ЛПОНП ($r = 0,381$, $p < 0,001$), ЛПОНП и апоВ ($r = 0,522$, $p < 0,001$). Выявлена корреляция между Лп(а) и апоВ при анализе по Спирману (R-Спирмана = 0,264, $p < 0,0165$). Были выявлены корреляции между показателями липидного спектра у больных ИБС, с прямой корреляцией между холестерином и Лп(а) ($r = 0,1282$, $p < 0,002$), холестерином и апоВ ($r = 0,639$, $p < 0,001$), холестерином и триглицеридами ($r = 0,3714$, $p < 0,001$), триглицеридами и апоВ ($r = 0,5127$, $p < 0,001$), холестерином и ЛПОНП ($r = 0,37$, $p < 0,001$), ЛПОНП и апоВ ($r = 0,52$, $p < 0,001$). Выявлена корреляция при анализе по Спирману между Лп(а) и апоВ (R-Спирмана = 0,1057, $p < 0,012$) и между холестерином и Лп(а) (R-Спирмана = 0,134, $p < 0,013$), между ЛПНП и Лп(а) (R-Спирмана = 0,146, $p < 0,007$) и между ЛПНП и апоВ (R-Спирмана = 0,426, $p < 0,001$).

Таблица 2

Данные в группе лиц без сердечно-сосудистых заболеваний- контрольная группа (86 человек)

Показатель	М (среднее)	σ	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Лп(а)мг/дл	19,6	25,1	7,5	4,3	22,6
Холестерин ммоль/л	5,3	1,2	5,1	4,6	6,4
АпоВ мг/дл	97,4	48,5	88,9	63,6	124,0
ЛПНП ммоль/л	3,4	1,0	3,5	2,9	4,2
ЛПВП ммоль/л	1,5	0,1	1,3	1,2	1,5
ЛПОНП ммоль/л	0,6	0,3	0,5	0,3	0,7
Триглицериды ммоль/л	1,3	0,7	1,1	0,8	1,5

Обсуждение

При сравнительном анализе результатов у всех больных ИБС и группы без сердечно-сосудистых заболеваний показатели апоВ и Лп(а) достоверно выявляются как факторы риска развития ИБС, несмотря на отсутствие достоверной разницы в показателях холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов в обеих группах. Показатели ХЛ ммоль/л, ЛПНП ммоль/л, ЛПОНП ммоль/л, триглицеридов ммоль/л у всех больных с ИБС (М среднее) были или незначительно выше оптимальных значений липидных параметров плазмы крови (ХЛ — 5,3 ммоль/л, ЛПНП — 3,5 ммоль/л), или не отличались от данных оптимальных значений (ЛПОНП— 0,6 ммоль/л, ТГ-1,5 ммоль/л) [13]. Несмотря на данное обстоятельство отмечается достоверная прямая корреляционная связь как у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у больных с ИБС, между ХЛ и апоВ, ТГ и апоВ, ЛПОНП и апоВ, ЛПНП и апоВ, ХЛ и ТГ, причем связи показателя апоВ с ХЛ, ЛПНП и апоВ, ЛПОНП и ТГ выражены в обеих группах. Только в группе больных с ИБС отмечается достоверная корреляционная связь между ХЛ и Лп(а), ЛПНП и Лп(а). Полученные результаты выявляют роль Лп(а) и апоВ как атерогенных факторов риска у больных ИБС при увеличении доли холестерина [11] и его сложных эфиров в составе Лп(а) [9]. Имеет место опосредованный взаимодействием с апоВ/апоЕ-рецепторами захват Лп(а) клетками фибробластов т.е. связывание, эндоцитоз и деградация Лп(а) [7]. Аполипопротеин (а) входящий в состав Лп(а) изменяется в артериальной стенке под действием протеолитических ферментов, особенно металлопротеаз [9]. Фрагменты апо(а) присутствуют в атеросклеротической бляшке и их потенциальная биоактивность была доказана *in vitro*, а также при исследовании клеточных культур. Следовательно Лп(а) приобретает атерогенность при поступлении в артериальную стенку, только под влиянием модификации, произведен-

ной факторами работающими в воспалительной среде пораженного атероматозом сосуда, но не в нормальной артериальной стенке. Этот механизм предполагает, что транспорт Лп(а) в стенку сосуда требует изначально дисфункционального эндотелия [9]. Наши данные согласуются с данными различных проспективных исследований. Было показано, что раннее начало атеросклероза ассоциировалось с повышением в плазме уровней Лп(а) [12]. По данным одного из исследований [6] повышение Лп(а) у мужчин в возрасте до 60 лет достоверно ассоциировалось с риском развития ИБС и его осложнений (относительный риск 3,8). В другом исследовании [10] авторы продемонстрировали, что апоВ является лучшим маркером развития ИБС по сравнению с другими липидными фракциями, причем они анализировали жителей Индии с нормальным уровнем холестерина. В работе, основанной на исследовании липидных показателей у 130 пациентов, показателем апоВ (мг/дл), при котором отсутствует риск развития ИБС, был принят уровень апоВ < 105 мг/дл, пограничным — уровень 105-124 мг/дл, уровнем высокого риска 125-139 мг/дл, очень высокого риска > 140 мг/дл [13]. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, где средний уровень показателя апоВ у здоровых лиц составлял 97,4 мг/дл, у больных ИБС — 128,2 мг/дл. Также в проспективном финском исследовании у больных с высоким уровнем холестерина и выраженной коронарной патологией изучались уровни апоВ и было показано, что уровни апоВ коррелировали с заболеванием коронарным атеросклерозом и были более прогностичными, чем уровни общего холестерина [8].

Заключение

Полученные данные доказывают высокую значимость уровней Лп(а) мг/дл выше 27 мг/дл и апоВ мг/дл выше 128 мг/дл, как факторов риска в развитии ИБС.

Литература

1. Курданов К. А., Перова Н. В., Полесский В. А. и др. Липиды и апопротеины А1 и В у больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и брюшного отдела аорты // Кардиология. 1984; №10: 84-87.
2. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Ежов М.В. Липопротеид (а) как фактор риска развития атеросклероза // Обзор. Тер. архив. 2001; №9: 82-88.
3. Berg K. A new serum type system in men - the Lp(a) system. // Acta Path. Microbiol. Scand. 1963; 59:369-382.
4. Berg K, Dahlen G, Frick M. Et al. Lp(a) lipoprotein or pre-B1-lipoprotein in patient with coronary heart disease // Clin. Genet. 1974; Vol.6:230-235.
5. Dahlen G.H. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. // In: Scanu A.M. (Ed.), Lipoprotein(a): 25 Years in Progress. Academic Press, Inc. 1990: 151-173.
6. Klausen I.C., Beusiegel U., Menzel H.-J. et al. Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentration in offspring of men with and without myocardial infarction. The EARS Study // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 1995; 15: 1001 - 1008.
7. Krempler F, Kostner G. M., Bolzano K., Sandhofer F. Turnover of lipoprotein (a) in man // J. Clin. Invest. 1980; Vol.65: 1483-1490.
8. Salonen E.-M., Jauhiainen M., Zardi R. et al. Lipoprotein (a) binds to fibronectin and has serine proteinase activity capable of cleaving it // EMBO J. 1989;8: 4035-4040.
9. Scanu A. M. Lp(a) Lipoprotein — Coping with Heterogeneity // N. Engl. J. Med. 2003; 349:2089-2090.
10. Sewdarsen M, Desai RK, Vythilingum S, Shah N, Rajput MC. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young normocholesterolaemic, non-diabetic Indian men with myocardial infarction // Postgrad. Med. J. 1991; 67:159-64. 154.
11. Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G. et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relations to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. // J. Clin. Invest. 1987; 80: 458-465.
12. Vallance D.T., Staunton H.A., Winder A.F. Limited discriminant value of lipoprotein AI, lipoprotein Lp(a) and other lipoprotein particles in patients with and without early onset ischaemic heart disease // J. Clin. Pathol. 1995; 48(1): 70-74.
13. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management? // Arteriosclerosis. 1990; 10: 668-671.

Abstract

The aim of the study was to investigate lipid profile, lipoprotein(a) (Lp(a)), and apolipoprotein B-100 (apoB) levels in coronary heart disease (CHD) patients. In total, 575 patients aged $66,56 \pm 12,51$ years (302 males aged $65,21 \pm 2,1$ years and 273 females aged $67,57 \pm 10,85$ years) with CHD diagnosis, verified by anamnesis, complaints, physical and instrumental examination, as well as 86 individuals aged $55,47 \pm 1,47$ years (46 males aged $54,41 \pm 1,26$ years and 40 females aged $56,53 \pm 12,04$ years) without cardiovascular disease (control group), were examined. Apo(B) and Lp(a) (mg/dl) levels were substantially higher in CHD patients, and high-density Lp (HDL) levels – significantly lower in CHD patients, comparing to the control group. CHD patients demonstrated lipid profile inter-correlations: between cholesterol (CH) and Lp(a), CH and apoB, CH and triglycerides (TG), TG and apoB, low-density LP (LDL) and apoB, LDL and Lp(a). High predictive value of Lp(a) level over 27 mg/dl and apoB level over 128 mg/dl as CHD risk factors was demonstrated.

Keywords: coronary heart disease, lipid profile, high level of Lp(a), apoB, risk factors.

Поступила 21/04-2005

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. СООБЩЕНИЕ I: ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Романова Н. Е., Сидоренко Б. А., Ноников В. Е., Шарошин И. А., Преображенский Д. В.
Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — один из распространенных клинических синдромов, который особенно часто встречается среди больных пожилого возраста, у которых ее распространенность достигает 5-15%. ХСН является одной из частых причин госпитализации и самой частой причиной среди больных пожилого возраста [1-3]. Внебольничная пневмония (ВП) также является довольно частым заболеванием, особенно среди больных пожилого и старческого возраста. Она является одной из частых причин госпитализации. Например, до 1/5—1/3 всех случаев госпитализации больных с ХСН приходится на долю пневмонии. ВП нередко является непосредственно причиной смерти больных пожилого и старческого возраста. Так, в США. ВП является пятой по частоте причиной смерти больных в возрасте 65 лет и старше [4-6].

Между ХСН и ВП существуют сложные взаимосвязи. Во-первых, и ХСН, и ВП часто встречаются у одних и тех же категорий больных. Это лица пожилого и старческого возраста с множественной патологией, например, болезнями сердца, цереброваскулярными заболеваниями, хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), злокачественными новообразованиями и др.

Во-вторых, ХСН является одним из основных факторов риска развития ВП наряду с пожилым возрастом, алкоголизмом, курением, иммуносупрессией, ХОЗЛ, сахарным диабетом, почечной или печеночной недостаточностью и длительным пребыванием в замкнутых коллективах. У больных с ХСН часто имеется несколько факторов риска развития ВП, что затрудняет оценку относительного вклада каждого из факторов. Особенно часто встречаются различные комбинации ХСН, пожилого возраста, курения, ХОБЛ, сахарного диабета, почечной или печеночной недостаточности.

В-третьих, наличие застойной ХСН затрудняет своевременную диагностику ВП, учитывая сходство клинических проявлений двух заболеваний. Часто без рентгенологического исследования невозможно определить, что лежит в основе усиления одышки у больного с ХСН — декомпенсация сердечной недостаточности или развитие ВП.

В-четвертых, развитие ВП часто способствует декомпенсации ХСН, которая требует госпитализации больного. Присоединение ВП увеличивает вероятность смерти больных с ХСН. В свою очередь, нали-

чие ХСН значительно увеличивает смертность больных с ВП [1, 4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты обнаружения ВП, возможных факторов риска ее развития, а также особенностей течения у госпитализированных больных с ХСН, которые получают комбинированную терапию, включающую диуретики, ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы.

В первом сообщении будут рассмотрены данные, касающиеся частоты ВП и факторов риска ее развития.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 873 больных с подозрением на ХСН, которые были госпитализированы в отделения кардиологического и терапевтического профиля Центральной клинической больницы Медицинского Центра Управления делами Президента РФ с января по декабрь 2002 года.

Критериями включения в исследование были: (1) возраст не менее 18 лет; (2) наличие ХСН IIА-III стадии (по классификации Стражеско-Василенко), по данным амбулаторной карты и подтвержденное результатами клинико-инструментального обследования во время текущей или предыдущих госпитализаций; (3) больные с ХСН, у которых на амбулаторном этапе или в первые два дня госпитализации была диагностирована ВП.

В исследование не включались больные с начальными проявлениями ХСН (I стадия по классификации Стражеско-Василенко и I функционального класса [ФК] по классификации NYHA); больные с хронической легочной гипертензией, осложненной правожелудочковой недостаточностью, с инфарктной или внутрибольничной пневмонией или злокачественными новообразованиями. Не включались также больные с тяжелыми заболеваниями почек или печени, а также перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев.

В результате проведенного клинико-инструментального обследования в соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 369 больных с ХСН. Среди больных было 209 (57%) мужчин и 160 (43%) женщин. Возраст больных колебался от 26 до 97 лет, составляя в среднем $75,9 \pm 1,0$ лет. Среди госпитализированных больных с ХСН преобладали лица пожилого и старческого возраста (88%).

Таблица 1

Характеристика сопутствующих заболеваний у больных с ХСН

Сопутствующие заболевания или состояния	Частота (n=369)
ИБС	77%
— в том числе, инфаркт миокарда в анамнезе	42% от больных ИБС
Артериальная гипертензия	68%
ИБС + артериальная гипертензия	79,2% от больных ИБС
Мерцательная аритмия	40,9%
ХОБЛ	31,7%
Инсульт в анамнезе	23,5%
Сахарный диабет 2 типа	22,2%
Ревматические пороки сердца	9,5%
Хроническая анемия	7%

Таблица 2

Этиология и тяжесть ХСН у госпитализированных больных

Этиология и тяжесть ХСН	Частота (n=369)
— ишемическая	77%
— неишемическая	23%
Тяжесть ХСН	
Стадия ХСН по классификации Стражеско—Василенко	
— IIA ст.	42%
— IIB или III ст.	58%
Функциональный класс (ФК)	
— II ФК	38%
— III-IV ФК	62%

Из сопутствующих заболеваний у обследованных больных с ХСН наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 77% и артериальная гипертензия — 68%. У 118 больных ИБС (32% от всех больных и 42% от больных ИБС) в анамнезе имелись указания на перенесенный инфаркт миокарда. ИБС в большинстве случаев сочеталась с артериальной гипертензией (79%). ХОБЛ были выявлены 117 (32%) больных. У 150 (41%) больных обнаружено мерцание предсердий. В анамнезе у 87 (24%) больных были указания на перенесенный инсульт. У пятой части больных (22%) выявлен сахарный диабет 2 типа, в 7% случаев — хроническая анемия.

Характеристика заболеваний, выявленных у госпитализированных больных с ХСН, приведена в табл. 1.

У большинства больных причиной развития ХСН являлась ИБС. В остальных случаях причинами ХСН были дилатационная кардиомиопатия, ревматические пороки сердца и тяжелая артериальная гипертензия.

Более чем у половины обследованных (58%) больных с ХСН была IIБ или III стадия заболевания по классификации Стражеско-Василенко. Почти у 2/3 больных была ХСН III-IV ФК.

Характеристика этиологии и тяжести госпитализированных больных с ХСН приведена в табл. 2.

Больные получали комбинированную медикаментозную терапию по поводу ХСН, которая включала ингибиторы АПФ (89%), тиазидные или петлевые диуретики (100%), β -адреноблокаторы (74%), блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон (50%) и дигоксин (30%). В отдельных случаях при наличии противопоказаний для назначения ингибиторов АПФ больные получали блокаторы АТ1 ангиотензиновых рецепторов (1%). Больные с ХСН ишемической этиологии получали также нитраты (73%).

По данным клинко-рентгенологического обследования, у 66 (17,9%) больных была диагностирована ВП. У 38 (57,6%) больных выявлена или заподозрена на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Диагноз ВП устанавливался на основании общепринятых критериев, т. е. при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания ($t > 38,0^{\circ}\text{C}$); б) кашель с мокротой; в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); г) лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$).

Среди больных с ХСН и ВП было 37 (56%) мужчин и 29 (44%) женщин. Возраст больных с ВП колебался

от 49 до 91 лет, составляя в среднем $76,6 \pm 2,2$ лет. Среди больных с ХСН и ВП преобладали больные пожилого и старческого возраста (90%); 64% больных были в возрасте 75 лет и старше.

Наряду с общеклиническим обследованием в работе использовались: электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки и микроскопическое исследование мокроты.

Эхокардиографическое исследование выполнялось по общепринятой методике на аппарате Sonas 5500, NPI 5000 ATL, Philips у 250 (68%) обследованных больных с ХСН. На основании полученных данных рассчитывалась величина фракции выброса (ФВ) левого желудочка по общепринятой формуле: $\text{ФВ левого желудочка} = \text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО} \times 100\%$. Снижением сократительной функции левого желудочка считалось значение его ФВ меньше 45%.

Рентгенографию органов грудной клетки проводили в прямой и боковых проекциях. Оценивали состояние легких, плевры и средостения, обследовали легочные поля на предмет наличия признаков венозного полнокровия, инфильтративных изменений. Обнаружение очагово-инфильтративных изменений

Таблица 3

Частота обнаружения внебольничной пневмонии у госпитализированных больных в зависимости от возраста и пола

Возрастная группа	Всего (n=369)	Мужчины (n=209)	Женщины (n=160)
Моложе 60 лет	5/18 (28%)	5/15 (33%)	0/3 (0%)
60—74 лет	19/127 (15%)	11/76 (15 %)	8/51 (16%)
75—89 лет	39/201 (19%)	19/103 (18%)	20/97 (21%)
90 лет и старше	3/23 (13%)	2/15 (13%)	1/9 (11%)
Всего	66/369 (17,9%)	37/209 (17,7%)	29/160 (18,1%)

в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей рассматривались как важный диагностический критерий ВП. Наличие рентгенологических признаков венозного полнокровия в легких рассматривалось как один из признаков, свидетельствующих в пользу левожелудочковой ХСН.

В группе больных с ВП рентгенография органов грудной клетки применялась не только с целью верификации диагноза ВП (как правило, при наличии соответствующих клинических признаков), но и для оценки динамики патологического процесса и полноты выздоровления. Изменения на рентгенограмме (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) соответствовали степени тяжести заболевания и служили одним из ориентиров в выборе антибактериальной терапии.

Микробиологическое исследование мокроты. У больных с подозрением на внебольничную пневмонию проводилась микробиологическое исследование мокроты. Изучалась мокрота, получаемая при откашливании. Первым этапом микробиологического исследования является окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении $\times 100$) культуральное исследование образца считалось нецелесообразно, так как в этом случае, изучаемый материал с высокой вероятностью представлял собой содержание ротовой полости.

В то же время, выявление в мазке значительного количества грамположительных или грамотрицательных бактерий с типичной морфологией {ланцетовидных грамположительных диплококков — *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл — *H. influenzae*) служило одним из ориентиров для назначения антибактериальной терапии. Интерпретация результатов бактериоскопии и посева мокроты проводилась с учетом клинических данных. У части больных (10%) проводилось серотипирование для выявления антител к микоплазме и хламидиям методами ELISA.

Методы математического и статистического анализа. Результаты обработаны при помощи пакетов

прикладных программ BioStat, Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., США 1999), а также — пакета статистического анализа программы Excel 2000 (Microsoft, США 2000). Определялся характер распределения выборок. Показатели, имеющие сильно скошенные вправо распределения, как правило, анализировались в логарифмической шкале. Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$. Отношение шансов рассчитывалось по четырехпольной таблице.

Результаты и обсуждение

ВП была диагностирована у 66 из 369 (17,9%) госпитализированных больных с ХСН. Внебольничная пневмония с одинаковой частотой встречалась среди мужчин (17,7%) и среди женщин (18,1%). Однако среди больных моложе 60 лет она обнаруживалась у 1/3 мужчин, но ни у одной из трех женщин.

В целом частота ВП не зависела от возраста больных. У мужчин ВП наиболее часто обнаруживалась в возрастной группе моложе 60 лет. Напротив, у женщин отмечена тенденция к увеличению частоты ВП с возрастом (табл. 3).

Анализ полученных данных показал, что частота встречаемости ВП среди госпитализированных больных с ХСН не зависела от этиологии ХСН и тяжести ХСН, оцениваемой как по стадии заболевания, так и по функциональному классу больных (табл. 4).

Величина ФВ левого желудочка была рассчитана у 207 больных с ХСН, включая 41 больного с ВП. Обращала внимание более высокая частота ВП в группе больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, по сравнению с больными с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ < 45%) (25% против 15%; $p > 0,05$).

Таким образом, по данным проспективного наблюдения за 369 госпитализированными больными с ХСН, ВП при клинико-рентгенологическом исследовании выявляется в 18% случаев. Частота ВП не зависит ни возраста и пола больных, ни от этиологии и тяжести ХСН. У больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, ВП встречается значительно чаще, чем у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Сравнение клинических и инструментальных по-

Таблица 4
Частота обнаружения внебольничной пневмонии среди различных категорий больных с ХСН в зависимости от ее этиологии и тяжести

Характеристика больных с ХСН	Частота ВП
В целом (n=369)	17,9%
Этиология ХСН:	
ишемическая	17,5%
неишемическая	19,3%
Тяжесть ХСН	
Стадия ХСН по классификации Стражеско—Василенко	
IIA ст.	17,2%
IIБ или III ст.	18,4%
Функциональный класс по классификации NYHA	
II ФК	18,8%
III—IV ФК	17,3%
ФВ левого желудочка (n=207)	
<45%	24,7%
≥45%	15,4%

казателей больных с ВП и без нее позволило выделить возможные факторы риска развития ВП у госпитализированных больных с ХСН (табл. 5). Не обнаружено достоверных различий между больными с ВП и без нее, по возрасту и полу, этиологии и тяжести ХСН, по частоте таких заболеваний, как ХОБЛ, сахарный диабет, ревматические пороки сердца, артериальная гипертензия и мерцательная аритмия. Не

обнаружено также достоверной зависимости развития ВП от функционального класса больных с ХСН и ФВ левого желудочка.

В то же время обнаружены достоверные различия между группами в частоте хронической анемии, значительного ограничения двигательной активности в связи со старческой дряхлостью, перенесенным инсультом, тяжестью сердечной недостаточностью и т. д. (табл. 5).

Расчет отношения шансов для различных показателей показал, что только два фактора достоверно увеличивают риск развития ВП у больных с ХСН, которые находятся на диспансерном наблюдении и получают современную медикаментозную терапию — это хроническая анемия и значительное ограничение двигательной активности, связанная либо с перенесенным инсультом, либо со старческой дряхлостью, либо как последствие предшествующих травм (перелом шейки бедренной кости) и хирургических вмешательств — ампутации, экзартикуляции, либо как проявление ХСН III стадии по Василенко-Стражеско или IV функционального класса по NYHA и хроническая анемия (табл. 6).

Отношение шансов для некоторых возможных факторов риска внебольничной пневмонии у больных с ХСН.

Расчеты отношения шансов показали, что такие известные факторы риска развития ВП, как инсульт в

Таблица 5

Сравнительная характеристика больных с внебольничной пневмонией и без нее

Показатель	Больные без ВП (n=303)	Больные с ВП n=66)	p
Пол			
Мужчины	57%	56%	<0,05
Женщины	43%	44%	>0,05
Возраст <75 лет	40%	36%	>0,05
Возраст ≥75 лет	60%	64%	>0,05
Этиология ХСН:			
— ишемическая	78%	76%	>0,05
в том числе, с указаниями на инфаркт миокарда в анамнезе	32%	30%	>0,05
— неишемическая	22%	24%	>0,05
Артериальная гипертензия	71%	61%	>0,05
Ревматические пороки сердца	11%	14%	>0,05
ХОБЛ	32%	32%	>0,05
Мерцательная аритмия	44%	32%	>0,05
Сахарный диабет 2 типа	21%	18%	>0,05
Хроническая анемия	8,6%	19,7%	<0,05
Инсульт в анамнезе	26%	12%	<0,05
Значительное ограничение двигательной активности	15%	30%	<0,05*
Тяжесть ХСН:			
— IIA стадии	43%	41%	>0,05
— IIБ или III стадий	57%	59%	>0,05
— II ФК (по NYHA)	37 %	39%	>0,05
— III-IV ФК (по NYHA)	63%	61%	>0,05
	n=162	n=41	
ФВ левого желудочка <45%	47%	56%	>0,05
ФВ левого желудочка ≥45%	53%	44%	>0,05

Таблица 6

Отношение шансов для некоторых возможных факторов риска внебольничной пневмонии у больных с ХСН

Возможный фактор риска внебольничной пневмонии	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Сахарный диабет 2 типа	0,8	0,41—1,60
ХОБЛ	1,0	0,64—1,55
Инсульт в анамнезе	1,0	0,47—2,3
Хроническая анемия	2,6	1,2—5,7
Значительное ограничение двигательной активности	2,4	1,2—3,8

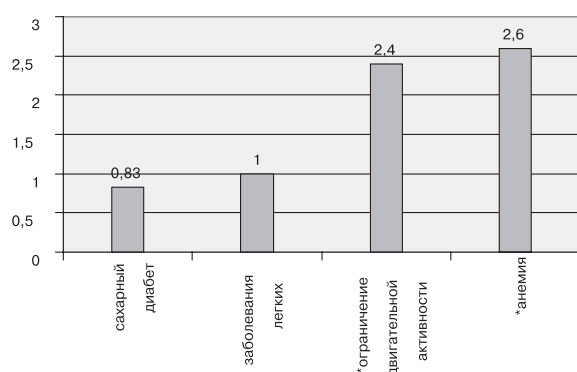


Рис. 1. Отношения шансов для возможных факторов риска внебольничной пневмонии у госпитализированных больных с ХСН; * — достоверное увеличение риска развития ВП ($p < 0,05$).

анамнезе, ХОБЛ, сахарный диабет 2 типа и перенесенный инсульт, достоверно не увеличивают риска развития ВП у больных с ХСН, которые получают адекватную терапию (табл. 6).

Величины отношения шансов для ряда возможных факторов риска развития внебольничной пневмонии у больных с ХСН представлены на рис. 1.

В нескольких популяционных исследованиях изучались факторы риска развития ВП. В ряде исследований обнаружена особенно высокая частота ВП среди лиц пожилого и старческого возраста, которые длительное время находятся в замкнутых коллективах — например, в домах престарелых или психиатрических клиниках [7]. В когортном исследовании, выполненном в Финляндии, независимыми факторами риска развития ВП оказались алкоголизм (отношение шансов — 9,0), бронхиальная астма (4,2), иммуносупрессия (3,1), заболевание легких (3,0), заболевание сердца (1,9), длительное пребывание в замкнутых коллективах (1,8) и пожилой возраст (>70 лет; 1,5). Среди других факторов риска ВП упоминаются

мужской пол, курение, нарушения иммунитета (например, глюкокортикостероидная терапия), некоторые профессиональные вредности и пневмония в анамнезе, расстройства сознания — связанные, например, с алкоголизмом, применением седативных лекарств, психическим заболеванием, перенесенным инсультом, значительное ограничение двигательной активности, а также ХОБЛ, дисфагия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная или печеночная недостаточность. Особенно предрасположены к развитию ВП больные, получающие внутривенные инъекции и инъекционные наркоманы [5, 6, 8—11].

Среди обследованных нами больных с ХСН преобладали лица пожилого и старческого возраста (88%). У 77% больных имелась ИБС, в том числе 32% перенесли в прошлом инфаркт миокарда. У 32% больных были ХОБЛ, у 22% — сахарный диабет 2 типа, а 2% перенесли инсульт. Иными словами, у большинства больных с ХСН, наряду с сердечной недостаточностью, имели место несколько независимых факторов риска ВП.

Проведенными нами анализ показал, что при наличии ХСН у больных преимущественно пожилого и старческого возраста, которые нередко получают внутривенные вливания различных лекарственных средств (например, фуросемида, дигоксина и т. д.), известные факторы риска — такие, как ХОБЛ, сахарный диабет 2 типа и перенесенный инсульт, не увеличивают риска развития ВП. Можно предположить, что ХСН, которая наряду с пожилым возрастом и внутривенными инъекциями сама по себе является одним из основных факторов риска развития ВП, нивелирует прогностическое значение других известных факторов риска. В то же время, нами обнаружены два дополнительных фактора риска ВП у больных с ХСН — хроническая анемия и значительное ограничение двигательной активности.

Литература

1. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Третье издание, исправленное, М., Миклош, 2004.
2. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. — М., 1997.
3. Murdoch D.R., McMurrey J.J.V. Epidemiologic perspective on heart failure: common, costly, disabling, deadly. In: N Sharpe (ed.). Heart failure management. — 2000, London, pp. 1-14.
4. Michalsen A., Konig G., Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure//Heart, 1998; 80 (5): 437-441.
5. Mandell L A, Barlett J. G., Dowell S. F. et al. Update of Practice Guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. — Clin. Infect. Dis., 2003; 37: 1405—33.
6. Management of respiratory tract infections. Ed. by J. G. Bartlett. 2th edition. — N. Y., 2002.
7. Koivula I., Sten M., Makela P.H. Risk factors for pneumonia in the elderly//Amer. J. Med., 1994; 96: 313-320.
8. Muder R. Pneumonia in residents of long-term care facilities: Epidemiology, etiology, management, and prevention. — Amer. J. Med., 1998; 105: 319-330.
9. Loeb M., McGeer A., McArthur M. et al.. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in the elderly residents of long-term care facilities: — Ann. Intern. Med., 1999; 159: 2058-2064.
10. Metlay J.P., Schulz R., Li Y. H. et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia// Arch. Intern. Med., 1997; 157: 1453-1459.
11. Vergis E. N., Brennen C., Wagener M., Muder R. R Pneumonia in long-term care. A prospective case-control study pf risk factors and impact on survival// Arch. Intern. Med., 2001; 161: 2378-2381.

Поступила 9/03-2005

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.

КОРРЕКЦИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ПОМОЩЬЮ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

Медведев И.Н.

Курский институт социального образования (филиал) МГСУ, Курский государственный медицинский университет

Резюме

Применение сочетания гипокалорийной диеты и индивидуально подобранных физических нагрузок у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом нивелирует имеющиеся сдвиги в липидном спектре крови, ослабляет синдром пероксидации и приближает к норме нарушенную внутрисосудистую активность тромбоцитов. Эти изменения максимально улучшились к исходу 24 нед. лечения, однако контрольных значений не достигли. Для эффективной коррекции обменных процессов и внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с нарушенной толерантностью к глюкозе применение немедикаментозных средств должно сочетаться с медикаментозными.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, гипокалорийная диета, физические нагрузки, тромбоциты.

Артериальная гипертония (АГ) — один из основных компонентов метаболического синдрома (МС), включающего также гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [1,2]. Не исключено, что нарушения жирового и углеводного обмена у больных АГ, сочетающейся с МС, могут сопровождаться активацией кровяных пластинок, способствуя развитию внутрисосудистого тромбообразования. Однако, состояние тромбоцитов *in vivo* у больных АГ с сопутствующим МС изучено недостаточно.

Одним из способов коррекции МС и, в частности, АО и нарушения функций тромбоцитов является применение гипокалорийной диеты и дозированных статических и динамических физических нагрузок [3].

В связи с этим, авторами была поставлена задача выявить возможность немедикаментозной коррекции нарушений внутрисосудистой активности тромбоцитов (ВАТ) у больных АГ, сочетающейся с МС.

Материалы и методы

Группу наблюдения составляли 25 больных АГ 1-3 степени, в том числе 8 мужчин и 17 женщин среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ, 1999). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из НТГ, легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м²). Группа контроля представлена 21 здоровым человеком аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом наборами фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы „Лахема”, (БРНО), Чешская республика, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [8], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [7, 9, 10]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4], а внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [11] в модификации Кубатиева и соавт. [5]. Производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [6]. Всем 25 пациентам назначалась гипокалорийная диета (1400-1800 ккал/сут с ограничением приема жиров животного происхождения до 10% от общего количества жира), легко усвояемых углеводов с увеличением в рационе продуктов с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, рекомендовался индивидуально подобранный комплекс статических и динамических физических нагрузок. Дизайн исследования включал исходную оценку оцениваемых показателей через 4, 12 и 24 недели лечения, а также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка получен-

цидов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом наборами фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы „Лахема”, (БРНО), Чешская республика, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [8], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [7, 9, 10]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4], а внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [11] в модификации Кубатиева и соавт. [5]. Производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [6]. Всем 25 пациентам назначалась гипокалорийная диета (1400-1800 ккал/сут с ограничением приема жиров животного происхождения до 10% от общего количества жира), легко усвояемых углеводов с увеличением в рационе продуктов с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, рекомендовался индивидуально подобранный комплекс статических и динамических физических нагрузок. Дизайн исследования включал исходную оценку оцениваемых показателей через 4, 12 и 24 недели лечения, а также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка получен-

Таблица

**Динамика внутрисосудистой активности тромбоцитов больных АГ с МС
на фоне применения немедикаментозных средств**

Параметры		Комплекс немедикаментозных методов лечения, (n=25, M±m)					Контроль (n=21, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед. после отмены	
Внутрисосудистая активность тромбоцитов	Дискоциты %	55,0±0,32 p ₁ <0,01	60,0±0,30 p ₂ <0,01	67,0±0,29 p ₂ <0,01	76,0±0,28 p ₂ <0,01	56,0±0,34	84,0±0,10
	Диско-эхиноциты %	28,0±0,23 p ₁ <0,01	26,2±0,23 p ₂ <0,01	22,8±0,23 p ₂ <0,01	17,7±0,25 p ₂ <0,01	26,4±0,28	11,4±0,10
	Сфероциты %	12,7±0,10 p ₁ <0,01	10,2±0,07 p ₂ <0,01	7,3±0,07 p ₂ <0,01	4,2±0,04 p ₂ <0,01	13,0±0,09	2,4±0,03
	Сферо-эхиноциты %	2,9±0,05 p ₁ <0,01	2,5±0,04 p ₂ <0,01	2,3±0,03 p ₂ <0,01	2,2±0,03 p ₂ <0,01	2,8±0,05	1,8±0,04
	Биполярные формы %	1,4±0,03 p ₁ <0,01	1,1±0,02 p ₂ <0,01	0,8±0,01 p ₂ <0,01	0,6±0,006 p ₂ <0,01	1,3±0,02	0,4±0,01
	Сумма активных форм %	45,0±0,32 p ₁ <0,01	40,0±0,31 p ₂ <0,01	33,0±0,30 p ₂ <0,01	25,0±0,28 p ₂ <0,01	44,0±0,34	16,0±0,10
	Число тромбоцитов в агрегатах %	13,7±0,07 p ₁ <0,01	11,2±0,06 p ₂ <0,01	8,8±0,06 p ₂ <0,01	7,2±0,03 p ₂ <0,01	13,3±0,08	6,6±0,03
	Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	18,0±0,18 p ₁ <0,01	15,4±0,18 p ₂ <0,01	13,0±0,15 p ₂ <0,01	9,0±0,14 p ₂ <0,01	17,0±0,20	3,2±0,01
	Число средних и больших агрегатов 4 и более тромб.	6,0±0,08 p ₁ <0,01	4,0±0,06 p ₂ <0,01	2,3±0,04 p ₂ <0,01	0,8±0,01 p ₂ <0,01	5,0±0,08	0,16±0,002

Примечание: p₁ – достоверность различий исходных значений с контролем; p₂ – достоверность изменений в динамике лечения.

ных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В ходе лечения отмечалась положительная динамика соматометрических показателей. Через 4 нед. после назначения лечения наблюдалось снижение массы тела, ИМТ и ОТ (104,0±3,05 кг, 35,2±3,67 кг/м² и 111,2±3,80 см, соответственно), однако максимальное их приближение к контрольным значениям отмечено лишь через 24 нед. Масса тела больных АГ с МС и НТГ через 6 мес. лечения немедикаментозными методами составила 94,2±2,48 кг, ИМТ – 32,7±2,67 кг/м², ОТ – 102,5±2,33 см. Отмена лечения больных сопровождалась восстановлением антропометрических показателей на исходном уровне.

У пациентов была выявлена гиперлипидемия II б типа (ОЛ – 8,55±0,03 г/л). Так, ОХС составил 6,10±0,01 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,40±0,01 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 1,11±0,001 ммоль/л, ТГ – 2,44±0,08 ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП было снижено (1,16±0,004 ммоль/л.). Гиперлипидемия II б типа купировалась на 12-й неделе применения комплекса немедикаментозных средств (ОЛ – 7,7±0,02 г/л) со стабилизацией уровня липидемии к 24-й неделе. Содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ прогрессивно снижалось, а ХС ЛПВП повышался и к 6-у месяцу немедикаментозного лечения их показатели приближались к контрольным значениям. У больных выявлена активация ПОЛ плазмы. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила 5,33±0,01 мкмоль/л, в контроле – 3,50±0,03 мкмоль/л. Уровень МДА в тромбоцитах повышался (1,38±0,005 нмоль/10⁹ тр) в контроле – 0,66±0,003 нмоль/10⁹ тр, что свидетельствует об усилении в них свободно-радикального

окисления (СРО) в связи с ослаблением внутритромбоцитарной антиокислительной активности. Уровни стимулированного тромбином МДА тромбоцитов (8,96±0,04 нмоль/10⁹ тр) и его выделения (7,59±0,03 нмоль/10⁹ тр) оказались повышенными. Сочетанное назначение гипокалорийной диеты и рациональных физических нагрузок оказывало положительное влияние на ПОЛ плазмы и тромбоцитов больных. Отмечено уменьшение содержания ТБК-активных продуктов плазмы (p<0,01). На 24 нед. лечения их концентрация составила 4,20±0,01 мкмоль/л (в контроле – 3,50±0,03 мкмоль/л). С уменьшением ТБК-продуктов плазмы отмечено усиление ее антиоксидантной активности (АОА), максимально выраженное на 24 нед. наблюдения – 29,8±0,05%. Со снижением СРО липидов плазмы была выявлена депрессия базального и стимулированного тромбином уровня МДА в тромбоцитах, особенно после 6 месяцев лечения. На фоне сочетанного применения гипокалорийной диеты и физических тренировок к 24 нед. выделения МДА приближалось к контролю – 5,80±0,03 нмоль/10⁹ тр.

Количество тромбоцитов в крови больных до и после лечения было в пределах нормы. Внутрисосудистая активность тромбоцитов больных характеризовалась ее повышением. Дискоциты в крови больных составили 54,5±0,30% (в контроле – 84,0±0,10%). Количество диско-эхиноцитов было увеличено втрое. Содержание сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов также значительно превышало контрольные значения. Сумма активных форм кровяных пластинок больных была повышена в 3,2 раза, малых и больших агрегатов содержалось в 6 и 35 раз больше, чем в контроле, соответственно, причем количество тромбоцитов в агрегатах у больных превышало контроль в 2 раза (табл.).

Лечение обменных и тромбоцитарных нарушений у больных позволило достичь положительной динамики ВАТ. Через 4, 12 и 24 нед. лечения выявлена постепенная оптимизация показателей ВАТ. Через 24 нед. лечения количество дискоидных форм тромбоцитов в крови больных на фоне сочетанного применения индивидуально подобранных гипокалорийной диеты и физических тренировок достоверно увеличилось. Количество диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов под влиянием 6-месячной терапии уменьшилось. Сумма активных форм кровяных пластинок у больных через 24 нед. лечения приблизилась к контролю.

Вместе с тем, содержание в крови больных малых и больших агрегатов к 24-й нед. немедикаментозной терапии существенно превышало контроль. Количество тромбоцитов в агрегатах снизилось и стало сравнимо с контрольными значениями. Отмена немедикаментозной терапии через 4 нед. нивелировала у больных АГ с МС достигнутые положительные изменения ВАТ.

Обсуждение

Сочетание гипокалорийной диеты и рациональных физических нагрузок улучшает обмен веществ за счет ослабления инсулинорезистентности [1] и уменьшения содержания жира в абдоминальной области. Благодаря этому, на фоне немедикаментозного лечения происходит снижение массы тела. Применение данного лечения в течение 6 мес. трансформирует обмен веществ больных на уровень метаболизма, приближающегося к обмену здоровых лиц. Улучшение липидного обмена у больных под влиянием гипокалорийной диеты и физических нагрузок обусловлено снижением инсулинорезистентности тканей, уменьшением поступления липидов в ЖКТ и повышением освобождения жирных кислот из жировых депо [1, 3].

Усиление СРО в плазме и тромбоцитах больных говорит о депрессии антиокислительной системы организма. Повышенное высвобождение МДА тромбоцитами больных является маркером высокой активности метаболизма мембранных фосфолипидов и возросшего тромбоксанообразования. Положительное действие комплекса немедикаментозных

методов лечения на состояние ПОЛ в организме больных, очевидно, опосредовано его воздействием на обмен веществ. Максимально оно проявилось к 24-й нед. лечения. Снижение выделения МДА тромбоцитами больных говорит о понижении активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах. Однако, достичь физиологического уровня образования в них тромбоксана не удалось. Подавление пероксидации и увеличение антиокислительного потенциала плазмы на фоне улучшения липидного спектра крови свидетельствуют о клинически значимом антиатерогенном действии немедикаментозного лечения у больных АГ с МС.

Снижение ВАТ при лечении гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками не позволяет считать его применение достаточным у больных АГ с МС с целью снижения риска тромботических осложнений. Уменьшение ВАТ было незначительным, в связи с чем сохранялся риск развития его усиления и тромботических осложнений. Учитывая недостаточный уровень коррекции активности тромбоцитов *in vivo* и постепенное нивелирование положительных эффектов гипокалорийной диеты и физических тренировок у больных АГ с МС после отмены лечения, рационально сочетать их с медикаментозной терапией. Это позволит усилить положительное влияние гипокалорийной диеты и физических нагрузок на тромбоцитарные функции данной категории больных и снизить риск развития сосудистых осложнений. Предполагается в качестве медикаментозного лечения использовать препарат сиюфор, способный эффективно корректировать инсулинорезистентность.

Заключение

Применение гипокалорийной диеты и индивидуально подобранных физических нагрузок у больных АГ с МС нивелирует к исходу 24 нед. лечения имеющиеся сдвиги в липидном спектре крови и синдром пероксидации, приближает к норме состояние внутрисосудистой активности тромбоцитов. Для эффективной коррекции обменных процессов и активности тромбоцитов *in vivo* у больных АГ с МС применение немедикаментозных средств должно сочетаться с медикаментозными.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб, 1999.
2. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром X. Часть I. История вопроса и терминология//Эфферентная терапия. 2000; №6 (2). — с. 3-15.
3. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Лечение метаболического синдрома X. Часть II. // Эфферентная терапия. 2000; №6 (3).— с. 4-12.
4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск, 2000.
5. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекисы липидов и тромбоз// Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979; №5— с. 414-417.
6. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клинич. и лабор. диагностика. 1997; №2 — с.23-35.
7. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // European Heart J. 1998vol, 19 — p.3-11.
8. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge// Clinical Chem. 1972vol, 18 — p. 499-502.
9. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension// European Heart J. 1994 vol, 15 — p.1300-1331.
10. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults//Arch. intern. Med. 1988 vol, 148 — p. 36-69.
11. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet// J.Lab. Clin. Med. 1976vol, 88 (1) — p. 167-172.

Abstract

Hypocaloric diet and individually tailored physical activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome normalized lipid profile, intravascular platelet activity, and decreased peroxidation intensity. These positive effects were maximal at Week 24, but still didn't reach control parameters. To correct metabolic disturbances and intravascular platelet activity in AH patients with impaired glucose tolerance, non-pharmaceutical therapy should be combined with pharmaceutical treatment.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, hypocaloric diet, physical activity, platelets.

Поступила 4/06-2005

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ И ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Российский государственный университет, кафедра общей терапии ФУВ, Москва

Резюме

Проведено исследование по выявлению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой систем (САС) при артериальной гипертензии у больных гипотиреозом и тиреотоксикозом. На основании полученных результатов, свидетельствующих о сниженной активности РААС при гипотиреозе и повышенной при тиреотоксикозе, повышенной активности САС как при гипотиреозе, так и тиреотоксикозе, выявленных корреляциях с показателями СМАД, а также данных ранее проведенных исследований делается заключение о возможных механизмах участия РААС и САС в патогенезе АГ при гипотиреозе и тиреотоксикозе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, тиреотоксикоз, ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпато-адреналовая системы.

Одним из наиболее частых осложнений гипотиреоза и тиреотоксикоза со стороны сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ), в патогенезе которой, наряду с дисбалансом тиреоидных гормонов, придается особое значение изменению активности ряда прессорных и депрессорных систем организма. Среди возможных механизмов повышения АД выделяют изменения концентрации циркулирующих катехоламинов (КХА) плазмы, их рецепторов и вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13].

Согласно ряду сообщений, у больных гипотиреозом и АГ отмечается сниженное содержание в крови альдостерона и ренина, что свидетельствует о гипорениновом характере АГ [6,17]. Однако группа отечественных ученых в 1986 году пришла к выводу о независимости синтеза ренина и альдостерона от количества тиреоидных гормонов в крови исходно, в состоянии гипотиреоза и во время проведения заместительной терапии [11]. В противоположность данным заключениям, Матвеев Е.Г. и соавторы в 1987 году выявили сниженную активность РААС при гипотиреозе в зависимости от степени тяжести заболевания [1].

Экспериментальные исследования на животных с индуцированным гипотиреозом также выявили низкую активность РААС в сравнении с эутиреоидными особями, при этом наблюдалось увеличение на 168% плотности рецепторов ангиотензина типа-2 [22,24].

В 1982 году Nakamura Y. et al., измеряя активность ангиотензин-1-конвертирующего фермента у пациентов с тиреотоксикозом, выявили, что его сывороточный уровень был значительно выше у лиц с нелеченым гипертиреозом, чем у здоровых субъектов контрольной группы [25]. Сообщения о повышенной активности ренина при тиреотоксикозе с высокой корреляцией со свободным Т3, общим Т3 и свободным Т4, сделаны и в других сравнительных исследо-

ваниях [5], при этом уровень альдостерона у лиц с тиреотоксикозом и здоровых лиц контрольной группы достоверно не различался.

Поискам патологии РААС при тиреотоксикозе посвящен ряд экспериментальных исследований. Montiel M. в 1984 году изучил изменения РААС в эксперименте на крысах с индуцированным тиреотоксикозом вследствие введения Т3 [24]. Это приводило к повышению активности ренина плазмы (АРП) параллельно с концентрацией альдостерона, предположительно через повышение адренергической активности. Дальнейшие экспериментальные исследования, подтвердив активизацию РААС при гипертиреозе, выявили увеличение плотности рецепторов ангиотензина 2-го типа на 204% и 304% в левом и правом желудочках сердца со снижением плотности рецепторов ангиотензина 1-го типа на 38% и 31% соответственно, что свидетельствует об участии рецепторов ангиотензина типа-2 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при гипертиреозе [22].

Обоснованием участия КХА в патогенезе гипотиреоза являются результаты сообщений, согласно которым недостаток тиреоидных гормонов ассоциируется с пропорциональным повышением в плазме адреналина (АН) и норадреналина (НА). Восстановление эутиреоза вызывает снижение их концентраций и пропорциональное снижение уровня АД. Участие повышенных уровней АН и НА в патогенезе гипотиреоза и их влияния на системную гемодинамику направлено на поддержание уровня АД, как одного из возможных механизмов, противодействующих снижению миокардиальной сократимости и сердечного выброса (СВ) [17,20,26].

При изучении чувствительности к КХА у пациентов с гипотиреозом исходно выявлено снижение ответа на бета-адренергическую стимуляцию, несмотря на повышенный плазменный уровень НА [26]. Подобные выводы находят подтверждение в результатах

проведенных экспериментальных исследований [15,23]. Но сравнение прессорного ответа на инфузию НА в клинических условиях выявило его снижение у нормотензивных гипотиреоидных пациентов в сравнении с гипертензивными [7].

Об участии симпато-адреналовой системы (САС) в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при тиреотоксикозе в виде симпатической гиперактивности сообщалось еще в работах Г.Ф.Ланга в 1955 году. Но однозначного ответа на вопрос об изменениях концентрации КХА при тиреотоксикозе в работах последующих лет получено не было.

Роль адренергической системы в изменении нейрогуморальной активации при гипертиреозе изучалась в ряде работ семидесятых годов прошлого века [9,10,23], где в клинических [10] и экспериментальных условиях у пациентов с тиреотоксикозом с инфузией эпинефрина и последующим измерением его концентрации в плазме крови и в моче [9] показано, что уровень АН и НА у лиц с гипертиреозом находится в норме. Среди возможных механизмов участия КХА в генезе АГ при гипертиреозе рассматривалось повышение биодоступности эндогенного свободного НА, что косвенно манифестировало симпатической гиперактивностью [19].

Таким образом, подводя итог анализу данных об активности РААС и САС при гипотиреозе и тиреотоксикозе, следует отметить, что данный вопрос явился предметом изучения ряда отечественных и зарубежных ученых, большинство из которых [1,14,18,24] пришли к заключению о снижении активности данной системы при гипотиреозе и повышении при тиреотоксикозе [2,5,24,25].

В доступной литературе имеется ограниченное количество работ, характеризующих активность РААС при АГ вследствие гипотиреоза [6,12,14,17] и тиреотоксикоза [16,27], а имеющиеся в настоящее время результаты исследований не лишены разногласий.

Большинство авторов едины в своем мнении о повышении концентрации НА при гипотиреозе и нормализации его содержания в состоянии эутиреоза [8,21,26,28]. Мнения исследователей об изменении уровня КХА при гипертиреозе неоднозначны, нет сообщений о взаимосвязи показателей суточного профиля АД и показателей РААС и САС при АГ у больных с дисфункцией щитовидной железы. Это еще раз подчеркивает сложность гуморальных изменений у больных АГ вследствие гипотиреоза и тиреотоксикоза и необходимость более детального исследования степени участия РААС и САС в патогенезе данного заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли РААС и САС в патогенезе артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе.

Материалы и методы

Обследовано 100 больных: 44 — с артериальной гипертензией вследствие гипотиреоза и 56 — с артериальной гипертензией вследствие тиреотоксикоза.

Среди больных гипотиреозом было 8 (18,2%) мужчин и 36 (81,8%) женщин в возрасте от 53-х до 76-ти лет. Причиной гипотиреоза у 26 (59,1%) больных явился аутоиммунный тиреоидит и у 18 (40,9%) больных в анамнезе имелось оперативное вмешательство на щитовидной железе с последующим развитием постоперационного гипотиреоза. Длительность симптомов гипотиреоза, по анамнестическим данным, в среднем составила $1,8 \pm 0,4$ лет, длительность повышения АД — $1,5 \pm 0,3$ лет.

Среди 56-ти больных тиреотоксикозом было 45 (80,4%) женщин и 11 (19,6%) мужчин в возрасте от 36-ти до 75-ти лет. Причиной тиреотоксикоза у 42-х (75%) больных явился диффузный токсический зоб, у 8 (14,3%) — многоузловой зоб и у 6 (10,7%) — тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита. Длительность симптомов тиреотоксикоза в среднем составила $1,4 \pm 0,5$ лет, длительность повышения АД — $1,1 \pm 0,5$ лет. Контрольную группу составили 72 пациента с гипертонической болезнью II стадии, 1,2,3 степени тяжести в возрасте от 42-х до 75-ти лет.

Верификация АГ эндокринного генеза, связанной с гипотиреозом или тиреотоксикозом, осуществлялась на основе анализа данных медицинской документации о наличии ранее у больного АГ с уточнением ее генеза, а также связь повышения АД с развитием симптомов гипотиреоза и тиреотоксикоза. При обследовании в стационаре исключалось наличие АГ другого симптоматического генеза.

Всем больным при поступлении в стационар на безмедикаментозном фоне до назначения гипотензивной, гормонозаместительной и тиреостатической терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) для определения степени АГ и особенностей суточного профиля АД на мониторе “Tonoport IV” немецкой фирмы “Hellege”.

Анализировали: индекс времени гипертензии САД и ДАД днем и ночью (ИВ САД день, ИВ САД ночь, ИВ ДАД день, ИВ ДАД ночь); вариабельность САД и ДАД суточную, днем и ночью (В САД сут., В САД день, В САД ночь, В ДАД сут., В ДАД день, В ДАД ночь); пульсовое давление суточное, днем и ночью (ПД сут., ПД день, ПД ночь), величину и скорость утреннего повышения САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД, СУП САД, СУП ДАД).

Исследование АРП и концентрации альдостерона проводили радиоиммунологическим методом. Забор крови производили утром в положении пациента лежа. За норму принимали: АРП — 0,2-2,8 нг/мл/час, концентрацию альдостерона — 8-172 пг/мл.

Исследование уровня катехоламинов крови про-

Таблица 1

Характер активности РААС у больных АГ вследствие гипотиреоза и лиц контрольных групп с ГБ II стадии, ($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, к-во	АГ 2-й степени		p
	Гипотиреоз 57,5±2,91 лет, n= 28	ГБ 61,25±3,48 года, n=24	
АРП, нг/мл/час	0,22±0,12	1,17±0,23	<0,01
Альдостерон, пг/мл	17,24±7,11	125,42±13,47	<0,001
	АГ 3-й степени		
	Гипотиреоз 65,5±1,69 лет, n= 16	ГБ 63,2±2,36 лет, n=24	
АРП, нг/мл/час	0,14±0,10	1,28±0,1	<0,01
Альдостерон, пг/мл	12,58±8,78	152,71±14,64	<0,01

водилось методом высокоспецифичной жидкостной хроматографии. За норму принимали: уровень адреналина плазмы крови (АН) — 10-75 пг/мл, норадреналина (НА) — 90-465 пг/мл, дофамина (ДА) — < 20 пг/мл или не определяется.

Степень АГ устанавливалась на основе рекомендаций ВОЗ-МОАГ, 1999 год. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методом Стьюдента, а также корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и обсуждение

Активность ренина плазмы крови и уровень альдостерона у больных с АГ вследствие гипотиреоза 2-й и 3-й степени, тяжести были понижены, достоверно не различались в зависимости от степени АГ (табл. 1). При сравнении данных показателей с лицами контрольной группы с ГБ II стадии, 2,3-й степени, выявлены более низкие значения АРП и альдостерона при гипотиреозе.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что степень АГ у больных гипотиреозом не связана с изменением активности РААС. Активность РААС у больных с АГ вследствие гипотиреоза снижена и является более низкой в сравнении с лицами с ГБ II стадии.

При анализе взаимосвязи показателей РААС с тиреоидными гормонами при АГ вследствие гипотиреоза наблюдалась средняя обратная корреляция между АРП и возрастом пациентов ($r=-0,59$, $p<0,01$), слабая отрицательная корреляция между концентрацией альдостерона и длительностью гипотиреоза ($r=-0,33$,

$p<0,05$), средняя положительная — между альдостероном крови и Т3 общим ($r=0,63$, $p<0,05$).

Между РААС и показателями СМАД выявлялась средняя отрицательная корреляция между АРП и вариабельностью САД суточного и днем ($r=-0,51$, $p<0,01$ и $r=-0,54$, $p<0,01$, соответственно), концентрацией альдостерона и скоростью утреннего повышения ДАД ($r=-0,44$, $p<0,01$) и средняя положительная между АРП и величиной утреннего повышения САД ($r=0,53$, $p<0,01$).

Уровень альдостерона и АРП при АГ 1,2 степени вследствие тиреотоксикоза во всех возрастных группах были повышены, достоверно не различались в зависимости от возраста и степени АГ (табл. 2), в связи с чем, при дальнейшем сопоставлении с концентрациями их у больных ГБ II стадии градации по возрасту и степени АГ не проводились.

Выявлялась средняя положительная корреляция между АРП и концентрацией Т3 св. ($r=0,64$, $p<0,05$).

При анализе корреляционных взаимосвязей РААС и показателей СМАД выявлена средняя положительная корреляция между АРП и пульсовым давлением — суточным и дневным ($r=0,49$, $p<0,001$, $r=0,64$, $p<0,001$, соответственно), слабая обратная — между альдостероном и Ср.ДАД днем ($r=-0,34$, $p<0,01$) и средняя положительная — между альдостероном и скоростью утреннего повышения САД и ДАД ($r=0,45$, $p<0,001$ и $r=0,38$, $p<0,01$, соответственно).

Сравнительный анализ АРП и концентрации альдостерона крови при АГ вследствие тиреотоксикоза и ГБ выявил достоверные различия: АРП и концентра-

Таблица 2

Характер активности РААС у больных АГ вследствие тиреотоксикоза в зависимости от степени АГ и возраста ($M \pm m$, n)

Показатель / ср. возраст, к-во	АГ 1-й степени		p
	44,25±2,36 лет, n=14	66,32±2,19 лет, n=12	
АРП, нг/мл/час	3,05±0,13	2,94±0,21	>0,05
Альдостерон, пг/мл	198,42±8,1	195,5±12,37	>0,05
	АГ 2-й степени		
	48,52±3,7 лет, n=12	68,54±2,4 лет, n=18	
АРП, нг/мл/час	2,92±0,25	3,05±0,09	>0,05
Альдостерон, пг/мл	198,75±10,58	204,7±17,37	>0,05

Таблица 3

Сравнительный анализ АРП и концентрации альдостерона крови у больных АГ вследствие тиреотоксикоза и ГБ II стадии ($M \pm m$, n)

Показатель	Тиреотоксикоз, ср. возраст 56,9±2,66 лет, n=56	ГБ, ср. возраст 58,24±2,72 лет, n=24	p
АРП, нг/мл/час	2,99±0,12	1,37±0,14	<0,001
Альдостерон, пг/мл	199,34±12,6	114,92±7,26	<0,01

ции альдостерона крови были выше при тиреотоксикозе (табл. 3).

В соответствии с поставленными задачами, проводилось определение в плазме крови уровня адреналина (АН), норадреналина (НА) и дофамина (ДА), результаты которого представлены в табл. 4.

У больных гипотиреозом и АГ наблюдалось повышенное содержание в плазме крови АН, НА и ДА. Из перечисленных показателей значительнее других превышали норму значения ДА.

У больных тиреотоксикозом и АГ значения НА находились на нижней границе нормы, а значения ДА и АН были ниже нормы.

Корреляционный анализ КХА плазмы и РААС у больных гипотиреозом и АГ выявил сильную обратную корреляцию между АРП и НА ($r=-0,78$, $p<0,001$), между НА и альдостероном ($r=-0,76$, $p<0,01$). Наблюдалась сильная положительная корреляция между концентрацией норадреналина и ТТГ ($r=0,84$, $p<0,01$).

Между показателями СМАД и КХА наблюдались следующие взаимоотношения: сильная отрицательная корреляция между НА и вариабельностью ДАД днем ($r=-0,87$, $p<0,001$), НА и В ДАД сут. ($r=-0,72$, $p<0,001$), АН и вариабельностью ДАД сут. ($r=-0,98$, $p<0,001$), АН и ВДАД днем ($r=-0,91$, $p<0,001$); сильная отрицательная – между АН и значениями пульсового давления суточного, днем и ночью ($r=-0,82$, $p<0,001$, $r=-0,78$, $p<0,001$, $r=-0,89$, $p<0,001$, соответственно).

Ряд корреляционных взаимосвязей выявлен у больных тиреотоксикозом и АГ между КХА и РААС: средняя отрицательная корреляция между НА и альдостероном ($r=-0,64$, $p<0,01$), а также тиреоидной системой – средняя обратная корреляция между АН и Т4 св. ($r=-0,48$, $p<0,01$).

Между показателями СМАД и КХА выявлялась средняя положительная корреляция – между НА и ДАД ср. суточным и днем ($r=0,64$, $p<0,01$, $r=0,76$, $p<0,001$, соответственно); сильная положительная – между НА и В ДАД днем ($r=0,80$, $p<0,001$); сильная отрицательная – между АН и В САД сут. и днем ($r=-0,81$, $p<0,001$ и $r=-0,84$, $p<0,001$, соответственно); средняя положительная – между ДА и Ср.ДАД сут. и днем ($r=0,62$, $p<0,01$ и $r=0,61$, $p<0,001$, соответственно); средняя положительная – между ДА и ИВ ДАД днем ($r=0,65$, $p<0,01$).

Таблица 4

Содержание катехоламинов в плазме крови у больных гипотиреозом, тиреотоксикозом и АГ ($M \pm m$, n)

Показатель	АГ вследствие гипотиреоза, ср. возраст 58,7±2,36 лет, n=34
НА, пг/мл	1055,8±21,43
АН, пг/мл	118,0±7,15
ДА, пг/мл	216,3±14,28
	АГ вследствие тиреотоксикоза, ср. возраст 52,46±2,67 лет, n=38
НА, пг/мл	104,1±9,75
АН, пг/мл	0,8±0,02
ДА, пг/мл	0,5±0,03

Таким образом, высокие значения катехоламинов плазмы крови при гипотиреозе коррелируют с показателями СМАД и тиреоидными гормонами.

Низкие значения катехоламинов плазмы крови при тиреотоксикозе являются следствием повышенного метаболизма и коррелируют с концентрацией Т4 свободного. Участие катехоламинов в генезе гемодинамических изменений подтверждается их корреляцией с показателями суточного профиля АД.

Подводя итог анализу активности РААС и САС в дополнение результатов ранее проведенных исследований, основные положения участия данных систем в патогенезе артериальной гипертензии при тиреотоксикозе и гипотиреозе можно сформулировать следующим образом.

При тиреотоксикозе гормоны щитовидной железы оказывают возбуждающее действие на симпатический отдел вегетативной нервной системы, при этом возрастает число бета-адренорецепторов и повышается их чувствительность к воздействию бета-адренергических веществ [3], что формирует реализацию повышенной активности САС.

Секреция ренина существенно возрастает в результате повышения тонуса симпатической нервной системы, мелкие веточки которой достигают зоны эпителиоидных клеток юкста-гломерулярного аппарата [3,4]. На фоне повышения симпатической активности облегчается конверсия неактивного ренина в активный [25]. Кроме того, экспериментальные исследования выявили увеличение количества рецепторов ангиотензина-1 и, особенно, ангиотензина-2 [22]. В результате снижения ОПСС, на фоне избытка трийодтиронина, происходит изменение перфузии

почек, что, в свою очередь, стимулирует РААС, реабсорбцию натрия в почках и повышение ОЦК [17]. Перечисленные факторы можно считать ответственными за формирование при тиреотоксикозе артериальной гипертензии с повышенной активностью ренина.

Вазопрессорный эффект повышенных концентраций ренина и ангиотензина-2 усиливается, благодаря накоплению в сосудистой стенке натрия, в связи с наблюдающейся в этих условиях стимуляцией минералокортикоидной функции надпочечников и, соответственно, повышенной секреции альдостерона. Ангиотензин-2 оказывает сосудосуживающее влияние путем непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру артерий и артериол. Кроме того, задержка натрия в сосудистой стенке артерий повышает чувствительность заложенных в них рецепторов к циркулирующим в плазме прессорным веществам (ангиотензин-2, катехоламины). Все это способствует еще большему усилению сосудистого тонуса и повышению АД [4].

Васкулоксическое действие увеличенных концентраций ренина в крови может сопровождаться ухудшением реологических свойств крови (гемоконцентрация, повышенная вязкость крови) и нарушением микроциркуляции [4], что также играет роль в патогенезе артериальной гипертензии при тиреотоксикозе.

При гипотиреозе развивается гипокинетический тип гемодинамики, ведущим проявлением которого является снижение сердечного выброса и увеличение ОПСС. На фоне ограничения функциональной активности эндокринных желез и, в первую очередь, коры надпочечников, компенсаторно повышается уровень катехоламинов [3].

Повышение симпато-адреналовой активности в условиях гипотиреоза рассматривают как возможный механизм, противодействующий снижению миокардиальной сократимости и сердечного выброса [17, 20, 26]. Дополнительным фактором в увеличении плазменного уровня катехоламинов является сниженный метаболизм.

На фоне недостатка гормонов ЩЖ в крови и снижения скорости метаболических процессов снижается конверсия неактивного ренина в активный, а также синтез ренина эпителиоидными клетками ЮГА, что и обуславливает низкие абсолютные значения АРП плазмы крови. В снижении синтеза ренина, возможно, играет роль рефлекторное влияние высокого ОПСС.

Полученные результаты дают основание рассматривать АГ при гипотиреозе как низкорениновую. Центральное положение в патогенезе этой формы артериальной гипертензии занимают нарушения водно-натриевого баланса: задержка натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости, высокая чувствительность системы кровообращения к натрию.

Заключение

Активность РААС при АГ у больных гипотиреозом является сниженной, а при тиреотоксикозе — повышенной, активность САС повышена при обеих формах дисфункции щитовидной железы. Измененные концентрации ренина, альдостерона и катехоламинов плазмы крови коррелируют с тиреоидными гормонами, показателями суточного профиля АД, что свидетельствует об участии РААС и САС в патогенезе гемодинамических изменений при АГ у больных гипотиреозом и тиреотоксикозом.

Литература

1. Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф., Дустов А.Д. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при патологии щитовидной железы, основанное на результатах радиоиммунного метода // Тер. Архив. —1987. -№11. —стр. 41-44.
2. Ром-Бугословская Е.С., Комарова И.В. Регуляция секреции альдостерона при тиреотоксикозе. Тиреоидные гормоны как возможные стимуляторы активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Проблемы эндокринологии. —1986. -№2. —стр.13-16.
3. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Москва. «Медицина», 1991. с. 511.
4. Чазова И.Е. Применение ингибиторов АПФ в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. — 2000. —Т.8. -№15-16. —с.610-613.
5. Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Nozarmi K. et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid disease // Horm. Metab. Res. —1997. -№11. —p.580-583.
6. Bing R.F., Briggs R.S., Burden A.C. et al. Reversible hypertension and hypothyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf). —1980. —Vol.13. -№4. —p.339-42.
7. Brammert M., Hallengren B., Lecerof H. et al. Decreased blood pressure response to infused noradrenaline in normotensive as compared to hypertensive patients with primary hypothyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf). —1994. —Vol.40. -№3. —p.317-321.
8. Brown R.T., Laksmanan M.C., Baucom C.E., Polinsky R.L. Changes in blood pressure and plasma noradrenaline in short-term hypothyroidism // Clin. Endocrinol.(Oxf). —1989. —Vol.30. -№6. —p.635-638.
9. Coulombe P., Dussault J., Letarte J., Simmard S. Catecholamine metabolism in thyroid disease. I. Epinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. —1976. —№1. —p.125-131.
10. Coulombe P., Dussault J., Walker P. Plasma catecholamine concentration in hyperthyroidism and hypothyroidism // Metabolism. —1976. -№9. —p. 973-979.
11. Egart F.M., Atamanova T.M., Nazarov A.N. Aldosterone content and renin activity in the plasma of hypothyroidism patients before and during treatment with preparations // Probl. Endocrinol. —1986. —Vol.32. -№1. —p.35-38.
12. Elias A.N., Kyaw T., Valenta L.J., Mashkinpour H. The renin-angiotensin system in hypothyroidism of short duration // Horm. Metab. Res. —1986. —Vol.18. -№5. —p.349-351.
13. Fletcher A.K., Weetman A.P. Hypertension and hypothyroidism // J. Hum. Hypertens. —1998. —Vol.12. —p.79-82.
14. Fommei E., Conti A., Gazetti P., et al. Neuro-adrenal and blood pressure responses to short-term hypothyroidism // American J. of Hypertension. —2001. —Vol.14. —Iss.4. —p.A253-A254.
15. Fregly M.J., Resch G.E., Nelson E.L. et al. Effect of hypothy-

- roidism on responsiveness to beta-adrenergic stimulation // Can. J. Physiol. Pharmacol. -1976. -Vol.54. -№3. -p.200-208.
16. Garcia-Estan J., Atucha N.M., Quesada T., Vargas F. Involvement renin-angiotensin system in the reduced pressure natriuresis response of hyperthyroid rats // Am. J. Physiol. -1995. -№5. -p. E897-901.
17. Klein J., Ojama K. Thyroid disease and cardiovascular system: from theory to practice // J. Clin. Endocrinol. Metab. -1994. -Vol.78. -p.1026-1227.
18. Klemperer J.D., Ojama K., Klein I. Thyroid hormone therapy in cardiovascular disease // Prog. Cardiovasc. Dis. -1996. -Vol.38. -№4. -p.329-336.
19. Kuchel O., Buu N.T., Hamet P., Larochelle P. Hypertension in hyperthyroidism: is there an epinephrine connection? // Life Sci. -1982. -№2. -p. 603-609.
20. Levej G.S. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart: a reevaluation // Am. J. Med. -1971. -Vol.50. -p.413-420.
21. Manhem P., Hallengren B., Hansson B.G. Plasma noradrenaline and blood pressure in hypothyroid patients: effect of gradual thyroxine treatment // Clin. Endocrinol. (Oxf). -1984. -Vol.20. -№6. -p.701-707.
22. Marchant C., Brown L., Sernia S. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. -1993. -Vol.22. -№3. -p.449-455.
23. McDevitt D.G., Riddell J.G., Hadden D.R., Montgomery D.A. Catecholamine sensitivity in hyperthyroidism and hypothyroidism // Br. J. Clin. Pharmacol. -1978. -№10. -p.297-301.
24. Montiel M., Jimenez E., Narvaez J.A., Morell M. Renin-angiotensin-aldosterone system in hyper- and hypothyroid rats during sodium depletion // Endocr. Res. Commun. -1982. -Vol.9. -№3-4. -p.249-260.
25. Nakamura Y., Takeda T., Ishii M. et al. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme activity patients with hyperthyroidism // J. Endocrinol Metab. -1982. -№11. -p.931-934.
26. Polikar R., Burger A.J., Sherner U., Nicod P. The thyroid and the heart: a reevaluation // Circulation. -1993. -Vol.87. -p.1435-1441.
27. Reiners C., Gramer-Kurz E., Pikert E., Schweisfurth H. Changes of serum angiotensin-I-converting enzyme in patients with thyroid disorders // Clin Physiol. Biochem. -1998. -№6. -p.44-49.
28. Velardo A., Del Rio G., Zizzo G. et al. Plasma catecholamines after thyrotropin-releasing hormone administration in hypothyroid patients before and during therapy // Eur. J. Endocrinol. -1994. -Vol.130. -№3. -p.220-223.

Abstract

Activity of renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems (RAAS, SAS) in arterial hypertension combined with hypo- or hyperthyrosis was investigated. RAAS activity was decreased in hypothyrosis, and increased in hyperthyrosis; SAS activity was enhanced both in hypo- and hyperthyrosis. These data correlate with the results of 24-hour blood pressure monitoring, and previous studies' results. The authors conclude that RAAS and SAS might play a role in AH pathogenesis among patients with hypo- or hyperthyrosis.

Keywords: Arterial hypertension, hypothyrosis, hyperthyrosis, renin-angiotensin-aldosterone system, sympatho-adrenal system.

Поступила 10/06-2005

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ МОДУЛЬ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЯХ

Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Агафонов А.В.

Резюме

Изучено влияние гемической гипоксии на липидный спектр и вазодилатирующую функцию эндотелия при железодефицитных анемиях. Обследовано 35 больных железодефицитными анемиями. Оценивали липидный спектр крови, состояние липидной пероксидации и антиокислительного потенциала крови, а также вазодилатирующую функцию эндотелия. Развитие анемического состояния, независимо от причин, характеризуется антиатерогенными изменениями липидного спектра, формированием антиоксидантного стресса и дисфункции эндотелия, которые можно рассматривать в качестве предиктора тяжелых сосудистых расстройств. Решающее значение в развитии метаболической дезорганизации и эндотелиальной дисфункции имеет степень тяжести анемического симптомокомплекса.

Ключевые слова: железодефицитные анемии, липидный спектр, прооксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Клиническому развитию атеросклероза предшествует целый ряд причин, в том числе — нарушения обмена липидов и наличие факторов риска [8]. К наиболее актуальным факторам риска относятся семейный анамнез, мужской пол, возраст, наличие атерогенной дислипидопротеидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курение, ожирение центрального типа, гиподинамия, эндотелиальная дисфункция [5, 8, 16]. Вместе с тем, не вызывает сомнения роль в процессах атерогенеза некоторых клеточных регуляторов атерогенеза — макрофагов-моноцитов, нейтрофилов [7, 10, 13], эритроцитов [6, 11, 17]. Одновременно с этим нельзя исключить, что гипоксия любого происхождения сопровождается снижением синтеза эндотелий-релаксирующего фактора, что рассматривается как один из важнейших механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

Материал и методы

Обследовано 35 больных железодефицитными анемиями (ЖДА) в возрасте от 40 до 60 лет. Основными критериями ЖДА служили гипохромный ее характер, снижение концентрации железа сыворотки крови и увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки. Кроме лабораторных признаков заболевания, существенное значение имели клинические проявления (табл. 1). Кроме обычных для железодефицитных анемий циркуляторно-гипоксического синдрома и синдрома тканевой сидеропении, у 10 пациентов имели место клинические признаки прогрессирующей стенокардии, проявляющиеся недавно возникшими загрудинными болями или снижением толерантности к физическим нагрузкам.

Группу сравнения составили 25 практически здоровых добровольцев. Исследуемые группы сопоставимы по полу и возрасту.

Оценивались следующие параметры метаболического модуля: концентрация триглицеридов, холестерина и его фракций, индекс атерогенности, показатели свободно-радикального окисления липидов. Концентрацию общего холестерина (ХС, ммоль/л) определяли методом Илья. Содержание β -холестерина (β -ХС, ммоль/л) оценивали по методике, основанной на способности β -холестерина (β -ХС, ммоль/л) и пре- β -холестерина (пре- β -ХС, ммоль/л) осаждаться гепарином в присутствии ионов марганца, оставляя в надосадочной жидкости β -ХС. Уровень триглицеридов (ТГ, ммоль/л) исследовали с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). Концентрацию β -ХС, пре- β -ХС, а также индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формулам. Активность свободно-радикального окисления липидов оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитарной массе. Антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов — по торможению ПОЛ в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (эндотелиальной дисфункции) оценивали на ультразвуковом аппарате SONOS —4500 (фирмы «Hewlett Packard», США) линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике Celermajer и соавт.

Результаты исследования

Концентрация ТГ в плазме крови больных ЖДА составила $1,06 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ниже аналогичного показателя группы сравнения (табл. 2). Подобные изменения имели место и со стороны других проатерогенных фракций липидов. Следует отметить, что концентрация β -ХС была больше, чем у здоровых ($p=0,046$). Итогом имеющейся дисли-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ЖДА

Параметр	ЖДА
Количество наблюдений	35
Пол: мужской	12
женский	23
Средний возраст, годы	52,5±6,9
Клинические синдромы	
-анемический	35
-синдром тканевой сидеропении	24
-стенокардия	10

попротеидемии стало уменьшение ИА, который составил $2,03 \pm 0,42$ ед. и был достоверно меньше этого показателя группы сравнения ($p=0,006$).

Определенные изменения при ЖДА развиваются со стороны липидной пероксидации и антиокислительной активности. Достоверно ниже, по сравнению с показателями здоровых, в исследуемой группе была АОА плазмы и эритроцитов ($p=0,0008$ и $p=0,0005$, соответственно).

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на показатели метаболического модуля, является степень тяжести анемии (табл. 3).

При ЖДА легкой степени выявлены достоверно максимальные концентрации ТГ по сравнению с таковыми при среднетяжелой и тяжелой анемиями. Аналогичные «по знаку» сдвиги были обнаружены со стороны пре-β-ХС. Выявлены стабильно низкие, независимо от степени тяжести анемии, значения ХС и β-ХС. По мере нарастания степени тяжести ЖДА, отмечена тенденция к снижению β-ХС, с минимальными значениями этого показателя при тяжелой анемии. Величина ИА была достоверно ниже аналогичного показателя здоровых. Зависимости ИА от тяжести заболевания не выявлено (табл. 3).

Анализируя показатели свободно-радикального окисления липидов, следует отметить достоверное снижение АОА плазмы и эритроцитов во всех трех

Таблица 2

Показатели метаболического модуля при ЖДА ($M \pm m$)

Параметр	ЖДА n=35	Группа сравнения n=25
ТГ, ммоль/л	$1,06 \pm 0,16$	$1,67 \pm 0,06$
ХС, ммоль/л	$4,68 \pm 0,46^{**}$	$6,06 \pm 0,36$
α-ХС, ммоль/л	$1,59 \pm 0,10^*$	$1,32 \pm 0,16$
Пре-β-ХС, ммоль/л	$0,51 \pm 0,12^{**}$	$1,12 \pm 0,24$
β-ХС, ммоль/л	$2,56 \pm 0,54^{**}$	$3,64 \pm 0,38$
ИА, усл.ед.	$2,03 \pm 0,42^{**}$	$3,83 \pm 0,30$
МДА плазмы, нмоль/мл	$1,02 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,06$
МДА эритроцитов, нмоль/мл	$3,36 \pm 0,12$	$3,56 \pm 0,18$
АОА плазмы, %	$46,27 \pm 1,60^{**}$	$55,52 \pm 2,90$
АОА эритроцитов, %	$23,52 \pm 1,28^{**}$	$59,25 \pm 2,62$

Примечание: *достоверность различий основных показателей с группой контроля ($p<0,05$); **достоверность различий показателей с группой контроля ($p<0,001$).

подгруппах больных ЖДА по сравнению со здоровыми. Достоверной зависимости параметров антиокислительного потенциала крови от степени тяжести анемии не обнаружено. Концентрация МДА плазмы и эритроцитов не отличалась от таковых параметров в группе сравнения.

Методом корреляционного анализа выявлена положительная связь количества эритроцитов и холестерина ($r=0,54$, $p=0,0035$), β-ХС ($r=0,65$, $p=0,0007$) и ИА ($r=0,62$, $p=0,0057$) при ЖДА. Позитивная корреляция также имеет место между количеством эритроцитов и концентрацией β-ХС ($r=0,37$, $p=0,046$).

Одновременно с исследованием параметров метаболического модуля при ЖДА проводилось исследование вазодилатирующей функции эндотелия.

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия у больных железодефицитными анемиями составил $8,36 \pm 2,18\%$, тогда как у здоровых он был достоверно выше и равнялся $17,19 \pm 3,64\%$ ($p=0,0067$). Показатели вазодилатирующей функции эндотелия в зависимости от степени тяжести анемии

Таблица 3

Параметры метаболического модуля больных ЖДА в зависимости от степени тяжести анемии ($M \pm m$)

Параметр	ЖДА		
	I степень n=7	II степень n=14	III степень n=14
ТГ, ммоль/л	$1,88 \pm 0,21$	$0,99 \pm 0,07^* p=0,0007$	$0,96 \pm 0,12^* p=0,0007$
ХС, ммоль/л	$4,51 \pm 0,30^*$	$4,71 \pm 0,23^*$	$4,26 \pm 0,22^*$
α-ХС, ммоль/л	$1,66 \pm 0,11^*$	$1,72 \pm 0,05^*$	$1,56 \pm 0,06$
Пре-β-ХС, ммоль/л	$0,81 \pm 0,09$	$0,41 \pm 0,03^* p=0,0006$	$0,56 \pm 0,06^* p=0,0025$
β-ХС, ммоль/л	$2,03 \pm 0,41^*$	$2,54 \pm 0,22^*$	$2,25 \pm 0,14^*$
ИА, ед.	$1,81 \pm 0,36^*$	$1,74 \pm 0,16^*$	$1,78 \pm 0,20^*$
МДА пл., нм/мл	$0,94 \pm 0,17$	$1,03 \pm 0,14$	$1,00 \pm 0,21$
МДА эр., нм/мл	$3,26 \pm 0,39$	$3,46 \pm 0,34$	$3,45 \pm 0,29$
АОА пл., %	$43,92 \pm 3,78^*$	$49,63 \pm 3,66$	$45,90 \pm 4,32^*$
АОА эр., %	$24,57 \pm 4,80^*$	$21,02 \pm 4,28^*$	$20,88 \pm 4,71^*$

Примечание: *достоверность различий показателей больных ЖДА с показателями группы сравнения; p-достоверность различий показателей больных ЖДА II и III степени тяжести с больными ЖДА I степени.

Таблица 4

Эндотелий-зависимая вазодилатация при ЖДА ($M \pm m$)

Параметр	Контроль (n=25)	ЖДА легкой степени (n=7)	ЖДА средней степени (n=14)	ЖДА тяжелой степени (n=14)
ЭЗВД, %	17,19±3,64	12,38±5,71	8,64±2,73 p=0,029	6,27±3,11 p=0,0007

Примечание: p-достоверность различий ЭЗВД больных ЖДА в сравнении со здоровыми.

представлены в табл. 4. Наиболее значимые нарушения вазодилатирующей функции эндотелия выявлены при ЖДА тяжелой степени, что проявилось приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия всего на $6,27 \pm 3,11\%$, по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения ($p=0,0007$).

Математический анализ выявил позитивную связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и степенью тяжести анемии ($r=0,84$, $p=0,0003$), а также между ЭД и концентрацией в крови ХС и β -ХС ($r=0,63$, $p=0,0005$ и $r=0,79$, $p=0,0004$, соответственно).

Влияние на функцию эндотелия параметров липидной пероксидации маркируется негативной связью между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r=-0,68$, $p=0,005$ и $r=-0,76$, $p=0,0004$) и положительной корреляцией эндотелий-релаксирующей функции и АОА плазмы ($r=0,81$, $p=0,0003$).

Обсуждение

Формирование атеросклероза обусловлено нарушениями со стороны нескольких механизмов, в том числе — метаболического и эндотелиального модулей. Метаболический модуль включает в себя три компартамента — липидный спектр крови, свободно-радикальное окисление липидов и антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов. Основной составляющей эндотелиального модуля представляется вазодилатирующая активность эндотелия.

Существует несколько причин, приводящих к на-

рушению в липидном спектре крови при анемиях. Одна из точек зрения на этот феномен сформулирована В.И.Феденковым в 1974 году [11]. Автор предположил наличие у эритроцитов так называемого «холестеринпонижающего эффекта», связанного с действием ферментативных систем стромы эритроцитов. Считается, что при атеросклерозе, с одной стороны, образуются эритроциты с более активными ферментами, обеспечивающими «холестеринпонижающий феномен», а с другой, плазма с увеличенным количеством холестерина тормозит способность эритроцитов к снижению концентрации липидов, создавая дополнительные условия к накоплению холестерина в крови [11].

Сопоставление степени снижения ХС при постгеморрагической анемии и у доноров позволило предположить, что основным стимулом, ведущим к снижению концентрации ХС, является не столько кровопотеря *per se*, сколько развивающаяся вслед за ней анемизация и гипоксия [1].

Результаты проведенного исследования указывают на имеющиеся нарушения липидного гомеостаза крови при ЖДА, которые проявляются снижением концентрации основных проатерогенных фракций. Выявленные изменения зависят от степени тяжести анемии. При ЖДА легкой и средней степени тяжести имело место снижение концентрации в крови основных проатерогенных фракций липидов. При тяжелой железодефицитной анемии нарушения липидного спектра были еще более значимы и проявлялись

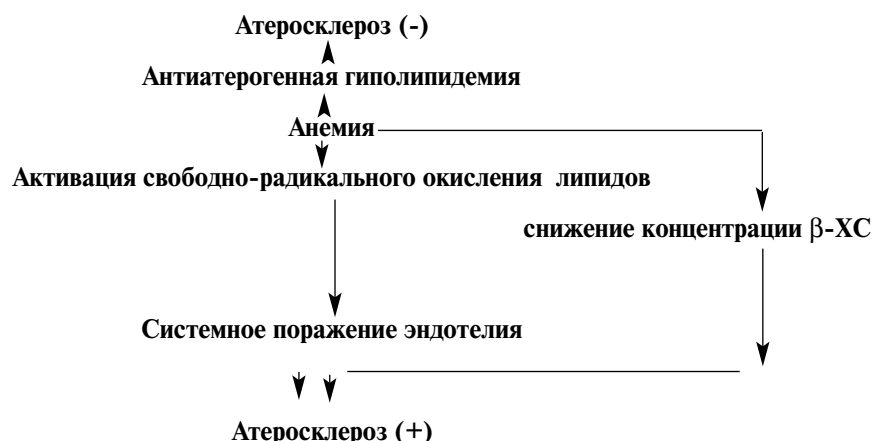


Рис. Особенности атерогенеза при железодефицитных анемиях.

уменьшением концентрации в крови как проатерогенных, так и антиатерогенных составляющих.

Однако не следует забывать о том, что гипоксия лежит в основе активации липидной перекисидации [7]. Логические построения в данном случае выглядят следующим образом: гипоксия — лактацидемия — повышенный распад адениловых мононуклеотидов — увеличение гипоксантина — увеличение продукции перекиси водорода и супероксидных радикалов. Помимо этого, не исключается непосредственное влияние гемической гипоксии на АОА крови [3].

Изменения со стороны параметров свободно-радикального окисления липидов и антиокислительного потенциала крови в той или иной мере наблюдаются при ЖДА, причем, независимо от причины, эти сдвиги однонаправлены и заключаются в выраженном снижении АОА как плазмы, так и эритроцитов. Подобные изменения свидетельствуют о снижении антиокислительной защиты, что, в конечном итоге, можно расценивать как одно из проявлений прооксидантного стресса [4,14,15].

Вместе с тем, установлено, что гипоксия любого генеза (гипоксическая, гемическая и пр.) сопровождается увеличением продукции оксида азота, диффундирующего из кислород-чувствительной в эритропоэтин-продуцирующую клетку почки и активирует процессы, приводящие к повышению экспрессии эритропоэтиновой мРНК [12]. Одновременно с этим наблюдается снижение синтеза эндотелий-релаксирующего фактора или потеря его эффектов вследствие дисфункции эндотелия, что рассматривается как один из важнейших этапов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

Влияние метаболической дезорганизации и эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза

при железодефицитных анемиях представлено на рисунке.

При ЖДА легкой и средней степени тяжести антиатерогенное изменение компартаментов метаболического модуля в некоторой степени уравнивает негативное влияние эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза. При усугублении степени тяжести анемии равновесие нарушается за счет нарастания выраженности ЭД, а также за счет углубления метаболической дезорганизации. Клинически это проявляется возникновением или прогрессированием ИБС, что и имело место у 71,4% больных тяжелой ЖДА.

Таким образом, анализируя параметры метаболического модуля и функцию эндотелия при железодефицитной анемии, можно предположить следующее развитие событий:

- формирование железодефицитной анемии, независимо от ее причины, сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, проявляющейся антиатерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением антиокислительного потенциала, причем наибольший вклад в формирование этого процесса вносит степень тяжести анемии, а значит — выраженность гемической гипоксии;

- гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его вазодилатирующей функции;

- нарастание степени тяжести анемии сопровождается углублением метаболической дезорганизации, снижением концентрации β -ХС, что в условиях существенного нарушения ЭЗВД, может сопровождаться появлением клинических признаков ИБС или ее прогрессированием.

Литература

1. Бобылев Ю.М. Состояние липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у регулярных доноров и больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис.канд. мед. Наук. — Свердловск. — 1989.
2. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология.-1981.-№ 6. — С. 118-123.
3. Головин А.А. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитных анемий // Терапевт. архив. — 1991. - № 2. — С. 85-87.
4. Ершов В.И. Клиника железодефицитной анемии и ишемической болезни сердца и патогенетическое значение свободно-радикальных процессов при них: Автореф дис ...д-ра мед наук -М., 1995.
5. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевт. архив. —1997. - № 6. — С. 75-78.
6. Кириленко Н.П., Парамонова И.В. Липиды эритроцитов и ишемия миокарда у больных железодефицитной анемией // Кардиология. — 1995. - № 2. — С. 48-50.
7. Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р. Состояние свободно-радикальных процессов при железодефицитных анемиях // Терапевтический архив. — 1991. - № 7. — С. 85-87.
8. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы // Кардиология. — 1994. - № 4. — С. 80-83.
9. Смирнов В.Н., Репин В.С. Атеросклероз: клеточные проявления и механизмы развития заболевания в артериях человека //Бюл. ВКНЦ АМН СССР. — 1985. - № 2. — С. 13-31.
10. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза // Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации. — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. — С. 258-265.
11. Феденков В.И. Состояние холестерина обмена эритроцитов в норме и при атеросклерозе: Автореф. дис.докт. мед наук. — Новосибирск. — 1974.
12. Фишер Дж. Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // Гематология и трансфузиология. — 1997. - № 1. — С. 19-22.
13. Crawford D.W., Morel D., Chisolm G.M. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic // J. Leuk. Biol.-1985.-Vol. 38.-P. 341-348.
14. Dabbagh A.J., Mannion T., Lynch S.M., Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vitro // Biochem. J.-1994.- Vol. 300.-P 799-803.

15. Kanzi L., Edward C.T., Grant P.N. Oxidativ status of lipoproteins in coronary disease patients // Amer. Heart J.-1992.-Vol. 123.-№ 2.-P. 285-290.
16. Snejberg D. Lipoproteins and atherosclerosis: A look back and look ahead // Atherosclerosis.-1983.-Vol. 3.-P. 283.
17. Sullivan J.L. The iron paradigm of ischemic heart disease // Amer. Heart J.- 1989.-Vol. 117.-№ 5.-P.1177-1188.

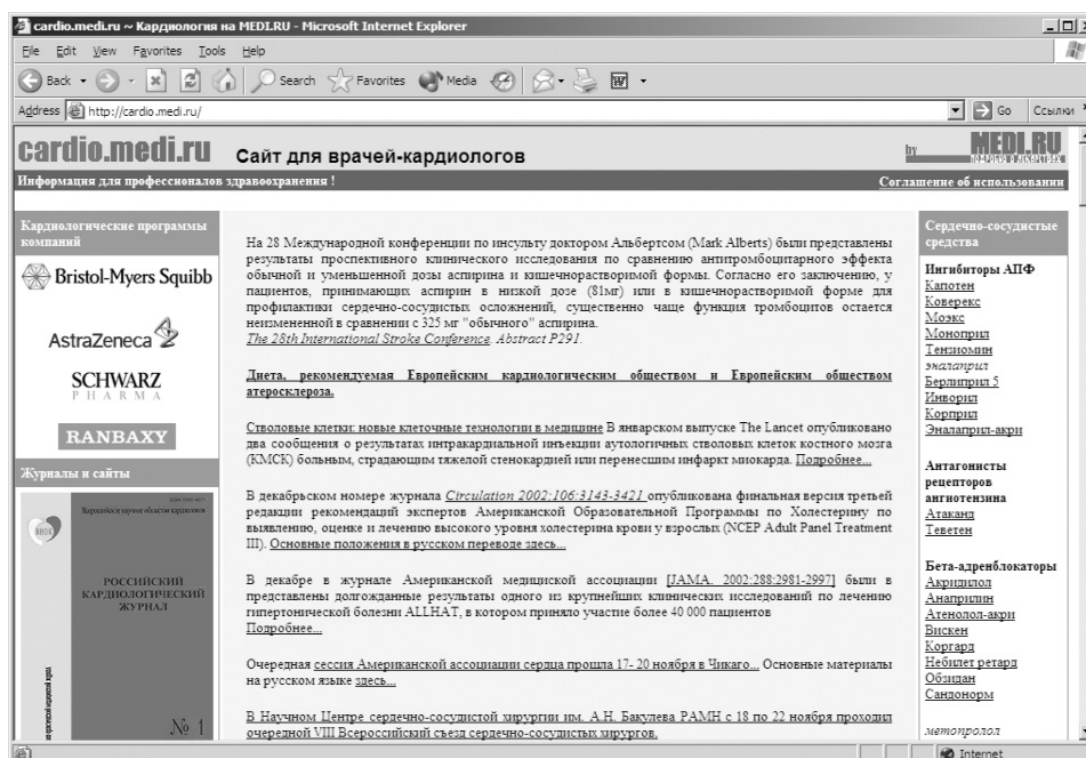
Abstract

Hemic hypoxia influence on lipid profile and vasodilating endothelial function in iron-deficiency anemias was studied in 35 patients. Blood lipid profile, lipid peroxidation, blood antioxidant potential, and vasodilating endothelial function were assessed. Anemia, regardless of its etiology, was characterized by antiatherogenic lipid profile dynamics, antioxidant stress, and endothelial dysfunction development, that could be regarded as severe vascular dysfunction predictor. Anemic syndrome severity plays an important role in the development of metabolic dysbalance and endothelial dysfunction.

Keywords: Iron-deficiency anemias, lipid profile, prooxidant stress, endothelial dysfunction.

Поступила 14/12-2004

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



РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И ЭНТЕРОВИРУСЫ

Митрофанова Л. Б.¹, Шляхто Е. В.¹, Ковальский Г. Б.²

НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова Росздрави¹; городское патолого-анатомическое бюро², Санкт-Петербург.

Резюме

На материале от 1086 прооперированных больных с пороками сердца проводились: традиционное гистологическое исследование, серебрение ядрышковых организаторов с подсчетом среднего количества гранул серебра на ядро эндотелиоцита и фибробласта; иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к энтеровирусам, виментину, десмину, SMA, Ki-67-, bcl-2-антигенам; цитологическое исследование мазков-отпечатков и полимеразно-цепная реакция клапанов. Была выявлена репликация энтеровирусов в эндотелиоцитах, фибробластах, миофибробластах и гладкомышечных клетках во всех случаях активного ревматизма, а также подавление функции эндотелия под воздействием энтеровирусной инфекции.

Ключевые слова: ревматизм, энтеровирусы, клапаны сердца.

Изучение неполиомиелитных энтеровирусов (Эв) началось в 1948 году, когда в городке Коксаки (США) из содержимого кишечника больных детей с симптомами поражения центральной нервной системы были выделены первые представители этой группы, относящиеся к семейству пикорнавирусов. Известны 87 серотипов Эв. Из них 64 являются патогенными для человека. Эв распространены во всех странах мира. Они обнаруживаются в пищевых продуктах и воде, характеризуются небольшими размерами вирионов: 25-35 нм. Вирусы обладают широким спектром патогенности, что объясняется их способностью репродуцироваться в нервных клетках, клетках соединительной ткани, эндотелии, эпителии, миоцитах и кардиомиоцитах, а также большой изменчивостью их свойств и способностью персистировать в организме хозяина [11].

Убедительные доказательства персистенции Эв в миокарде были получены по: обнаружению самих вирусов, их антигенов и РНК; сохранению высоких уровней антител к вирусам; накоплению клинических наблюдений хронического и рецидивирующего течения сердечной патологии, обусловленной ими. При миокардите инфицированность Эв составляет от 73,1% до 82%, при дилатационной кардиомиопатии — 75% [6, 9]. В основном, это вирусы Коксаки серотипов А 9, 13, 18, В 3 и 4. Эв были выявлены и у 77% больных ревматизмом (Р). При серологическом исследовании у этих больных обнаруживались высокие титры антител к Эв Коксаки А 3, 6, 13, 17, 18; В 1-6 и ЕСНО 8, 15, 16. Тем не менее, на сегодняшний день нет однозначного толкования присутствия Эв при Р. Не исключается их альтернативная стрептококку роль в этиологии заболевания. Высказывается предположение о том, что, по аналогии с дилатационной кардиомиопатией, Эв способствуют хронизации Р с формированием порока, облегчая прогрессию острого процесса в затяжной. В то же время, Р может повы-

шать восприимчивость организма к данным вирусам. В связи с этим, изучение роли энтеровирусной инфекции в патогенезе современного Р представляется актуальным.

Цель исследования — определение роли энтеровирусной инфекции при ревматизме.

Материалы и методы

Использован материал от 1086 прооперированных больных с пороками сердца. Группа контроля — 35 умерших без патологии сердца. Парафиновые срезы митрального и аортального клапанов окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по ван-Гизону, азотнокислым серебром. С помощью последней окраски выявляли ядрышковые организаторы с подсчетом среднего количества гранул серебра на одно ядро фибробласта (Ф) и эндотелиоцита (Э) в группах вялотекущего активного Р, инфекционного эндокардита (ИЭ), мезенхимальной дисплазии (МД) и контроля (соответственно, 17, 15, 16, 15 случаев). В этих же случаях проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) клапанов с использованием моноклональных мышиных антител фирмы ДАКО к Ki-67-, bcl-2-антигенам, к виментину, десмину и SMA (гладкомышечному актину). ИГХИ с использованием моноклональных антител к Эв (ДАКО) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) на выявление РНК Эв в митральном клапане проводились в группах активного и неактивного Р, МД и контроля (соответственно, 14, 7, 10 и 10 случаев). Протокол ИГХИ включал инкубацию с первичными антителами в течение 18 часов при температуре 6°C. Антитела к Эв разводились в 1%-м растворе бычьего сывороточного альбумина 1:100.

В 250 случаях исследовались мазки-отпечатки клапанов, окрашенные по Паппенгейму. Активность Р констатировали при одновременном наличии признаков дезорганизации соединительной ткани, кле-

Таблица 1

Средние значения индексов пролиферации (по Ki-67), апоптоза (по Bcl-2) и ядрышковых организаторов (ЯО) в ядре фибробластов и эндотелиоцитов при разных заболеваниях клапанов сердца

Показатели	Ревматизм (митральный и аортальный клапаны; n-17)	Инфекционный эндокардит (митральный и аортальный клапаны; n-15)	Мезенхимальная дисплазия (митральный и аортальный клапаны; n-16)	Неизмененные клапаны (митральный и аортальный; n-15)
Ср. кол-во ЯО в эндотелиоцитах	2,0±0,4	5,2±2,6	3,3±1,8	2,1±0,5
Индекс пролиферации эндотелиоцитов	3,0±1,8%	22,0±15,7%	1,6±1,4%	0,6±0,4%
Индекс апоптоза эндотелиоцитов	14,2±7,5%	12,2±5,9%	1,6±1,4%	0,5±0,5%
Ср. кол-во ЯО в фибробластах	3,0±0,8	6,3±1,9	2,9±0,8	2,2±1,0
Индекс пролиферации фибробластов	3,1±3,3%	15,3±11,9%	1,5±1,5%	0,8±0,6%
Индекс апоптоза фибробластов	3,7±2,7%	1,9±0,8%	0,9±0,7%	0,8±0,7

точной инфильтрации, набухания и пролиферации Э. Каждый признак оценивался в крестах (+) со следующей формулировкой степени активности процесса: $\pm$ — вялотекущий процесс, $++$ — умеренной степени активности, $+++$ — высокой. Фаза активности Р оценивалась по критериям Т. И. Сучковой [3].

Результаты исследования

В операционном материале Р был выявлен у 622 больных, т.е. в 57% случаев (средний возраст больных — 47 лет, 40% мужчин и 60% женщин). В среднем диагноз Р (по историям болезни) устанавливали в 18 лет. Первые атаки Р у разных пациентов отмечались в возрасте от 3 до 51 лет. У 16% больных Р диагностировали после 25 лет. ИЭ осложнял течение Р всего у 8% больных, тогда как на фоне МД он развивался у 22% больных, т.е. почти в 3 раза чаще.

Преобладали комбинированный порок митрального клапана (у 35% больных) и сложный порок митрального и аортального клапанов (у 33%). Макроскопический вид МК был традиционным: в виде пиджачной петли или рыбьей пасти со сросшимися по комиссурам, деформированными, утолщенными створками, которые в 85% случаев были кальцинированы, а хордальные нити всегда были утолщены и укорочены. Отверстие аортального клапана было треугольным за счет сращения по комиссурам только на ранних этапах. По мере прогрессирования процесса растущие конгломераты кальция изменяли форму створок и отверстия. Преобладал фибропластический эндокардит. Возвратно-бородавчатый вальвулит отмечали лишь у 24% больных активным Р.

При гистологическом исследовании преобладали пролиферативные формы проявления процесса. У 18% больных в одном клапане был активный Р, в другом — неактивный, еще у 14% изменения в клапанах различались по степени и фазе процесса. Эти наблюдения, на наш взгляд, характеризуют Р, как «блуждающий», непрерывно-прогрессирующий процесс и объясняют высокую частоту расхождений (33%) по активности при клинико-морфологических сопос-

тавлениях. Первая фаза активности процесса встречалась наиболее часто и наблюдалась у 41% больных, II фаза — у 23%, а III — у 37%. Вялотекущий процесс преобладал над Р умеренной и высокой активности. Он встречался у 52% больных.

Продуктивная реакция при Р в подавляющем большинстве случаев была представлена лимфо-гисто-плазмоцитарными инфильтратами. Гранулемы Ашоффа-Талалаева в клапанах встречались лишь у 5% больных с активной фазой процесса. Инфильтративно-продуктивный васкулит был обнаружен в клапанах только у 41% больных с активным Р. Капиллярит обнаруживали чаще — у 50% больных. Начальные проявления Р в виде дезорганизации соединительной ткани, а затем васкуляризации и капиллярита наблюдались в *pars spongiosa* без нарушения целостности Э.

При детальном исследовании эндотелия было выявлено одновременное наличие набухания, пролиферации, дистрофических изменений, некроза и апоптоза со следующим средним соотношением процессов: апоптоз : некроз : пролиферация = 1 : 2,6 : 3,4. Для более объективной оценки набухания и пролиферации Э выстилки клапана использовались мазки-отпечатки, исследование которых позволило выявить, что данные признаки в Э выстилки клапана сопутствуют таковым в Э сосудов лишь в 63% случаев с активным процессом. Причем в половине из них пролиферация Э сопровождается набуханием и цитолизом клеток, а в 23% случаев были обнаружены только цитолиз и дистрофические изменения. Серебрение ядрышковых организаторов в Э выстилки при активном вялотекущем Р показало, что среднее количество гранул серебра в ядре этой клетки статистически достоверно не отличается от такового в группе неизмененных клапанов и достоверно ниже, чем при ИЭ и МД (табл. 1).

Таким образом, несколькими методами была продемонстрирована невысокая пролиферативная активность Э при Р (ниже, чем при МД и ИЭ) на фоне его явной дисфункции с явлениями дистрофии, некроза и апоптоза. Этот факт подтвердили и результаты

Таблица 2

**Результаты иммуногистохимического исследования на наличие антигенов энтеровирусов
в нормальном митральном клапане, при ревматизме и мезенхимальной дисплазии**

Заболевание	Кол-во случаев с наличием энтеровирусов ++++	Кол-во случаев с наличием энтеровирусов +	Кол-во случаев с отсутствием энтеровирусов	Общее кол-во случаев
Ревматизм а/ф	12	2	0	14
Ревматизм н/ф	3	1	3	7
Мезенхимальная дисплазия	4	2	4	10
Нормальные клапаны	0	5	5	10

ИГХИ. В частности, при вялотекущем Р количество Э, находящихся в состоянии апоптоза, в среднем было в 4,7 раз больше, чем пролиферирующих клеток (табл. 1). При ИЭ, наоборот, апоптоз наблюдался в 1,8 раза реже, чем пролиферация Э, а среднее число пролиферирующих клеток в 7,3 раза превышало таковое при Р. При МД среднее число Э в апоптозе соответствовало числу пролиферирующих. В целом, описанные нами изменения Э при Р можно сформулировать как эндотелиоз.

По функциональной же активности Ф группа Р достоверно отличалась от групп неизмененных клапанов и ИЭ и была сравнима с группой МД. Средний процент пролиферирующих Ф при вялотекущем Р соответствовал проценту этих клеток, находящихся в апоптозе.

ИГХИ на наличие Эв в митральном клапане выявило положительное окрашивание моноклональными антителами к вирусам цитоплазмы Э выстилки клапана и сосудов, Ф и гладкомышечных клеток вновь образованных сосудов (рис. 1) в 18 из 21 случая Р (80%), тогда как в группе контроля вирусы были выявлены только в Ф 5 из 10 клапанов (в 50%), а в группе сравнения (МД) – в Ф, Э и недифференцируемых (полиморфных, в том числе, звездчатых) клетках – 4 из 10 случаев (40%). В группе активного Р Эв обнаруживались на всем протяжении (++++) в перечисленных клетках у 12 из 14 больных (табл. 2). У 2 оставшихся больных из этой группы антигены к вирусам обнаруживались в единичных Э и Ф (+). Судя по результатам окрашивания антителами к виментину, десмину и SMA (в среднем, соответственно, $46,3 \pm 25,2\%$, $0,85 \pm 0,5\%$, $24,6 \pm 11,1\%$), не менее 46% клеток фибробластического ряда были представлены миофибробластами.

Таким образом, ИГХИ выявило наличие антигенов Эв в Э, Ф, миофибробластах, гладкомышечных клетках во всех случаях активного Р. Следует отметить, что наибольшее количество положительно окрашенных гладкомышечных клеток и Э выявлялось во вновь образованных сосудах клапана. В группе неактивного Р вирусы манифестировались на всем протяжении (++++) только в 3-х из 7 случаев. Еще в одном случае положительно окрашивались единичные Ф (+). В остальных трех Эв не были обнаружены. Таким образом, иммуногистохимически Эв при неактивном Р выявлялись в 57% случаев, тогда как при активном – в 100%. От группы контроля и срав-

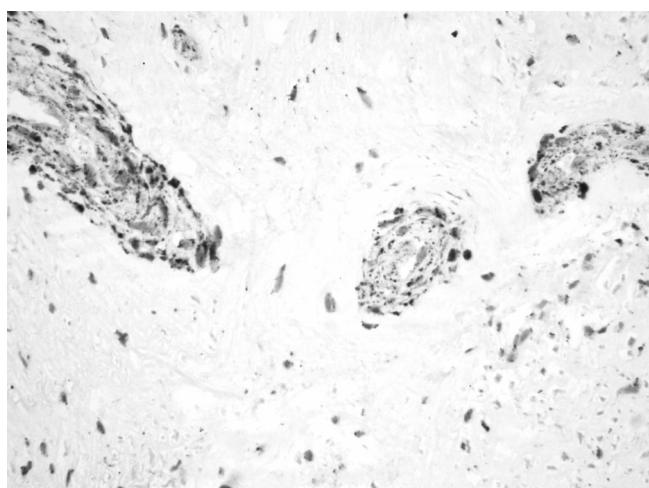


Рис. 1. Энтеровирусы в цитоплазме гладкомышечных клеток и эндотелиоцитах сосудов, фибробластов митрального клапана при активном ревматизме: коричневые включения в цитоплазме клеток. х 400. Окр. моноклональными мышиными антителами к энтеровирусам (DAKO) с подкрашиванием гематоксилином.

Таблица 3

Сравнительная характеристика клапанов на наличие в них энтеровирусов при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) у больных с ревматизмом и мезенхимальной дисплазией

Заболевание	Количество случаев с наличием РНК энтеровирусов при ПЦР-методе	Количество случаев с наличием антигенов энтеровирусов при ИГХИ	Общее количество случаев
Ревматизма а/ф	5	14	14
Ревматизм н/ф	0	4	7
Мезенхимальная дисплазия	2	4	10

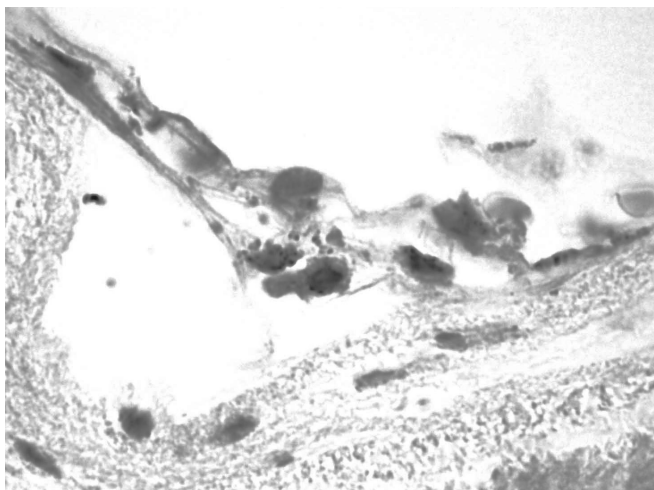


Рис. 2. Энтеровирусы в эндотелиоцитах выстилки митрального клапана при активном ревматизме: коричневые включения в цитоплазме эндотелиоцитов. Альтерация эндотелиоцитов. $\times 1000$. Окр. моноклональными мышиными антителами к энтеровирусам (DAKO) с подкрашиванием гематоксилином.

нения (МД) случаи Р отличались явными дистрофическими и некротическими изменениями, а также апоптозом эндотелия, клетки которого содержали Эв (рис. 2).

Сосуды с интенсивным окрашиванием цитоплазмы практически всех клеток их стенки на Эв также наблюдались только при Р. При сравнении полученных данных с результатами исследования этих же клапанов методом ПЦР (табл. 3) было выявлено, что с помощью последней вирусы обнаруживались в 4,4 раза реже суммарно и в 3,6 раза реже при Р (23% положительных результатов при Р и 20% — при МД). Расхождение результатов, полученных 2 методами, можно объяснить возможностью мутации как самого вириона, так и генов мишени в процессе инфекции [4]. Как причину, нельзя отвергнуть и недостаточный объем материала (2х3 мм). При Р это может быть связано с тем, что в целях исключения кальциноза для ПЦР забирались наименее измененные участки створок.

Обсуждение результатов

Результаты исследования показали, что современный Р чаще всего представляет собой вялотекущий, непрерывно прогрессирующий процесс, сопровождающийся явным снижением защитных сил организма, судя по отсутствию гранул при одновременном наличии других признаков активности. Кроме того, многие авторы отмечают увеличение частоты затяжных, вялотекущих форм заболевания, рефрактерных к обычной антиревматической терапии. Растет количество больных с тяжелым течением послеоперационного периода после протезирования клапанов, характеризующихся вялотекущими, плохо поддающи-

мися антибактериальной терапии осложнениями в виде нагноения операционной раны, медиастенитов, остеомиелитов и прочих заболеваний. Таким образом, складывается представление о снижении иммунитета у больных Р, которое сопровождается подавлением нормальной функции эндотелия с эндотелиозом, что особенно четко выявляется при сравнении с его состоянием в группе контроля, при МД и ИЭ. Явная несостоятельность эндотелия при Р и побудила нас искать дополнительный, повреждающий его фактор. Обнаружение Эв в цитоплазме Э и других клеток клапана, на наш взгляд, объясняет его дисфункцию, сопровождающуюся дистрофией, некрозом и апоптозом. Последний, как известно, является частым спутником вирусной инфекции, в том числе, и Эв [8]. Энтеровирусная инфекция доказана в сердце различными методами: серологически, методами иммунофлюоресценции, гибридизации *in situ*, ПЦР и ИГХИ. Но именно последний метод способен диагностировать репликацию Эв в клетке, так как моноклональные антитела к ним (DAKO) рассчитаны на прикрепление к структурному белку VP1 — индикатору транскрипции и трансляции вирусной РНК [9]. С одной стороны, несомненно присутствие Эв в клетках клапанов при Р. С другой стороны, в отличие от Y. Li et al [10], которые не нашли Эв в миксоматозно измененных клапанах, мы обнаружили их репликацию не только при МД, но и в неизмененных клапанах. Последнее подтверждает результаты исследований других авторов [1, 2], которые обнаружили инфицированность вирусами 11-33% больных ИБС и 64% здоровых лиц, умерших насильственной смертью. Тем не менее, по нашим данным, наличие Эв в цитоплазме Ф клапанов контрольной группы и при МД не сопровождается воспалительной реакцией, как при Р. В этих группах апоптоз Э не преобладает над его пролиферацией, и Эв в Э миксоматозно измененных клапанов не вызывают некроза и некомпенсированного апоптоза. Кроме того, при активном Р Эв выявляются в 100% случаев, тогда как при МД — в 40%, а в неизмененных клапанах — в 50% случаев. Все вышесказанное убеждает нас в мысли о том, что Эв играют несомненную роль в прогрессии Р. Конечно, они не могут конкурировать со стрептококком в отношении этиологии Р, как полагают некоторые авторы [10]. Наиболее вероятно, что вирусы реактивируются или инфицируют клапан уже на фоне текущего Р, который повышает их вирулентность. На наш взгляд, несомненна роль Эв в аутоиммунном механизме процесса, так как доказана перекрестная реакция между вирусами, М-протеином стрептококка и миозином кардиомиоцитов [5]. При этом известно, что Р относят к аутоиммунным заболеваниям с гуморальным и клеточным ответом, вызванным повышенной реактивностью к стрептококковым антигенам, которые

вызывают синтез антител, перекрестно реагирующих с антигенами: основного вещества соединительной ткани, Ф и Э клапана, сарколеммой миокарда и гладких мышц, миозином кардиомиоцитов. Активация Э клапанов, в свою очередь, вызывает экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток-1, что приводит к экстравазации лимфоцитов через Э в субэндотелиальный слой и к запуску реакции воспаления [7]. Таким образом, по мнению S. Roberts et al [12], эндотелий имеет важную, инициирующую роль в патогенезе Р, в то время как описанные нами изменения этой структуры можно сформулировать как эндотелиоз и дисфункцию, обусловленную репликацией Эв. Руководствуясь данным взглядом на патогенез Р, в нашей клинике разрабатывается тактика ведения больных с

непрерывно рецидивирующим течением Р как в до-, так и в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Результаты гистологического, цитологического, иммуногистохимического исследования показали явную дисфункцию Э выстилки клапана и эндотелиоз при Р, которые, очевидно, способствует неуклонному прогрессированию процесса.

2. Подавление функции Э вызвано энтеровирусной инфекцией, которая приводит к его дистрофии, некрозу и апоптозу.

3. Во всех случаях активной фазы Р наблюдается репликация Эв в Э, Ф, миофибробластах и ГМК вновь образованных сосудов клапанов сердца.

Литература

1. Бочаров Е.Ф., Ермак Б.А., Фомин В.В. и др. Энтеровирусная инфекция: новые аспекты. — Новосибирск: Наука, 1990. — 224 с.
2. Когут Е.П., Лозовская Л.С., Жердева А.Н. Персистенция вируса Коксаки А13 в семьях больных ревматизмом детей//Вопросы вирусологии. — 1981. - №4. — С.446-457.
3. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. — М.: Гос. изд. мед. лит., 1963. — 322 с.
4. Coyle P.V., Jain S., Wyatt D. et al. Description of a nonlethal herpes simplex virus type 1 glycoprotein D deletion mutant affecting a site frequently used for PCR//Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2000. — Vol.7. — P.322-324.
5. Cunningham M. W. T-cell mimicry in inflammatory heart disease//Molecular Immunology. — 2004. — Vol.40. — P.1121-1127.
6. Fujioka Sh., Kitaoura Y., Deguchi H. et al. Evidence of viral infection in the myocardium of american and japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy//Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol.94. — P.602-605.
7. Galvin J.E., Hemric M.E., Ward K., Cunningham M.W. Cytotoxic monoclonal antibody from rheumatic carditis with human endothelium: implications in rheumatic heart disease//J. Clinic. Invest. — 2000. — Vol. 106. — P.217-224.
8. Kingel K., Rieger P., Mall G. et al. Visualization of enteroviral replication in myocardial tissue by ultrastructural in situ hybridization: identification of target cells and cytopathic effects//Lab. Invest.. — 1998. — Vol.78. — P. 1227-1237.
9. Li Y., Bourlet Th., Andreoletti L. et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy//Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 231-234.
10. Li Y., Pan Z., Ji Y. et al. Enterovirus replication in valvular tissue from patients with chronic rheumatic heart disease//Eur.Heart J. — 2002. — Vol. 23. — P. 567-573.
11. Melnick J. F. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses//Virology. 3rd. - New York: Raven Press, 1996. — P. 656-712.
12. Roberts W.C., Kozanke S., Dunn S.T. et al. Pathogenic mechanisms in rheumatic carditis: focus on valvular endothelium//J. Infect. Dis. — 2001. — Vol.183. — P. 507-

Abstract

In material from 1086 patients who underwent heart valve disease surgery, traditional hystologic assessment, argyrophilic nucleolar organizer analysis, with calculation of mean Ag granule number per endotheliocyte and fibroblast nucleus; immuno-hystochemical assay with monoclonal antibodies to Enteroviruses, vimentin, desmin, SMA, SMA, Ki-67-, bcl-2-antigens; print-smear cytology; and valve PCR were performed. Enterovirus replication was observed in endotheliocytes, fibroblasts, and smooth muscle cells in all cases of active rheumatism. Endothelial dysfunction was associated with Enterovirus infection.

Keywords: Rheumatism, enteroviruses, heart valves.

Поступила 5/03-2005

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Силаев А.А.¹, Турмова Е.П.², Волков В.В.¹, Маркелова Е.В.³, Андреев Д.Б.¹

Филиал НИИ кардиологии Дальневосточного научного центра СО РАМН²; филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН¹ Владивостокский государственный медицинский университет³.

Резюме

У 51 пациента изучали иммунный статус до и после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — без осложнений в течение послеоперационного периода — 23 больных (45,5%); 2 группа — с послеоперационной инфекционно-воспалительной патологией — 28 больных (54,5 %). В результате проведенного исследования выявлено: у кардиохирургических больных имелись отклонения в составе иммунокомпетентных клеток, отражающие напряженность работы системы иммунитета. Снижалась и функциональная активность клеток, имел место дисбаланс в состоянии гуморального иммунитета. У больных с гнойно-септическими осложнениями до операции данные нарушения были более выражены, а после операции отмечалось усугубление выявленных нарушений. Отклонения в иммунном статусе у кардиохирургических пациентов являются неотъемлемым звеном патогенеза и требуют дополнительного выявления факторов риска возникновения послеоперационных осложнений и профилактического назначения иммуностропной терапии.

Ключевые слова: аорто-коронарное шунтирование, гнойно-септические осложнения, иммунный статус, гуморальный иммунитет, отклонения.

Общепризнано, что оперативное вмешательство, особенно с использованием искусственного кровообращения, приводит к усугублению имеющихся у кардиохирургических больных нарушений иммунной защиты. Считают, что нарушения иммунной регуляции, наблюдаемые у хирургических пациентов, определяют симптомокомплекс вторичных иммунодефицитов, которые часто проявляются в развитии инфекционно-воспалительных процессов [1,2,3,4,5,6]. Однако, нельзя не отметить вариабельность значений, характеризующих различные параметры иммунитета у кардиохирургических пациентов [1, 4]. При этом, патогенетическая сущность изменений, наблюдаемых в иммунной системе больных кардиохирургического профиля, все ещё четко не определена. Отсутствие целостного представления о характере иммунодепрессии затрудняет прогнозирование исхода заболевания и обоснование целесообразности назначения и выбора иммунокорректирующей терапии.

Материалы и методы

Иммунный статус исследовали у 51 больного до и после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ): из них мужчин - 48 (94%), женщин - 3 (6%), в возрасте от 35 до 65 лет. У всех больных имелось выраженное атеросклеротическое поражение коронарного русла и абсолютные показания к оперативной реваскуляризации миокарда. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа - без осложнений в течение послеоперационного периода — 23 человека (45,5%), 2-ю группу составили больные с послеоперационной инфекционно-воспалительной патологией

(плевриты, пневмонии, медиа-стиниты, перикардиты, нагноение послеоперационной раны) — 28 больных (54,5 %). Все пациенты получали плановую терапию, включающую антибиотики широкого спектра действия, инфузионную терапию, кардиопротективные препараты, антигипертензивные средства, антикоагулянты, антиагреганты, противоишемические препараты, гастропротекторы. Контролем служили 30 практически здоровых доноров. Иммунологическое исследование больных проводили в соответствии с разработанной панелью стандартных тестов. Для исследования иммунного статуса использовали метод световой микроскопии с использованием моноклональных антител производства НПЦ «Медбиоспектр» (Россия) к дифференцировочным и активационным маркерам, меченных FITC, докрашенных диаминобензидином. Для оценки клеточного звена определяли количество (в % и в 1 мкл. крови) лейкоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3), их иммунорегуляторных субпопуляций: Т-хелперов (CD4), Т-цитотоксических - (CD8) и их соотношение, которое показывало величину иммунорегуляторного индекса (ИРИ = CD4/CD8), а также содержание натуральных киллеров — (CD16); активированных Т и В-лимфоцитов, имеющих рецепторы к ИЛ-2 - (CD25), активированных лимфоцитов, имеющих молекулу межклеточной адгезии (CD54); и лимфоцитов с рецептором для FasL — Fas-лиганда, индуцирующего апоптоз клеток (CD95). Гуморальное звено иммунитета оценивали по относительному и абсолютному содержанию В-лимфоцитов (CD 22), концентрации иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови; последние исследо-

Таблица 1

Состояние иммунного статуса у кардиохирургических больных без послеоперационных осложнений (1 группа).

Показатели М±m	До операции (n=23)		После операции (n=23)		Здоровые доноры (n=20)	
	%	Абс. кл/мкл	%	Абс. кл/мкл	%	Абс. кл/мкл
Лейкоциты	8,03±0,76*	9,61±0,64**	6,45±0,03			
Лимфоциты	29,89±3,19	2,22± 0,23	23,90± 2,51	2,10± 0,17	30,9±1,20	1,99± 0,19
CD 3	59,93±3,64	1,24± 0,12	55,00± 4,46	1,11± 0,10	66,9±2,41	1,33± 0,07
CD 4	32,81±2,27	0,76± 0,12	34,12± 3,75	0,67± 0,07	38,90±1,52	0,77± 0,04
CD 8	31,00±2,84	0,69± 0,08	29,42± 5,87	0,64± 0,12	28,00±2,00	0,55± 0,03
CD 4/CD 8	1,05±0,02**..!!		1,15±0,01**.		1,4±0,2	
CD16	32,26±4,16	0,60± 0,09**	27,62± 4,21	0,54± 0,10*	14,00±0,2	0,27± 0,001
CD22	27,00±3,79	0,50± 0,08**	25,55± 4,34	0,48± 0,06**.	7,32±1,53	0,14± 0,003
CD25	27,00±3,22	0,57± 0,09**	30,37± 4,68	0,52± 0,11**.	2,7±0,0,3	0,05± 0,002
CD54	27,80±3,74	0,54± 0,08**	26,00± 4,69	0,50± 0,08*.	35,13 ±2,16	0,70±0,01
CD95	31,25±3,80	0,60± 0,07**	21,14± 3,56	0,39± 0,04**.. !!	2,51±0,35	0,04±0,003
ФП (%)	69,10±4,26		67,50±4,30.		72,20±2,36	
ФЧ (ч.л.)	6,87±0,38		7,67±1,48		8,32±1,45	
НСТ сп.(ед. опт. пл.)	45,92±2,07 *		41,70±2,68		28,07±2,54	
НСТ сп.(ед. опт. пл.)	46,07±2,29		42,91±3,14		36,15±1,27	
НСТ-фагоцитарный резерв	1,01±0,01		1,07±0,03!		1,30±0,08	
Ig G (г/л)	6,82±0,58*.		7,25±0,34..		10,58±1,42	
Ig M (г/л)	1,14±0,22		1,43±0,28		1,83±0,24	
Ig A (г/л)	1,94±0,41		2,45±0,53		1,92±0,22	

Примечание: * - здесь и далее - различие статистически достоверно по сравнению с контролем ($p<0,05$); ** - различие статистически достоверно по сравнению с контролем ($p<0,01$); · - различие статистически достоверно по сравнению с группой 2 ($p<0,05$); .. - различие статистически достоверно по сравнению с группой 2 ($p<0,01$); ! - различие статистически достоверно между до и послеоперационными значениями ($p<0,05$), !! - различие статистически достоверно между до и послеоперационными значениями ($p<0,01$).

вали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, с помощью иммунодиффузионных планшетов производства «Риафарм» (Москва). Сравнение показателей клеточного звена иммунитета внутри групп и между группами производили, используя абсолютные значения (количество клеток в 1 мкл.) Для оценки фагоцитарного звена иммунной системы определяли количественные показатели фагоцитоза (фагоцитарный показатель и фагоцитарное число) с использованием частиц латекса (латекс для фагоцитоза 1,5 мкм., производства компании «Реакомплекс», Чита). Состояние кислородо-зависимых механизмов бактерицидности оценивали в НСТ-тесте (спонтанный и активированный показатели, фагоцитарный резерв клеток) спектрофотометрическим методом.

Результаты исследований обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica Exel 2000. Определяли среднюю арифметическую вариационного ряда (М), ошибку средней арифметической ($\pm m$), среднее квадратическое отклонение ($\pm s$). Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования

При оценке иммунного статуса нами было отмечено варьирование его показателей как до, так и после

аорто-коронарного шунтирования. Исходя из этого, больные были распределены на 2 группы, как было отмечено выше.

В группе больных с благоприятным течением послеоперационного периода непосредственно перед операцией отмечено напряжение как клеточного, так и гуморального иммунитета (табл. 1).

Нами установлена тенденция к повышению общего количества лимфоцитов и CD8, незначительному понижению CD3 и CD4 клеток, достоверному увеличению CD16, CD25, а также клеток с рецептором к FasL (CD95) и снижению CD54, по сравнению с показателями здоровых доноров. При этом величина иммунорегуляторного индекса (ИРИ) была ниже нормы ($p<0,01$), что указывает на дисбаланс в системе клеточного звена иммунной системы. Нарушений количественных показателей фагоцитоза (ФП и ФЧ) зафиксировано не было. Данные НСТ теста констатировали повышение спонтанного (45,92±2,07 ед. опт. пл. против 28,07±2,54 ед. опт. пл. у здоровых, при $p<0,05$) и активированного (46,07±2,29 ед. опт. пл. против 36,15±1,27 ед. опт. пл. у здоровых, $p>0,05$) показателей состояния кислородозависимых механизмов бактерицидности при одновременном снижении фагоцитарного резерва нейтрофилов (1,01±0,01 против 1,30±0,08 у здоровых, $p<0,01$), что свидетельствует об истощении их резервных возможностей.

Таблица 2

Состояние иммунного статуса у кардиохирургических больных с послеоперационными осложнениями (2 группа).

Показатели	До операции (n=28)		После операции (n=28)		Здоровые доноры (n=30)	
	%	Абс. кл/мкл	%	Абс. кл/мкл	%	Абс. кл/мкл
Лейкоциты	6,86±0,43		11,38±0,9**!!		6,45±0,06	
Лимфоциты	24,05±1,96	1,63± 0,15	16,41± 1,82	1,93±0,22	30,90± 1,20	1,99± 0,19
CD 3	67,08±3,12	1,08± 0,11	61,12± 4,64	1,10±0,13	66,91± 2,41	1,33± 0,07
CD 4	40,85±3,41	0,62± 0,06*	32,85± 3,42	0,57±0,07*	38,90± 1,52	0,77± 0,04
CD 8	38,04±3,84	0,62± 0,08	31,54± 4,34	0,51±0,08	28,00± 2,00	0,55± 0,03
CD 4/CD 8	1,00±0,02**		1,1±0,01**		1,4±0,2	
CD16	44,90±4,54	0,76± 0,13**	34,13± 5,68	0,62±0,14**	14,00± 0,2	0,27± 0,001
CD22	36,40±3,18	0,57± 0,07**	35,44± 5,05	0,76±0,11**!!	7,32± 1,53	0,14± 0,003
CD25	35,60±1,07	0,56± 0,10**	40,00± 4,31	0,79 ±0,11**!	2,7±0,3	0,05± 0,002
CD54	39,53±1,81	0,62± 0,06	42,00± 3,42	0,78±0,09!	35,13 ±2,16	0,70± 0,01
CD95	35,00±3,42	0,56± 0,08**	45,57± 4,62	0,72±0,02**!!	2,51±0,35	0,04±0,003
ФП (%)	65,65±6,31		50,38±5,64*		72,20± 2,36	
ФЧ (ч. л.)	6,43±1,22		5,66±3,05		8,32±1,45	
НСТ сп.(ед. опт. пл.)	40,18±2,83*		40,33±5,48*		28,07± 2,42.	
НСТ акт.(ед. опт. пл.)	40,27±3,70		45,33±4,62		36,15± 1,74	
НСТ-фагоцитарный резерв	1,01±0,07		1,06±0,03		1,30±0,08	
Ig G (г/л)	5,08±0,41**		4,39±0,38**		10,58± 1,42	
Ig M (г/л)	1,96±0,47		1,34±0,34		1,83±0,24	
Ig A (г/л)	2,47±0,49		2,02±0,44		1,92±0,22	

Примечание: * - здесь и далее - различие статистически достоверно по сравнению с контролем ($p<0,05$); ** - различие статистически достоверно по сравнению с контролем ($p<0,01$); - - различие статистически достоверно по сравнению с группой 2 ($p<0,05$); -- - различие статистически достоверно по сравнению с группой 2 ($p<0,01$); ! - различие статистически достоверно между до и послеоперационными значениями ($p<0,05$); !! - различие статистически достоверно между до и послеоперационными значениями ($p<0,01$).

При оценке состояния гуморального звена иммунитета выявлены значительные отклонения показателей от нормальных величин (табл.1). До операции зафиксировано достоверное повышение В-лимфоцитов. При этом отмечалось снижение функциональной активности В-клеток и выраженное уменьшение продукции ими иммуноглобулинов Ig M и IgG.

В послеоперационном периоде у больных без осложнений большинство показателей иммунного статуса также достоверно превышали соответствующие величины здоровых доноров. Однако регистрировалась тенденция к постепенному уменьшению напряженности иммунной системы. Отмечалось снижение общего числа лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, CD16, CD25; сохранялся низкий уровень CD54 клеток; зафиксировано достоверное уменьшение CD95 клеток по сравнению с дооперационным уровнем. Особенно следует отметить достоверное увеличение иммунорегуляторного индекса ($p<0,01$) и тенденцию к нормализации показателей фагоцитарной активности по НСТ тесту. Зафиксировано снижение CD22 клеток и нарастание уровня IgG и IgM, при этом уровень Ig A незначительно превышал показатели здоровых людей.

При оценке показателей иммунного статуса перед операцией реваскуляризации миокарда у больных с послеоперационными гнойно-септическими ослож-

нениями выявлены несколько иные закономерности. В этой группе регистрировалось уменьшение абсолютного числа лимфоцитов, что приводило к уменьшению абсолютного уровня CD3 и, особенно, CD4 клеток, более выраженному, чем у больных 1 группы ($p<0,05$). Как и в группе без осложнений, регистрировалось снижение уровня CD54. В то же время, отмечалось увеличение содержания CD8, достоверное увеличение CD16, CD95 ($p<0,01$) и CD25 - клеток ($p<0,05$), по сравнению со здоровой группой. Причем, абсолютный уровень CD8 и CD95 был незначительно ниже, а уровень CD16 и CD54 клеток, напротив, выше показателей группы без осложнений. Было характерно снижение ИРИ по сравнению с группой с благоприятным течением послеоперационного периода ($p<0,05$) и здоровыми донорами ($p<0,01$). Показатели спонтанного и активированного НСТ-теста хотя и превышали уровень контрольной группы, но были несколько ниже показателей больных 1 группы ($40,18\pm2,83$ и $40,27\pm3,70$, против $45,92\pm2,07$ и $46,07\pm2,29$, соответственно), при этом фагоцитарный резерв между группами отличий не имел ($1,00\pm0,01$ против $1,01\pm0,07$). При анализе состояния гуморального звена иммунной системы зафиксировано увеличение уровней В-лимфоцитов (CD 22), IgM и IgA, как по сравнению с показателями больных без осложнений, так и здоровой группой; снижение IgG, по срав-

нению с группой 1, и достоверное снижение последних по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$) (табл.2).

Мониторинг показателей иммунного статуса у пациентов с послеоперационными осложнениями (2 группа) позволял установить сохранение, а по ряду показателей - даже углубление дисрегуляции в работе иммунной системы у данной группы больных. Отмечался лейкоцитоз, уровень CD3 практически не изменялся по сравнению с дооперационным уровнем, сохранялась тенденция к уменьшению Т-хелперов и снижению абсолютного уровня CD8 клеток. Уровень CD16 хотя и снижался, но при этом все еще оставался высоким по сравнению с контрольной группой практически здоровых доноров. ИРИ, по сравнению с дооперационным уровнем, имел незначительную тенденцию к повышению, но также был достоверно ниже уровня здоровых людей. В отличие от показателей больных с благоприятным течением послеоперационного периода, не уменьшалось, а происходило достоверное нарастание клеток в состоянии активации (CD25 и CD54), а также клеток с рецептором к FasL (CD95).

Учитывая, что для реализации иммунного ответа имеет значение не только количество иммунокомпетентных клеток разной специфичности, но и их соотношение, представлялось важным изучить отношение исследуемых маркёров активации и апоптоза.

В обеих группах больных до операции показатели отношения CD25/CD95 были значительно ниже контрольного уровня, при этом незначительно отличаясь между собой (в группе без осложнений - $0,95 \pm 0,05$, в группе с осложнениями - $1,00 \pm 0,07$, против $17,8 \pm 3,12$ в контрольной группе). После операции происходило постепенное нарастание данного показателя в группе больных без осложнений, а во 2-й группе больных, наоборот, отмечалось его снижение ($1,3 \pm 0,16$ в 1-й группе, против $0,87 \pm 0,06$ во 2-й группе). Отношение CD54/CD95 до операции в группе без осложнений было ниже контрольного уровня и уровня в группе сравнения ($0,56 \pm 0,08$ против $1,07 \pm 0,24$ и $1,10 \pm 0,17$). После операции происходило нарастание данного отношения в группе без осложнений, а в группе пациентов с осложнениями его величина снижалась. ($1,28 \pm 0,14$ - в 1-й группе, против $0,95 \pm 0,12$ во 2-й группе). Таким образом, в динамике послеоперационного периода зафиксировано снижение отношения CD25/CD95 и CD54/CD95 у группы больных с осложнениями, в отличие от группы больных без осложнений, где происходит его нарастание. Это может свидетельствовать о превалировании процессов апоптоза над процессами активации и приводить к гибели, преимущественно, CD4-лимфоцитов в группе больных с послеоперационными осложнениями. При оценке функции гуморального звена им-

мунитета зарегистрировано, что достоверно нарастало абсолютное число В-лимфоцитов: их уровень был достоверно выше, чем до операции ($p < 0,01$), выше послеоперационного уровня в группе без осложнений ($p < 0,05$) и уровня здоровых доноров ($p < 0,01$), однако на этом фоне установлено снижение количества IgG в сыворотке крови, по сравнению с группой больных без осложнений и контрольной группой ($p < 0,01$). Зафиксировано снижение функциональной активности фагоцитов: достоверно снижался процент фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению с обеими группами ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к уменьшению фагоцитарного числа. В НСТ тесте выявлена тенденция к повышению активированного показателя ($45,33 \pm 4,62$ ед. опт. пл.) по сравнению с дооперационным уровнем ($40,27 \pm 3,70$ ед. опт. пл.) и послеоперационным уровнем у больных 1-й группы ($42,91 \pm 3,14$ ед. опт. пл.). Наметила тенденция и к увеличению фагоцитарного резерва по сравнению с дооперационным уровнем ($1,06 \pm 0,03$ против $1,01 \pm 0,07$, соответственно).

Заключение

Результаты исследования показали, что у кардиохирургических пациентов уже непосредственно перед операцией имеются изменения в составе иммунокомпетентных клеток, что отражает напряженность работы системы иммунитета, а именно, активацию цитотоксических механизмов её реагирования и готовность клеток к апоптотическим сигналам. Истощаются резервные возможности фагоцитирующих клеток. Имеет место дисбаланс в работе гуморального звена, проявляющийся в снижении IgG на фоне увеличения В-лимфоцитов. При ретроспективном анализе иммунного статуса у больных с гнойно-септическими осложнениями до операции отмечены наиболее выраженные изменения в работе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, заключающиеся в снижении абсолютного количества лимфоцитов, CD3, CD4 - клеток, в более выраженном снижении ИРИ и уровня Ig G при сравнении с группой без осложнений. Указанные изменения иммунного статуса кардиохирургических пациентов, усугубляющиеся под влиянием оперативного вмешательства, могут приводить, при воздействии дополнительной антигенной нагрузки, к развитию гнойно-септических осложнений. Наше исследование показало, что в случае развития осложнений восстановления клеточного состава иммунной системы не происходит, при этом, наоборот, усугубляется напряжение иммунной системы, что проявляется в увеличении уровня натуральных киллеров, клеток с рецепторами к активационным молекулам. Увеличение клеток с рецептором к молекуле апоптоза объясняет более значительное уменьшение Т-хелперов у пациентов с осложнениями.

ми в результате вероятного ухода клеток в апоптоз. Продолжающийся дисбаланс в работе гуморального звена иммунитета у больных с осложнениями ведет к нарушению элиминации патогена из организма.

Вышеуказанные изменения в системе иммунитета у кардиохирургических больных требуют дополнительного выявления факторов риска послеоперационных осложнений и профилактического назначения иммуотропной терапии.

Выводы

1. У пациентов с АКШ без гнойно-септических осложнений еще до операции выявляется напряжение иммунной системы, характеризующееся увеличением абсолютного количества лимфоцитов, преимущественно за счет преобладания CD8, CD22, CD25-клеток, а также увеличением CD16 и CD95-клеток. Отмечено снижение фагоцитарного резерва нейтро-

филов, выявлен дисбаланс в работе гуморального иммунитета, проявляющийся снижением функциональной активности В-клеток при увеличении их абсолютного числа. При этом, после операции у них отмечается тенденция к уменьшению напряженности и нормализации работы иммунной системы.

2. В группе больных с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями выявлен комбинированный тип нарушений иммунной системы, как до, так и после АКШ, проявляющийся расстройством количественного состава клеток иммунной системы, их функциональной активности, причем, в отличие от группы без осложнений, данные нарушения более выражены и характеризуются усугублением в послеоперационном периоде.

3. Нарушения иммунного статуса у кардиохирургических больных определяют необходимость профилактического назначения иммуотропной терапии.

Литература

1. Винницкий Л.И., Миронова Е.В., Бунятян К.А. // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 5. — С.46-49.
2. Карсонова М.И., Юдина Т.И., Пинегин Б.В. // Мед. иммунология — 1999. — № 1-2. — С. 119- 131.
3. Клячкин Л.М., Ермолин С.М., Караулов А.В. // Internat.J. Immunorehabil. — 1999. — N 11. — P. 156-163.
4. Allentdorf J.D., Bessler M., Wielan R.I. // Surg. Endosc. — 1997. — V. 11. — P. 427-430.
5. Hiesmayr M.J., Spittler A., Lawssnigg A. // Clin. and Exp. Immunol. — 1999. — V. 115. — № 2. — P. 315-323.
6. Mizutani Y., Okada Y., Yoshida O. // Int. J. Urol.- 1996. — V. 3. — P. 426-434.

Abstract

In 51 patients, immune status was assessed before and after coronary aortic bypass graft (CABG) surgery. All participants were divided into two groups: Group I — without any post-surgery complications (n=23; 45,5%); Group II — with post-surgery infectious and inflammatory pathology (n=28, 54,5%). Cardiosurgery patients had immunocompetent cell distribution pathology, which reflected immunity status abnormalities. Functional cell activity was decreased, humoral immunity was disturbed. In patients with septic complications, these disturbances were observed before CABG, and after the intervention they were even more severe. Immune disturbances in cardiosurgery patients play an important part in post-operative complications' pathogenesis, and ask for active risk factor screening, as well as for preventive immunotropic therapy.

Keywords: Coronary aortic bypass graft surgery, septic complications, immune status, humoral immunity, abnormalities.

Поступила 7/12-2004

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МИЛДРОНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Галевич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В.

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

В настоящее время для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяется несколько классов лекарственных средств, доказавших свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях [11]. К основным группам лекарственных средств для лечения ХСН относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды [6, 11].

Наряду с применяющимися и весьма эффективными средствами имеется необходимость поиска новых средств для лечения ХСН. Эта потребность может быть объяснена по крайней мере 2 причинами:

1) у большинства больных имеется невысокое артериальное давление (нормотензия или гипотензия) и почти все основные классы препаратов, применяющиеся для лечения ХСН, оказывают гипотензивный эффект (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона);

2) при ХСН нарушен метаболизм миокарда, причем наличие внутримиокардиальных изменений усугубляется ишемической болезнью сердца (как одной из основных причин ХСН).

Таким образом, артериальная гипотензия и нарушенный метаболизм миокарда являются сложными клиническими проблемами, побуждающими к необходимости поиска новых лекарственных средств для лечения ХСН.

В дополнение к традиционной терапии ХСН, возникшей у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), используются цитопротекторы, направленные на уменьшение кислородного голодания. В 1961 г. французской фирмой «Сервье» был запатентован препарат триметазидин как первый в мире антиоксидант [14]. Спустя 27 лет в Латвии был создан, исследован и проверен в клинических испытаниях пропионата дигидрат («милдронат») [16]. Под влиянием милдроната короткоцепочечные жирные кислоты свободно проникают и окисляются в митохондриях, тогда как транспорт длинноцепочечных жирных кислот ограничивается. Транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, соотношение ацетил – КоА/КоА и, в конечном счете, активность комплекса пируватдегидрогеназы регулирует карнитин. Именно карнитин участвует в метаболизме сахаров. Влияя на его концентрацию, можно воздей-

ствовать на процессы производства энергии в тканях [12].

Ряд исследований показал, что милдронат является конкурентным ингибитором гидроксилазы – предшественника карнитина – гамма-бутиробетаина [16, 17]. Наряду с этим было доказано, что милдронат является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках [13, 17]. Около трех четвертей необходимого организму карнитина поступает с продуктами питания, а одна четвертая часть вырабатывается благодаря биосинтезу.

В настоящее время интерес к препаратам метаболического действия вновь возрос. В связи с этим, нами было предпринято открытое 12-недельное исследование, целью которого было изучение эффективности и переносимости пропионата дигидрата (Милдроната) фирмы Grindex (Латвия) больными с ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: возраст – 18–60 лет; индекс массы тела не более 30 кг/м²; АД не более 140/90 мм рт.ст. (корригированное АД при наличии АГ); ХСН II стадии; ИБС: стенокардия напряжения II–III ФК; наличие письменного информированного согласия; женщины в постменопаузе или с эффективной контрацепцией; пациенты без сахарного диабета 1 типа или с компенсированным сахарным диабетом 2 типа.

К критериям исключения были отнесены следующие заболевания и состояния:

беременность, кормление грудью; участие в другом клиническом испытании за последний месяц; АД более 160/90 мм рт.ст.; ревматические пороки сердца; кардиомиопатии; болезни сердца воспалительной этиологии (миокардит, перикардит, эндокардит); инфаркт миокарда с зубцом Q или инфаркт миокарда без зубца Q за 6 месяцев до начала исследования; нестабильная стенокардия в предыдущие 3 месяца; чрескожные коронарные вмешательства в предыдущие 3 месяца; коронарное шунтирование в предыдущие 3 месяца; другая операция на артериях в предыдущие 3 месяца; нарушения ритма сердца (кроме единичной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолы); острые нарушения мозгового кровообращения

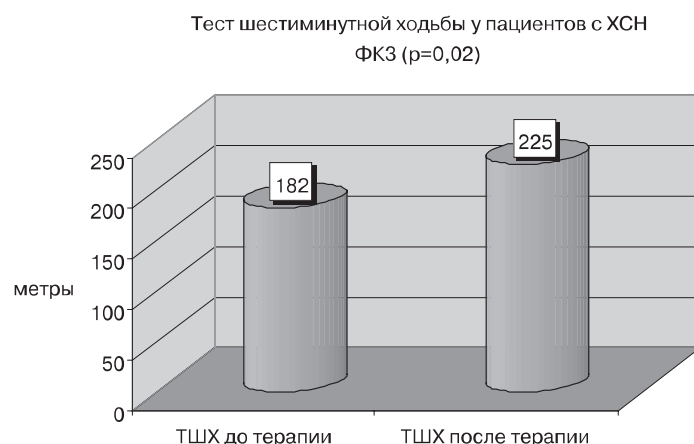


Диаграмма 1.

в анамнезе; аневризма брюшной аорты; симптомы перемежающейся хромоты; аллергия или тяжелые побочные реакции на пропионата дигидрат; тромбоз глубоких вен в последние 6 мес.; тромбоэмболия легочной артерии в последние 6 мес.; затрудненный венозный доступ; острые инфекции; онкологические заболевания; СПИД; необходимость в гемотрансфузии, гемодиализе или имеющееся кровотечение; алкоголизм; наркомания или токсикомания; наличие электрокардиостимулятора; хронические заболевания почек и печени; уровень гемоглобина $< 10\text{ г/дл}$; количество лейкоцитов $< 3000/\text{мл}$; макроальбуминурия; глюкоза сыворотки более $6,2\text{ ммоль/л}$; прием триметазида за 3 месяца до начала исследования.

Диагноз, стадия и функциональный класс ХСН устанавливались на основании Рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности [6].

В исследование было включено 40 пациентов. За время наблюдения выбыло 4 пациента. Полностью завершили исследование 36 пациентов: 15 женщин и 21 мужчина в возрасте от 48 до 79 лет (средний возраст — $60,2$ года). Все больные имели ИБС в разных клинических проявлениях, в том числе, инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 22 человек; ХСН 1 функционального класса (ФК) была у 1, ФК 2 — у 16, ФК 3 — у 19 человек. Корригированная (с помощью медикаментозных средств) артериальная гипертензия была у 33 человек.

Дизайн исследования

Все пациенты приглашались в течение исследования 4 раза (4 визита). После этапа тщательного обследования с учетом критериев исключения всем пациентам назначалась общепринятая терапия ХСН, которая включала применение ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов и антагонистов альдостерона при отсутствии про-

тивопоказаний к их назначению. Милдронат назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки (лечение в рекомендованной производителем дозировке) в дополнение к стандартной терапии ХСН.

Клинический контроль состояния пациентов проводился ежемесячно. На каждом визите оценивалось клиническое состояние, определялись показатели гемодинамики (артериальное давление по методу Короткова и число сердечных сокращений). Проводилось лабораторно-инструментальное обследование: анализы крови и мочи, определение ряда биохимических показателей (билирубин, АсТ, АлТ, глюкоза, общий холестерин), ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Эхокардиография проводилась в начале и конце исследования по стандартной методике с определением фракции выброса левого желудочка по методике Симпсона.

Были применены 2 опросника:

- шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева [6];
- Миннесотский опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью [15].

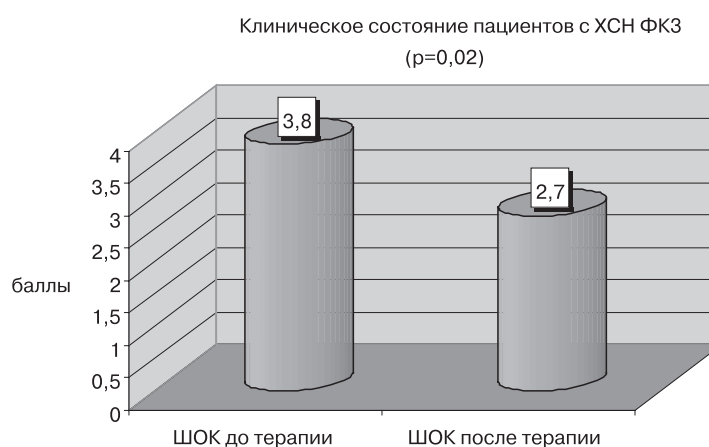


Диаграмма 2.

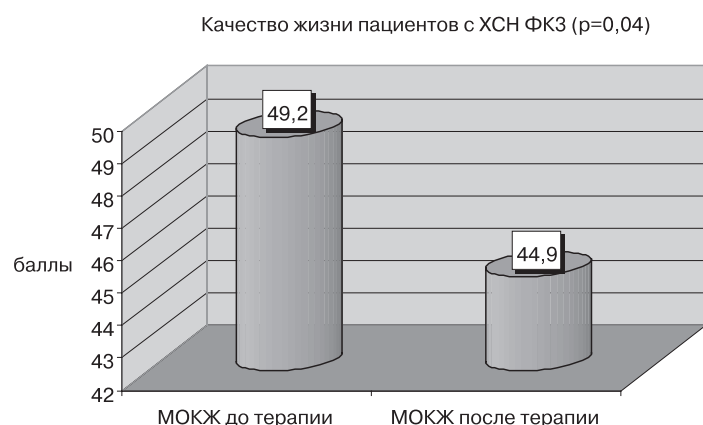


Диаграмма 3.

Тест 6-минутной ходьбы проводился в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН, 2003 г. [6].

Все пациенты вели дневник самонаблюдения, где отражались субъективные ощущения (одышка, сердцебиение, отеки, степень утомляемости) и регулярность приема назначенных лекарственных средств.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ EXCEL 7,0 для Microsoft. Критерием статистической достоверности был уровень $p<0,05$.

Результаты исследования

Полностью завершили исследование 36 пациентов: 15 женщин и 21 мужчин в возрасте от 48 до 79 лет (средний возраст – 60,2 года).

Из исследования выбыло 4 пациента: 2 (5%) – из-за побочных эффектов, один пациент – из-за трудностей в коррекции артериальной гипертензии, один пациент – из-за удаленности места жительства. Побочные эффекты были редкими: у 1 пациента (2,5%) – учащение ангинозных приступов, у 1 пациента (2,5%) – появление сыпи и кожного зуда.

При проведении теста 6-минутной ходьбы до и после проведенного лечения было выявлено увеличение данного показателя на 12,8% (в среднем с $263,4 \pm 105,3$ м до $301,8 \pm 93,5$ м ($p>0,05$)). При этом у больных с перенесенным инфарктом миокарда данный показатель увеличился с $256,3 \pm 104$ м до $302,7 \pm 88,9$ м. Достоверное увеличение теста 6-минутной ходьбы при лечении милдронатом было обнаружено только у больных с ХСН 3 ФК (диаграмма 1) – со $182,1 \pm 55,3$ до $225,5 \pm 54,7$ м.

Наряду с этим, степень выраженности функционального класса ХСН достоверно не изменилась ни у больных с различной степенью ФК, ни у больных с инфарктом миокарда. В отличие от этого, по шкале оценки клинического состояния в группе больных с ХСН 3 ФК произошли достоверные изменения, вы-

разившиеся в снижении данного показателя на 43,3% – с $3,84 \pm 2,27$ до $2,68 \pm 1,76$ ($p<0,05$) (диаграмма 2).

По результатам Миннесотского опросника качества жизни в целом у всех больных после проведенного лечения произошло улучшение на 5 баллов – с $41 \pm 11,8$ до $35,9 \pm 14,5$ ($p>0,05$). Качество жизни у больных с ХСН 3 ФК достоверно улучшилось на 9,5% ($p<0,05$) (диаграмма 3).

Качество жизни у больных с перенесенным инфарктом миокарда также улучшилось – на 17,2% с $37,54 \pm 9,23$ до $32,04 \pm 8,07$ ($p<0,05$) (диаграмма 4).

По результатам шкалы оценки клинического состояния произошло улучшение данного показателя у всех пациентов, однако достоверное улучшение было выявлено только у больных, перенесших инфаркт миокарда на 41,5% – с $2,59 \pm 1,65$ до $1,83 \pm 0,94$ ($p<0,01$) (диаграмма 5).

При сопоставлении показателей систолической функции левого желудочка до и после проведенного комплексного лечения, включавшего милдронат, было отмечено увеличение фракции выброса с $48,9 \pm 8,8\%$ до $52,4 \pm 11,7\%$, хотя эти положительные изменения не достигли достоверных показателей.

Сравнение анализировавшихся биохимических показателей после проведенного лечения милдронатом не выявило каких-либо существенных и достоверных изменений.

При оценке электрокардиографических показателей (интервалов PQ, QRS, QT) до и после лечения милдронатом существенных изменений также обнаружено не было.

Обсуждение

Оценка клинической эффективности применения милдроната для лечения ХСН была изучена рядом авторов.

Бойцов С.А. и соавт., применяли милдронат для повышения физической работоспособности у мужчин 40-50 лет с ХСН I стадии на фоне ИБС и артериальной гипертензии. Авторы пришли к выводу о перспективности оптимизации энергопродукции и подавления перекисного окисления липидов с помощью милдроната в комбинации с патогенетической терапией основного заболевания [2].

Карпов Р.С. и соавт., в рамках многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого параллельного рандомизированного исследования изучали клиническую эффективность и безопасность милдроната в сравнении с дигоксином у 120 больных с ХСН 2 ФК на фоне хронических форм ИБС. Через 6 недель лечения милдронатом (1 - 1,5 г в сутки) в сравнении с плацебо возросла сократительная и насосная

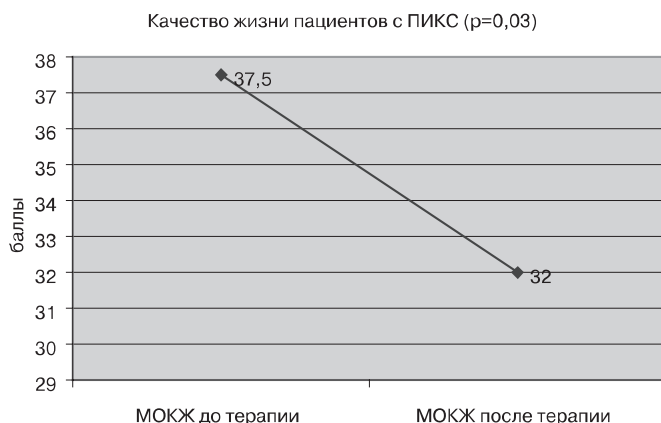


Диаграмма 4.



Диаграмма 5.

функции левого желудочка, повысилась физическая работоспособность, у 78% больных снизился функциональный класс ХСН [4].

По данным Виноградова А.В. и соавт., применение милдроната в дозе 250 мг/сутки у 52 больных привело к улучшению инотропной функции миокарда и повышению толерантности к физической нагрузке [3].

Аналогичные данные были получены Сахарчуком И.И. и соавт. Ими на 40 больных было также показано, что при применении милдроната в дозе 0,5 г/сутки внутривенно происходит понижение уровня метгемоглобина в крови и улучшение фосфатного баланса [10].

По данным Люсова В.А. и соавт., также были получены положительные эффекты при применении милдроната у больных с инфарктом миокарда и проявлениями сердечной недостаточности [5].

Применение милдроната в дозе 1 г/сутки, по данным Недошивина А.О. и соавт., привело к повышению инотропной функции миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке [7]. Эти же авторы [8] изучали влияние милдроната на показатели качества жизни у больных ХСН. Курс лечения милдронатом в дозе 1 г/сутки привел к уменьшению субъективной выраженности болевого синдрома, повышению социальной активности, энергичности, улучшению способности к физическому функционированию и повышению общей оценки здоровья.

Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с ХСН изучалась Недошивиным А.О. и соавт. У пациентов, получавших милдронат, достоверно увеличилась скорость выполнения теста с 6-минутной ходьбой, достигалась достоверно большая скорость ходьбы во время тренировочных занятий, тенденция к увеличению их длительности [9].

В нашем исследовании большинство пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда и более высокую степень выраженности ХСН (более высокий функциональный класс), что отличает его от проведенных ранее исследований. Применение пропионата дигидрата (милдроната) в комплексе с общепринятой терапией ХСН именно у данной категории пациентов (перенесенный инфаркт миокарда и более высокий ФК ХСН) привело к достоверным положительным изменениям.

Выводы

1. Включение милдроната в комплексную терапию ХСН приводит через 3 месяца к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению клинического состояния и достоверному улучшению качества жизни пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

2. Переносимость милдроната хорошая при метаболической нейтральности и отсутствии отрицательного влияния на возбудимость и проводимость миокарда.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. Москва: Медиа Медика 2001, 266с.
2. Бойцов С.А., Овчинников Ю.А., Захарова А.И. и др. Применение милдроната для лечения хронической недостаточности кровообращения 1 стадии у мужчин 40—50 лет//Клинич. медицина и патофизиол. — 1998. — № 1-2. — С. 25—29.
3. Виноградов А.В., Савчук В.И., Серегин Е.О. и др. Использование милдроната в лечении сердечной недостаточности //Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991.—Вып. 19.—С. 118-126.
4. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология. — 2000. Т.6. — С. 65-74.
5. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте//Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — С. 113-117.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН// Сердечная недостаточность- 2003, том 4, № 6, с. 276-297.
7. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клин.мед. — 1999. — 77, №3. — С. 41—43.
8. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э. и др.Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом//Терапевт.архив.- 1999—Т.71, №8. — С. 10-12.
9. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Иванова С.Л. и др. Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью// Проблемы реабилитации. — 2001. — Т.1. — С. 83-86.
10. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Грушко В.С. и др. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных хронической ишемической болезнью сердца//Врач. дело. — 1989. — Т. 9. — С.21-23.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005)// Eur Heart J 2005, 26: 1115-1140.
12. Kalvins I. Mildronats bionomiskais darbības mehānisms // Konf. "Mildronats kloniska prakse". 17 maijs 1995 g., Rīga Konf. Mater. // Materia Medica. — 1995. — №3. — P.9-11.
13. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3- (2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — №289. — P. 93-102.
14. Lopaschuk G.D.Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // Coron. Artery Dis. - 2001. — №12. —Suppl. 1. - S.8-11.
15. Rector T.S. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and Validity during a randomized, double-blind placebo-controlled trial of pimibendan Am Heart J 1992 P. 1017-1023.
16. Simkhovich B.Z., Shutenko Z.V., Meirena D. V., Khagi K. B., Mezapuke R. J., Molodchina T. N., Kalvins I. J., Lukevics E 3- (2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (THP) — a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties // Biochem. Pharmacol. - 1988. — №37. — P.195-202).
17. Spaniol M., Brooks H., Auer L., Zimmermann A., Solioz M., Stieger B., Krahenbuhl S., Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // Eur. J. Biochem. — 2001. — 268 — P.1876-1887).

Поступила 11/09-2005

ОСОБЕННОСТИ МИКРОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

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

Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар

Резюме

Обследовано 38 больных артериальной гипертонией (АГ) I-II степени. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц. Изучалось состояние микроциркуляции методом лазерной доплерофлуометрии и концентрация эндотелина-1 с использованием иммуноферментного метода. У обследуемого контингента больных выявлена гетерогенность типов микроциркуляции с увеличением доли патологического стазического типа. Эналаприл является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом, оказывающим благоприятное воздействие на систему микроциркуляции. Установлены корреляционные взаимоотношения показателя сывороточной концентрации эндотелина-1 с уровнем систолического АД и показателями эндотелиальной активности ЛДФ-граммы.

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

Гипертоническая болезнь (ГБ) рассматривается в качестве одного из ведущих компонентов сердечно-сосудистого континуума, детерминирующего развитие тяжелых кардио- и цереброваскулярных осложнений, раннюю инвалидизацию и смертность трудоспособного населения [1, 2, 3]. Арсенал современных гипотензивных препаратов позволяет в большинстве случаев контролировать уровень артериального давления, улучшая прогноз и продолжительность жизни больных гипертонической болезнью. К наиболее часто используемым в амбулаторных условиях в России гипотензивным препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — в частности, эналаприл, эффективность и безопасность которого не вызывает сомнений [4]. Однако, с одной стороны, в литературе постоянно возникают дискуссии о равноценности эффектов препаратов различных фирм, с другой — остаются недостаточно изученными особенности действия гипотензивных препаратов на уровне микроциркуляторного русла, включая функцию эндотелия [5, 6]. Между тем, системе микроциркуляции придается важное значение в реализации повреждающих гуморальных и гемодинамических воздействий, что предполагает ценность их коррекции гипотензивными препаратами. Несмотря на довольно длительный срок существования эналаприла в арсенале кардиологов и терапевтов, вопрос о его влиянии на микроциркуляторное звено изучен недостаточно [10, 11]. Требуют дальнейшего уточнения и особенности изменения сывороточного уровня эндотелина-1 под воздействием различных групп гипотензивных препаратов. Проблема эта изучена недостаточно, а представленные в доступной литературе данные противоречивы [10, 11, 12]. В связи с этим, целью настоящей работы явилось исследова-

ние особенностей влияния эналаприла (Nemofarm, Югославия) на систему микроциркуляции у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

В исследование были включены 38 больных (21 мужчина и 17 женщин) с 1-2 степенью I и II стадией ГБ при индивидуальном риске 2-3, в возрасте $52,1 \pm 8,8$ года, без клинически выраженной СН, не получавших систематической гипотензивной терапии. Группу контроля, рандомизированную по полу и возрасту с обследуемыми больными, составили 10 практически здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления.

Измеряли офисное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление при первичном и повторных (через 1 и 3 мес.) осмотрах, ежедневное домашнее давление анализировалось по дневникам самоконтроля больных. У 20 пациентов выполнено суточное мониторирование АД.

Система микроциркуляции исследовалась с помощью лазерной доплерофлуометрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01, НПО "ЛАЗМА". Датчик располагали в области наружной поверхности левого предплечья на 2 см выше запястья. Оценивались следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуда низкочастотных колебаний (ALF), амплитуда пульсовых колебаний кожного кровотока (ACF), амплитуда быстрых волн флуксуций (АНФ); индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус стенки микрососудов (НТ), их миогенная активность (МА), внутрисосудистое сопротивление (СС), коэффициент вариации (Kv), среднее квадратическое отклонение (СКО). Проводилась окклюзионная проба, во время которой рассчитывался резерв капиллярного кровотока (РКК). На основе соот-

Таблица 1

Микрогемодинамические эффекты эналаприла

Показатели	Контроль (n=10)	Эналаприл (n=38)		
		Исходно	1 мес.	3 мес.
САД, мм рт.ст.	121±6	161±8*	148±10,6	136±6,6†
ДАД, мм рт.ст.	82±2	95±6*	90±8	85±3†
ALF, перф. ед.	1,1±0,27	1,41±0,2*	1,27±0,1	1,0±0,12†
ACF, перф. ед.	0,47±0,18	0,29±0,17*	0,38±0,1	0,42±0,12
АНФ, перф. ед.	0,31±0,1	0,2±0,09*	0,23±0,08	0,28±0,07†
МА, %	25,2±15,7	14,2±7,3*	15,4±8,3	19,8±6,7†
НТ, %	49,3±17,9	59,3±13,9	55,2±12,4	48,1±10,4†
СС, %	1,3±0,22	2,7±0,3	2,1±0,8	1,1±0,15†
СРФК, отн.ед.	0,22±0,07	0,3±0,1*	0,36±0,1	0,21±0,09†
РРФК, отн.ед.	0,54±0,18	0,48±0,14	0,51±0,12	0,5±0,12
ИЭМ, отн.ед.	1,9±0,09	1,2±0,1*	1,5±0,1	1,6±0,12†
Эндотелиальная активность, перф. ед.	0,21±0,08	0,55±0,09*	0,51±0,05	0,28±0,1
Концентрация эндотелина-1, фмоль/мл	0,1±0,05	0,57±0,2*	0,48±0,18	0,38±0,15

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; † - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой до лечения.

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

ношения показателя микроциркуляции (ПМ) в покое и резерва капиллярного кровотока (РКК) при окклюзионной пробе выделялся преобладающий тип микроциркуляции (ТМ): гиперемический (ГТМ), нормоциркуляторный (НТМ), спастический (СТМ), застоно-стазический (ЗСТМ) [7, 8, 9].

Об эндотелиальной дисфункции судили по амплитуде медленных волн и их относительным величинам к ПМ и СКО, а также уровню эндотелина-1 в крови. Сыворотка крови пациентов для определения уровня эндотелина-1 хранилась при температуре – 70°C до проведения исследования. Концентрацию биологически активной формы эндотелина-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном ридере Anthos 2010 с использованием набора производства компании Biomedica (чувствительность 0,05 фмоль/мл).

Статистический анализ проведен с использованием параметрических методов, данные представлены в виде $M \pm SD$, для оценки статистически значимых различий между независимыми группами использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферонни, для оценки различий между показателями на фоне лечения использовался парный критерий Стьюдента. Данные обрабатывались с применением пакета статистических программ Biostat 4.03.

Эналаприл (Немофарм, Югославия) назначали в суточной дозе 10–20 мг под контролем АД. Повторные исследования проводили через 1 и 3 месяца амбулаторного приема препарата.

Результаты и обсуждение

Установлена хорошая переносимость препарата и приверженность пациентов к лечению эналаприлом. Гипотензивная реакция развивалась в течение первых суток его приема и в дальнейшем поддерживалась приемом первоначальной дозы препарата. У 4-х больных к третьему месяцу удалось уменьшить дозировку препарата. Все больные отмечали улучшение общего самочувствия с нормализацией клинических проявлений ГБ в течение первого месяца. Отмечено снижение САД в первый месяц на 8,1% ДАД – на 5,2% и усиление гипотензивного действия до конца трехмесячного периода с дополнительным снижением САД на 15,5% и ДАД – на 10,5%. Нарастание гипотензивного эффекта эналаприла можно объяснить периферическим влиянием на уровне микроциркуляции (табл. 1). В большинстве случаев нормализовался и суточный профиль АД.

При исследовании системы микроциркуляции у наблюдаемых пациентов с ГБ установлено преобладание вазоконстрикторных влияний как на уровне капилляров, так и прекапиллярных сфинктеров. В частности, вазомоторная активность прекапиллярных сфинктеров была повышена на 28%, сосудистое сопротивление – в два раза, эффективность микроциркуляции снижена на 36,8%. Под влиянием длительной терапии эналаприлом отмечена нормализация основных показателей вазомоторной активности периферического звена, что сопровождалось снижением сосудистого сопротивления и восстановлением эффективности микроциркуляции. Обращает на себя

Таблица 2

Динамические изменения показателей ЛДФ и концентрации эндотелина-1 на фоне трехмесячной терапии эналаприлом в зависимости от типа микроциркуляции

Показатель	Нормоциркуляторный тип (n = 19)		Спастический тип (n=4)		Стазический тип n=10		Застойный тип (n=4)	
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.
ALF, п. ед.	1,78±0,12	0,56±0,08*	0,98±0,14	0,61±0,1*	1,05±0,08	0,4±0,06*	0,07±0,02	0,18±0,08*
ACF, п. ед.	0,34±0,18	0,26±0,1	0,06±0,01	0,25±0,05*	0,31±0,08	0,25±0,1	0,6±0,07	0,24±0,08*
MA, %	22,6±3,7	14,1±4,3*	16,76±4,8	8,1±2,0	7,4±3,9	13,9±8,9	2,3±0,9	9,8±1,3
HT, %	52±8,3	51±9,4	68±8,7	45±4,3*	57±8,3	53±4,9	37±9,3	35±7,4
CC, %	2,8±0,09	2,73±0,07	1,37±0,1	2,6±0,07*	3,8±0,07	2,0±0,1	0,97±0,08	1,76±0,09*
СРФК, от.ед.	0,41±0,05	0,36±0,09	0,32±0,06	0,45±0,1	0,73±0,12	0,6±0,15	0,26±0,08	0,4±0,1*
РРФК,от.ед.	1,2±0,08	0,77±0,09*	0,8±0,13	1,2±0,19*	1,3±0,08	0,6±0,06*	0,36±0,06	0,27±0,08
ИЭМ, от.ед.	1,33±0,09	1,21±0,08	1,39±0,08	1,82±0,09*	1,12±0,09	1,47±0,07	0,87±0,06	1,22±0,04*
Aa, перф.ед.	0,173±0,09	0,106±0,08*	0,341±0,09	0,146±0,05*	0,08±0,03	0,06±0,04	0,08±0,04	0,06±0,03
ЭТ-1 фмоль/мл	0,31±0,1	0,2±0,08	0,58±0,07	0,26±0,06*	0,41±0,09	0,31±0,2	0,37±0,1	0,31±0,12

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

внимание тот факт, что изменения параметров микроциркуляции отстают от динамики артериального давления и достигают нормальных значений только к концу третьего месяца наблюдения.

Особый интерес вызывают параметры ЛДФ-граммы, которые рассматриваются как косвенные показатели, характеризующие активность эндотелия на уровне капилляров — такие, как амплитуда сверхмедленного ритма (Aa). Этот показатель был значительно повышен у пациентов с ГБ при первичном осмотре и приближался к значениям контрольной группы только через 3 месяца приема препарата. В литературе показаны преимущественно артериолярные эффекты эндотелина-1 [11], что в целом совпадает с полученными нами данными.

В клинической практике доказанная возможность использования этого показателя для оценки степени активности эндотелия имеет большое значение, так как повышенная активность эндотелия рассматривается в качестве предиктора атеросклеротических нарушений. Вместе с тем, мы не встретили работ с контролируемым анализом изменений амплитуды сверхмедленного ритма ЛДФ-граммы и количественных значений сывороточного эндотелина-1.

Проведенные нами исследования показали, что показатель эндотелиальной активности, оцениваемой по данным лазерной доплерофлуометрии изменяется однонаправленно с уровнем эндотелина-1, который также значимо уменьшался на фоне терапии эналаприлом (табл.1 и 2). Особенно выражено оба показателя изменялись у пациентов со спастическим типом микроциркуляторного русла. Так, амплитуда сверхмедленного ритма ЛДФ снижалась через 3 месяца терапии на 57,2%, а уровень эндотелина-1 уменьшался на 55,1%.

Нами был проведен корреляционный анализ с определением рангового коэффициента корреляции

Спирмена для концентрации эндотелина-1 по отношению к уровню САД и амплитуде сверхмедленного ритма. Установлена умеренная положительная корреляционная связь концентрации эндотелина-1 с уровнем САД ($r = 0,48$, $p = 0,02$) и более сильная корреляция с параметром эндотелиальной активности ЛДФ-граммы ($r = 0,57$, $p = 0,03$).

Полученные нами данные позволяют подтвердить однонаправленность изменений уровня эндотелина-1 в сыворотке крови и амплитуды сверхмедленного ритма доплерофлуограммы, что открывает широкие возможности для применения лазерной доплерофлуометрии в практической кардиологии, значительно снижая стоимость обследований.

Установлены некоторые особенности действия эналаприла в зависимости от исходного типа микроциркуляции. В частности, нормоциркуляторный тип, встречался у 50% больных ГБ, однако он отличался от аналогичного типа здоровых наличием выраженной вазоспастической реакции, которая компенсировалась напряжением всех регуляторных систем. Стазический тип встречался у 25% больных, а спастический и застойный типы регистрировались с одинаковой частотой (12,5%). Гиперемический тип микроциркуляции в исследуемой группе не выявлен.

На фоне терапии эналаприлом отмечено увеличение числа пациентов с нормоциркуляторным типом (до 58%) с одновременным снижением частоты стазического (21%) и спастического (8,5%) типов. Изменения показателей микроциркуляции при различных типах МЦ, по данным лазерной доплерофлуометрии, в сопоставлении с данными по концентрации эндотелина-1 представлены в табл. 2.

Нами определено выраженное статистически значимое уменьшение показателя ALF, отражающего влияние эналаприла на прекапиллярное звено микроциркуляции при нормоциркуляторном и стазичес-

ком типах (соответственно, на 68 и 62%). Показатель миогенной активности резистивных сосудов достоверно уменьшался при нормоциркуляторном и спастическом типах — соответственно, на 38 и 52%. Определено также значимое уменьшение показателей нейрогенного тонуса микрососудов и внутрисосудистого сопротивления при спастическом и застойном типах микроциркуляции МЦ (табл. 2).

Таким образом, у обследованного контингента больных гипертонической болезнью I-II стадий выявлена неоднородность типов микроциркуляции с увеличением доли патологического статического типа.

Сывороточная концентрация эндотелина-1, определенная иммуноферментным методом, имеет по-

ложительную прямую корреляцию средней силы с показателями ЛДФ, характеризующими и эндотелиальную активность, что позволяет подтвердить возможность использования лазерной доплерофлюометрии для контроля за активностью эндотелия в клинических условиях.

Эналаприл (Nemofarm, Югославия) является эффективным и безопасным препаратом для монотерапии I и II стадий гипертонической болезни, реализация действия которого осуществляется с участием системы микроциркуляции.

По данным исследования системы микроциркуляции более оправдано применение эналаприла при спастическом и нормоциркуляторном типах МЦ.

Литература

1. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов // Артериальная гипертония 2002; 2: С.2-20.
2. Chobanian A.V, Bakris G.L., Black H.R. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. - The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // The JNC 7 Report . JAMA 2003; 289: 2560 — 2571
3. Flack J.M., Neaton J., Grimm R.Jr. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // Circulation 1995; 92: 2437—2445.
4. Cook J.R., Glick H.A. et al. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction // Am. J. Hypertens. 1998; 11: 1433-1441.
5. Abdel-Sayed S., Nussberger J., Aubert J.F. et al. Measurement of plasma endothelin-1 in experimental hypertension and in healthy subjects. Am. J. Hypertens. 2003; 16(7): 515-521.
6. Hlubocka Z., Umnerova V., Heller S. et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors // J. Hum. Hypertens. 2002; 16(8): 557-562.
7. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. Ленинград. — 1995. — 208 с.
8. Zygocki K., Skrobowski A., Wasak-Szulkowska E. et al. Examination of skin microcirculation with laser-Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. — Pol. Merkuriusz. Lek. — 1999. — vol. 6(32). — P.73-75.
9. Маколкин В.И. и соавт. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии/ Пособие для врачей. — М. — 1999. — 48 с.
10. Hayakawa H., Coffee K., Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy // Circulation 1997; 7; 96(7):2407-2413.
11. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Sudano I., Notari M., Salvetti A. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension // Circulation 1999; 19; 100(16): 1680-1683.
12. Lind H, Adner M, Erlinge D, Brunkwall J, Edvinsson L. Selective increase of the contractile response to endothelin-1 in subcutaneous arteries from patients with essential hypertension // Blood Press. 1999; 8(1): 9-15.

Abstract

The study included 38 patients with essential arterial hypertension (EAH), Stage I-II, and 10 healthy individuals (control group). Microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry (LDF), endothelin-1 concentration — by immunoenzyme assay. In EAH patients, microcirculation was heterogeneous, with the prevalence of pathological static type. Enalapril was an effective and safe antihypertensive medication, beneficial for microcirculation system. Serum endothelin-1 concentration correlated with systolic blood pressure (BP), as well as with LDF endothelial activity.

Keywords: Hypertension, enalapril, indapamide, endothelin-1, microcirculation.

Поступила 23/03-2005

ЛЕЧЕНИЕ ИНДАПАМИДОМ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В.*, Шмат З. А.*, Крячкова Т.В.*.

Алтайский государственный медицинский университет, Краевой госпиталь ветеранов войн*, Барнаул

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об увеличении частоты артериальной гипертонии с возрастом [2,3]. Актуальность артериальной гипертонии у пожилых больных определяется не только ее большей распространенностью, но и особенностью течения заболевания у пациентов старших возрастных групп, полиморбидностью и сочетанностью патологии, частыми побочными эффектами при гипотензивной терапии [1, 2, 4]. Кроме того, возрастные морфо-функциональные изменения приводят к модификации углеводного и липидного обменов.

Поиск оптимальных вариантов рациональной фармакотерапии артериальной гипертонии является важной проблемой современной кардиологии [1, 2, 3, 4]. Необходимо, чтобы медикаментозные препараты для лечения больных пожилого возраста обладали достаточной гипотензивной активностью, но не оказывали отрицательного влияния на углеводный и липидный обмены. Предыдущие исследования показали эффективность использования у больных артериальной гипертонией мочегонных препаратов, которые на сегодняшний день являются основной группой гипотензивных средств [3, 4]. Появились предположения, что тиазидоподобные диуретики, не обладающие мощным диуретическим эффектом и не усугубляющие метаболические расстройства, могут иметь преимущества перед традиционным гипотиазидом [1, 2]. В связи с этим, имеется необходимость оценить эффективность этих препаратов у пожилых больных с артериальной гипертонией.

Целью исследования было изучение влияния комбинированного лечения с использованием индапамида на уровень артериального давления (АД), центральную гемодинамику и показатели клубочковой фильтрации больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста.

Материал и методы

В исследование включено 70 больных пожилого возраста с артериальной гипертонией, находившихся на стационарном лечении в Алтайском краевом госпитале ветеранов войн. Средний возраст больных составил $77,4 \pm 6,5$ лет. У 70 % больных диагностировано повышение АД до II степени, у остальных больных — до III степени. У всех обследованных пациентов выявлена гипертрофия левого желудочка по результатам ЭхоКГ, ЭКГ и гипертоническая ангиопатия сетчатки при исследовании глазного дна. Протеинурия выявлена у 16 % больных, при УЗИ определялись признаки атероск-

лероза аорты и брахиоцефальных сосудов у 90 % больных, ИБС диагностирована у 54 % больных: из них 14 % перенесли инфаркт миокарда, 2,8 % — инсульт; у 14 % пациентов зарегистрирован сахарный диабет II типа. Из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечены: семейный анамнез — у 65 %, повышенная масса тела — у 55 %, курение — у 36 %, гиперхолестеринемия — у 21 % больных. Длительность заболевания артериальной гипертонией до 10 лет была у 25 %, от 10 до 20 лет — у 50 %, более 20 лет — у 25 % больных. Течение заболевания осложнилось хронической сердечной недостаточностью (ХСН): I стадии — у 21 %, ХСН II а — у 70 %, ХСН II б — у 9 % больных. Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — 35 больных, которым в комбинированную терапию был включен индап (PRO. MED.CS Praha A.S.) по 2,5 мг 1 раз утром; 2-я — 35 больных, которым назначался гипотиазид по 25 мг утром. Эффективность рандомизации была представлена сопоставимостью групп по полу, возрасту, тяжести АГ, сопутствующей патологии. Группы больных были сопоставимы также по проводимой медикаментозной терапии (табл. 1). Побочных эффектов от приема лекарственных препаратов не зарегистрировано ни в одной из групп.

Длительность лечения больных составила в среднем 21 ± 3 дня. Все пациенты поступали в стационар в связи с ухудшением клинического течения артериальной гипертонии; при поступлении и выписке из стационара им проводилось общеклиническое исследование, измерялось артериальное давление, регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ (на аппарате Vivid 7, GE, США), проба Реберга. Качество жизни больных оценивалось путем применения медико-социологической анкеты для больных с сердечно-сосудистой патологией (Гладков А.Г. и соавт. 1982). При исследовании центральной гемодинамики определялись: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ), толщина стенок левого желудочка, масса миокарда левого желудочка. Пробой Реберга оценивалась клубочковая фильтрация (С) и канальцевая реабсорбция (R). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы “Биостатистика”.

Результаты и обсуждение

У пациентов обеих групп в процессе стационарного лечения уменьшилась головная боль, головокру-

Таблица 1

Медикаментозное лечение обследованных больных

Препараты	Группы больных			
	1 индап (n= 35)		2 гипотиазид (n= 35)	
	абс.	%	абс.	%
диуретик + ингибитор АПФ	16	45,7	15	42,9
диуретик +ингибитор АПФ +				
антагонисты Са	9	25,7	9	25,7
диуретик + ингибитор АПФ + β-блокатор	10	28,6	11	31,4

жение, сердцебиение и одышка. Влияние на гемодинамику у больных 1-й и 2-й групп выразилось в нормализации систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (табл. 2).

При поступлении больных в стационар состояние центральной гемодинамики характеризовалось умеренным увеличением конечного диастолического (КДР) и систолического (КСР) размеров, умеренным снижением фракции выброса (ФВ) (табл. 2). У всех больных имела умеренная гипертрофия левого желудочка.

В конце стационарного лечения у больных 1-й группы отмечалось улучшение морфо-функциональных показателей сердца в виде уменьшения КДР — на 3,9 % ($p=0,006$) и КСР — на 5,0 % ($p=0,009$), КДО — на 4,3 % ($p=0,008$) и КСО — на 12,5 % ($p=0,05$). Прослеживалась тенденция к уменьшению массы миокарда левого желудочка (на 7,8 %; $p=0,1$) и к увеличению фракции выброса (на 1,3 %; $p=0,09$). Толщина стенок левого желудочка за период стационарного лечения статистически значимо не изменилась. У больных группы сравнения за этот период времени показатели центральной гемодинамики не изменились. В конце лечения у больных 1-й группы ФВ была достоверно больше по сравнению с таковой в группе сравнения — на 3,3 % ($p=0,01$) при одновременном уменьшении КДР на 3,9 % ($p=0,03$).

В начале лечения скорость клубочковой фильтрации почек составила в 1-й и 2-й группах $97,5 \pm 1,6$ % и $98,8 \pm 4,2$ % соответственно, канальцевая реабсорбция — $98,8 \pm 0,09$ % и $98,7 \pm 0,07$ % соответственно. После

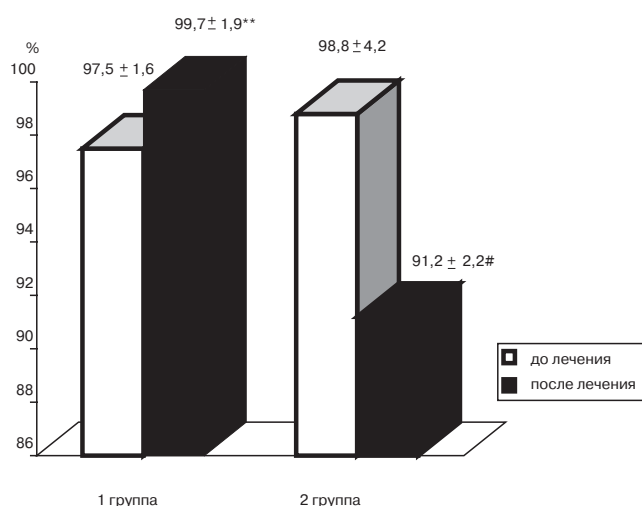


Рис. Динамика клубочковой фильтрации у больных АГ в процессе лечения с применением диуретиков.

Примечание: * ($p < 0,01$) - различие достоверно по сравнению со значением до лечения в этой же группе, # ($p < 0,05$) - различие достоверно по сравнению с показателем после лечения в 1-й группе.

лечения у больных 1-й группы скорость клубочковой фильтрации увеличилась на 2,2 % ($p < 0,01$), канальцевая реабсорбция не изменилась. В группе сравнения по данным пробы Реберга отмечалась тенденция к уменьшению скорости клубочковой фильтрации. В итоге показатели клубочковой фильтрации у больных, принимавших индап, были в конце лечения лучше, по сравнению с таковыми во 2-й группе, на 8,3 % ($p < 0,01$) (рис.).

Таблица 2

Гемодинамические показатели у больных АГ в процессе лечения различными диуретиками

Показатель	Группы больных			
	1 (индап) n = 35		2(гипотиазид) n = 35	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (мм рт.ст).	$155,9 \pm 2,1$	$131,6 \pm 1,6^{***}$	$160,9 \pm 2,1$	$130,4 \pm 1,6^{***}$
ДАД (мм рт.ст)	$91,3 \pm 1,5$	$80,3 \pm 0,8^{***}$	$95,8 \pm 3,8$	$81,5 \pm 2,2^{***}$
КДР (мм) КСР (мм)	$52,57 \pm 0,5$ $38,2 \pm 0,5$	$50,5 \pm 0,5$ $36,3 \pm 0,5^{**}$	$52,8 \pm 0,9$ $37,1 \pm 1,0$	$52,2 \pm 0,6^{\#}$ $35,8 \pm 1,0$
КДО КСО	$134,5 \pm 1,5$ $65,6 \pm 3,2$	$128,7 \pm 1,5^{*}$ $57,4 \pm 3,2^{*}$	$135,4 \pm 5,4$ $65,7 \pm 4,3$	$130,8 \pm 5,3$ $59,6 \pm 4,4$
ФВ (%)	$54,5 \pm 1,6$	$55,8 \pm 0,9$	$50,8 \pm 1,4$	$52,5 \pm 0,8^{\#}$

Примечание: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) *** ($p < 0,001$) - различие достоверно по сравнению со значением до лечения в той же группе, # ($p < 0,05$) - различие достоверно по сравнению с аналогичным показателем в 1-й группе.

При поступлении в стационар пациенты оценили свое качество жизни ниже средних значений (средний балл -3,5): $5,1 \pm 0,5$ и $5,3 \pm 0,4$ балла в 1-й и 2-й группах, соответственно. После лечения собственная оценка состояния здоровья улучшилась у пациентов 1 группы на 37,3 % ($p=0,018$), у пациентов 2-й группы — на 15,1 % ($p=0,05$). Показатель качества жизни у больных, принимавших индап, был лучше на 1,3 балла ($p=0,05$) по сравнению с таковым во 2-й группе.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Эналаприл плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // Сердце. - 2003-т.2, № 4 (10), с. 185-189.
2. Карпов Ю.А. Фармакотерапия артериальной гипертензии: современные позиции диуретиков и β -блокаторов. //Сердце. - 2003. - т.2, № 3 (9), с. 113-114.
3. Арутюнов Г.П. Лечение артериальной гипертензии на рубеже веков. Формирование новых воззрений // Сердце. -2002. - т.1, №4 (4), с.187-190.
4. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Патрушева И.Ф. Правильно ли мы подбираем гипотензивный препарат в повседневной амбулаторной практике и как исправить эту ситуацию? //Сердце. - 2003- т. 2, № 4 (10), с. 105-109.

Выводы

Применение индапамида (индапа) в комбинированной антигипертензивной терапии больных пожилого возраста сопровождается улучшением морфофункциональных параметров сердца.

У пожилых больных с АГ применение индапамида (индапа) увеличивает клубочковую фильтрацию почек, гипотиазид же не оказывает на нее существенного влияния.

Поступила 13/06-2005

ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМБУЛАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Платонова Е.В., Горбунов В.М., Быстрова М.М.

Научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре смертности женщин. Наступление менопаузы сопровождается повышением артериального давления (АД) и увеличением частоты случаев артериальной гипертензии (АГ) [1], атерогенными изменениями липидного спектра крови, снижением чувствительности тканей к инсулину, увеличением массы тела [2]. В связи с этим, в лечении АГ в этой возрастной группе женщин на первое место выходят метаболически нейтральные препараты, в частности — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Данная группа препаратов, в отличие, например, от β -адреноблокаторов и диуретиков, не оказывают отрицательного влияния на обмен электролитов, липидный и углеводный профиль. Это имеет большое клиническое значение для длительного лечения АГ и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин в менопаузе.

Антигипертензивная эффективность ИАПФ оценивалась как по результатам офисных измерений, так и в некоторых крупных исследованиях с помощью суточного амбулаторного мониторингирования (СМАД), в том числе у женщин в постменопаузе [3]. Однако контролируемая оценка антигипертензивной эффективности ИАПФ, в частности эналаприла, в плане непрерывного длительного наблюдения динамики антигипертензивного эффекта не проводилась. Использование в этих целях домашнего самоконтроля АД (СКАД) совместно со СМАД представляется актуальным в связи с возможностью получения дополнительной информации об эффекте антигипертензивной терапии, которую невозможно получить при использовании других методов измерения АД. Учитывая, что у женщин высока частота тревожных реакций на измерение АД врачом в клинике, необходимость использования других методик для объективизации уровня АД на фоне терапии не вызывает сомнения. В отличие от суточного мониторингирования АД (СМАД), самостоятельное измерение с использованием электронных валидизированных тонометров в домашних условиях является относительно недорогим методом. Использование СКАД для диагностики АГ рекомендуется Европейским обществом по изучению АГ [4]. Однако остается недостаточно изученной роль метода в оценке эффективности антигипертензивных препаратов.

Целью исследования было оценить антигипертензивный эффект ингибитора АПФ эналаприла (бер-

липрила, Berlin Chemie, (Э) в сравнении с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом пролонгированного действия — алтиаземом РР (Д) с использованием трех методов измерения АД: традиционного измерения (ТАД), СМАД и СКАД.

Материал и методы

В исследование были включены женщины в возрасте 45–59 лет, со стабильной АГ I–II ст., у которых, по данным СМАД, исходная средняя величина систолического артериального давления (САД) в дневной период была более 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) > 85 мм рт.ст. Включенные в исследование пациентки были в периоде менопаузы. Каждая из них подписала информированное согласие на участие в программе. В исследование не включались пациентки с серьезными нарушениями ритма и заболеваниями, требующими регулярного приема медикаментов, ожирением III ст, симптоматической АГ, с АГ III ст, обуславливающей низкую вероятность эффективности монотерапии, а также с противопоказаниями для приема Э и Д.

Исследование было открытое, рандомизированное, перекрестное. Перед включением в программу у больных в течение двух недель была отменена предшествующая антигипертензивная терапия. Исследование состояло из двух 7-дневных контрольных периодов (перед назначением препарата) и двух периодов активной терапии длительностью 4 недели (для каждого препарата). По завершении первого контрольного периода каждая из пациенток в случайном порядке получала Д в дозе 180–360 мг один раз в сутки или Э в дозе 5–20 мг один раз в сутки. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Увеличение дозы препаратов проводилось при уровне АД по данным ТАД > 140/90 мм рт.ст. после одной недели лечения.

На протяжении всего исследования пациентки выполняли самоконтроль АД (СКАД) с помощью валидизированного автоматического электронного тонометра UA-767PC (A&D, Япония) с функцией памяти. АД измерялось в положении сидя, после 10 мин отдыха, на одной и той же руке. Измерения проводились утром (до приема изучаемых препаратов) и перед сном (по 3 измерения с минутной паузой между измерениями). Данные из электронного тонометра переносились в персональный компьютер с использованием специального программного

Таблица 1

Признак	Значение (M±SD),n
Средний возраст(лет)	55,4 ±4,1
Ср. вес(кг)/ср. рост(м)	81,9 ±15,4 / 161,8 ±3,9
Длительность АГ (лет))	10,0±4,2
Длительность менопаузы (лет)	4,4±3,8
Курение (число больных)	2
Сахарный диабет II типа (число больных)	2
Инфаркт миокарда в анамнезе (число больных)	1

обеспечения. Результаты СКАД в первый день каждого периода исследования при анализе не учитывались.

СМАД выполнялось аппаратами Spacelabs Medical, США (модели 90207 и 90217). АД в дневное время (7.00-23.00) измерялось с интервалом 15 мин, в ночное время (23.00-7.00) – с интервалом 30 мин. У каждой пациентки было проведено 4 СМАД: в начале обоих контрольных периодов и в конце периодов активного лечения Э и Д.

ТАД выполнялось врачом в дни проведения СМАД, а также после недели лечения каждым из препаратов для контроля эффективности терапии и уточнения дозы.

Специфическими критериями исключения из исследования были: тревожная реакция на измерение АД, склонность к самостоятельному изменению лечения [4]; регистрации чрезмерно высоких значений АД (более 200/115 мм рт. ст.) любым из трех методов измерения АД.

При анализе данных применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений (SD), достоверность различий определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Для анализа результатов СМАД дополнительно были использованы специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT[5], обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций.

Результаты

В табл. 1 представлены исходные клинико-демографические данные 15 женщин, закончивших исследование. Средняя доза Э составила 15,0±5,7 мг/сут, Д – 308,6±84,4 мг/сут.

Целевых уровней, по данным ТАД, достигли 9 больных (60%) на фоне лечения Э и 8 (55,5 %) – при приеме Д. Анализ динамики уровня АД по результатам ТАД, СМАД и СКАД выявил достоверный антигипертензивный эффект Э и Д (табл. 2). Антигипертензивный эффект Э был зарегистрирован всеми тремя методами измерения АД, эффект Д проявился в отношении результатов ТАД и СМАД.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ результатов двух амбулаторных методов измерений АД (СМАД и СКАД) в «дневное» время. Динамика среднедневных значений СМАД и средних утренних показателей СКАД на фоне лечения Э и Д представлена в табл. 3. Интересно, что исходные величины АД по данным этих двух методик были практически

Таблица 2

Динамика АД на фоне терапии Э и Д по данным трех методов измерения

Препарат метод	Эналаприл			Дилтиазем –ретард		
	ТАД	СМАД (24 часа) #	СКАД	ТАД	СМАД (24 часа)#	СКАД
САД (мм рт.ст., m ± SD)						
Исходно	153,6±10,3	147,5±8,8	161±13,4	154,7±14,8	150,1±12,9	155,9±13,4
Через 4 недели	140,3±11,9 **	136,6±8,7 **	148,3 ±12,1 **	140,3±13,6 **	136,5±11,9 **	153,1±13,3
ДАД (мм рт.ст., m ± SD)						
Исходно	95,1±12,6	89,0±7,0	96,9±10,0	95,5±11,2	91,1±8,1	95,9±9,1
Через 4 недели	86,9±10,3*	84,3±7,0*	92,6±7,6*	85,8±8,6*	82,9±9,3*	93,4±8,0

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01, # -средневзвешенные значения [5].

Таблица 3

Динамика АД отдельно в «дневной» период

Препарат	Эналаприл		Дилтиазем-ретард	
	СМАД#	СКАД	СМАД#	СКАД
Метод				
САД				
Исходно	154,4±8,8	158,1±15,8	157,3±13,7	156,5±16,9
Через 4 недели	142,2±10,0*	151,2±13,6*	141,6±13,0**	153,2±15,0
ДАД				
Исходно	95,7±8,1	97,7±8,5	97,6±9,0	97,3±8,8
Через 4 недели	90,2±8,5*	95,5±7,5	88,0±9,7**	95,2±8,1

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, # - средневзвешенные значения [5].

одинаковыми. В отношении антигипертензивного эффекта препаратов СМАД оказалось более «чувствительным» методом. Оба препарата значительно снижали дневное амбулаторное АД; в отношении утреннего АД эффект был заметно менее выражен.

У 3 больных, получавших Э, был отмечен кашель. На фоне лечения Д наблюдалась головная боль у 2 больных и отечность в области голеностопных суставов у 3 больных. У всех пациенток выраженность этих побочных эффектов была умеренной и не потребовала отмены препарата.

Обсуждение

При сравнении динамики СМАД и СКАД можно сделать вывод, что методика СМАД была в целом более «чувствительна» к антигипертензивному эффекту, чем методика СКАД. Возможно, эта закономерность зависит от соотношения исходных уровней АД по данным разных методов измерения. Распространена точка зрения, что при СКАД возможна недооценка истинных уровней АД [6], и средние показатели АД при СКАД должны быть меньше средних величин амбулаторного АД или хотя бы соответствовать усредненному 24-часовому уровню АД. Однако некоторыми авторами были получены принципиально иные результаты. В частности, в исследовании G. Mancía и соавт. [7] 24-часовые величины СМАД оказались меньше средних утренних величин СКАД, что согласуется с полученным нами данными. Такие результаты могут быть частично объяснены сохраняющейся при СКАД тревожной реакцией, несмотря на то, что измерения происходят в амбулаторных условиях. Другим объяснением может быть высокий уровень АД в утренние часы, регистрируемый при СКАД (но не ТАД), и не столь ярко проявляющийся при усреднении результатов СМАД [8].

Эффективность ИАПФ и АК для медикаментозной профилактики АГ представляется вполне очевидной. В целом ряде исследований [MADAM [3], NORDIL

[9], INVEST [10], ELSA [11], ALLHAT [12], STOP-II [13] показано, что препараты этих групп, по меньшей мере, не уступают в антигипертензивном эффекте другим классам препаратов. В то же время, прямое сравнение ИАПФ с АК проводилось лишь в немногих крупных исследованиях (ALLHAT, STOP-II).

Необходимо, однако, иметь в виду, что в подобных крупных исследованиях, как правило, нет возможности использовать более информативный метод СМАД. В то же время, для женщин в менопаузе (по сравнению с периодом пременопаузы) характерно повышение именно амбулаторного АД, особенно САД [14]. У наших пациенток исходные 24-часовые величины АД (в среднем, около 150/90 мм рт.ст.) значительно превосходили условные нормативы, которые, согласно последним рекомендациям [15], составляют 130/80 мм рт.ст. Поэтому антигипертензивный эффект Э, составивший, в среднем, за 24 часа 10,9/4,7 мм рт.ст., представляется вполне удовлетворительным, поскольку препарат применялся в виде монотерапии у больных с исходно значительно повышенным уровнем амбулаторного АД.

Таким образом, в проведенном нами исследовании препарат берлиприл продемонстрировал высокую эффективность при лечении АГ у женщин в менопаузе и может рассматриваться как один из основных вариантов терапии у данной особой категории больных. По ряду параметров (влияние на «утреннее» АД, безопасность) берлиприл превосходил препарат сравнения.

Выводы

1. Согласно результатам трех методов измерения АД, берлиприл является высокоэффективным препаратом для лечения АГ у женщин в менопаузе.
2. Показатели СМАД в оценке эффективности лечения в нашем исследовании превосходили по информативности данные СКАД.

Литература

1. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R. et. al. Arterial hypertension impact on mortality in Russia. // Eup. Heart J. -1998. Vol.19.-p. -106.
2. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H. et. al. Menopause and risk factors for coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 1989;321:641-646.
3. Prusse D.I., Stimpel M. Blood pressure response and safety profile of moexipril and nitredipine in postmenopausal women. // Hypertens. 1997; 29: 844.
4. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // Hypertens 2003;21:1011-1059.
5. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring // Blood Press Monit. 1996;1:347-354.
6. Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. // J.Hypertens. 2000; 18:493-508.
7. Mancía G. et. al. An ambulatory blood pressure monitoring of the comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. // Blood Press Monit 2002, 7:135-142.
8. Kario K. Early morning risk management in hypertension. // CMG 2005;68 pp.
9. Hansson L. et. al., for the NORDIL Study Group: Randomized trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and beta-blockers on cardio-vascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem study. // Lancet 2000; 356-365.
10. Pepine C.J., Handberg E.M. et. al. for the INVEST investigators: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil - Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. // JAMA 2003;290:2805-2819.
11. Zanchetti A., Safar M., Rizzoni D. et al. on behalf of the ELSA investigators: Calcium antagonist lacipidine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal result of European Lacipidine Study on Atherosclerosis. (ELSA), a randomized., double-blind, long-term trial. // Circulation 2002; 106:r47-r52.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for The ALLHAT

- Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA 2002;288:2981-2997.
13. Hansson L. et. al. for the STOP-Hypertension-2 study group: Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in Swedish Trial in Old Patients with Hypertension –2 study// Lancet 1999; 354: 1751-1756.
 14. Staessen J., Ginocchio G., Thijs L. et. al. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study//J. Hum. Hypertens. 1997;11:507-514.
 15. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., et. al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research//Circulation. 2005; 111:697-716.

Поступила 8/09-2005

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

ДИАГНОСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Димов А.С., Лещинский Л.А.

Ижевская государственная медицинская академия

Резюме

Количественная оценка амплитуды зубцов электрокардиограммы, проведённая у 601 человека (у 263 больных с первичным поражением левого желудочка сердца в связи с АГ в сочетании или без ИБС и у 250 — с первичным поражением правого желудочка в связи с бронхообструктивным синдромом, а также у группы здоровых лиц), позволила оценить отдельно функцию желудочков сердца и установить явления их диссоциации и гиперфункции, возникающие до ремоделирования миокарда на доклинической стадии сердечной недостаточности. На этом основании разработаны способы диагностики скрытых (доклинических) стадий левожелудочковой и правожелудочковой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертония, бронхообструктивный синдром, хроническая сердечная недостаточность, диагностика доклинических стадий, запатентованный метод.

Число правильных диагнозов хронической сердечной недостаточности (ХСН) при первичном обследовании составляет 25-50%, а только клиническая диагностика даёт ещё более высокий уровень ошибок [11]. Учитывая, что в половине случаев систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) протекает бессимптомно [12], необходимость инструментальных методов её диагностики становится очевидной. В этом плане ЭКГ, фиксирующая перегрузку, гипертрофию, рубцовые изменения миокарда и нарушений ритма, “абсолютно доступна и имеет отрицательное предсказующее значение для ХСН более 90%” [1], что, как правило, соответствует клинически демонстративным стадиям ХСН. В идеале каждый врач должен располагать возможностью применения эхокардиографии (ЭхоКГ) в такой же мере, как и ЭКГ. Но в России, как и в европейских странах, доступность этого исследования составляет не более 30% [8]. Кроме того, общепринятые ЭхоКГ-нормы связаны с определением ряда сложных параметров и не позволяют оценивать в полной мере бессимптомные стадии ХСН [5].

Применение ЭКГ в диагностике доклинической стадии ХСН пока не разработано.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась разработка доступной для врача общей практики инструментальной методики с использованием данных ЭКГ, имеющих положительное значение и позволяющих диагностировать доклинические стадии ХСН.

Материал и методы

Клиническими и инструментальными методами (ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ, спи-

рография, бронхоскопия) обследован 601 человек. Все обследованные состояли из двух когорт больных: 263 — с первичным поражением ЛЖ в связи с АГ (в сочетании или без ИБС) и 250 — с первичным поражением правого желудочка (ПЖ) в связи с бронхообструктивным синдромом, а также группой здоровых лиц — 88 человек. Критериями включения в первую когорту были документированные рентгенологическими данными случаи отсутствия или наличия у больных с АГ ХСН по малому кругу кровообращения (МКК) и /или отсутствия или наличия ХСН по большому кругу кровообращения (БКК), зафиксированной физикальными методами. Критериями включения во вторую когорту было наличие бронхообструктивного синдрома с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН). Критериями исключения были: наличие какого бы то ни было первичного поражения ПЖ в первой когорте и ЛЖ во второй когорте или смешанной сердечной и лёгочной патологии.

Среди 263 больных первой когорты 140 было с изолированной АГ (ИАГ) и 123 — с АГ+ИБС. Они были разделены на 5 групп (II-VI гр.) в зависимости от вариантов сочетания АГ, ИБС и ХСН (табл.1). Среди 140 больных с ИАГ (группы II-IV) мужчин было 63 (45%), женщин — 77 (55%). Лиц с I ст. АГ (АД — 159/99 мм рт. ст.) — 43 (30,71%) и со II или III ст. АГ (АД>160/100 мм рт. ст.) — 97 (69,28%). Среди 123 больных АГ в сочетании с ИБС (АГ+ИБС) мужчин было 49 (39,84%), женщин — 74 (60,16%). Лиц с I ст. АГ (АД — 159/99) — 44 (35,7%), со II и III степенью АГ (АД>160/100) — 70 (64,3%).

Когорта больных с бронхообструктивным синдромом в 250 чел. состояла: из 175 мужчин и 77 женщин, 61 — лица < 40 лет и 189 человек ≥ 40 лет. Они были

разделены на 4 группы: группа «Б» (27 чел.), состоящая из больных, не имеющих ДН; группа «В» (96 чел.), состоящая из больных, имеющих ДН II ст.; группа «Г» (86 чел.), состоящая из больных, имеющих III ст. ДН, (ДЖЕЛ < 50%, ДОФВ₁ < 35%); группа «Д» (41 чел.), состоящая из больных с различной степенью ДН с изолированным поражением ПЖ в виде хронического лёгочного сердца (ХЛС), установленного по известным критериям [9].

Группа сравнения (I или «А») состояла из 88 здоровых лиц в возрасте от 17 до 70 лет (до 40 лет — 40 чел.; 40 лет и старше — 48 чел.), средний возраст которых составил $39 \pm 1,69$ лет. Эти лица не имели патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Всем наблюдаемым было проведено обследование по специальной методике [10] с определением функциональных показателей желудочков сердца — таких, как коэффициент (К) сократительной способности ПЖ и ЛЖ (К-ПЖ и К-ЛЖ), Кр — коэффициент реполяризации, работа (А) ПЖ и ЛЖ (А-ЛЖ и А-ПЖ), мощность (W) ЛЖ и ПЖ (W-ПЖ и W-ЛЖ), среднее легочное артериальное давление (Ср.ЛАД), сердечный и минутный объемы сердца (СО и МОС).

Результаты

Среди всех 140 больных с ИАГ (II-IV гр.) гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) встретилась в 47,8% (табл. 1). Наибольшая частота ГЛЖ (61-70%) отмечалась у больных с АГ+ИБС+ХСН (V-VI гр.). Во II группе, несмотря на достоверное нарастание уровня САД, отсутствовало нарастание частоты ГЛЖ. А в III группе она была почти двукратно чаще, чем у больных ИАГ без ХСН (II гр.) и здоровых (I гр.) при $p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно. Среди 95 больных ИАГ+ХСН (III-IV гр.) ГЛЖ встретилась в $55 \pm 5,09\%$. Следовательно, у больных ИАГ в 45%, а у больных АГ+ИБС — в 30% случаев ХСН развивалась, минуя фазу ГЛЖ.

Показатели гемодинамической активности ЛЖ и ПЖ, определяемые по стандартной ЭКГ, у больных с ИАГ изменялись от группы с ХСН 0 к группе с ХСН II-III (табл. 2). Изменения заключались в том, что на фоне достоверного увеличения САД и ДАД (в среднем, от 150/93 до 186/106 мм рт. ст.) имелось и достоверное увеличение СО, МОС и других показателей ЛЖ, что соответствует существующим представлениям о развитии системной АГ. Одновременно следовало ожидать роста этих же показателей и у ПЖ, но это имелось только во II группе и только по показателю мощности (сбалансированное увеличение W-ЛЖ и W-ПЖ — соответственно, на 24% и 22%). В III группе отмечалась уже диссоциация функций в виде спада мощности ПЖ на фоне сохранения увеличенной функции ЛЖ.

На этой основе нами создан способ диагностики бессимптомной левожелудочковой сердечной недос-

таточности (БЛСН) или ХСН ФК I (патент № 2202270), которая у больных АГ устанавливалась по формуле, где соответствующие коэффициенты были получены методом неоднородной статистической процедуры:

$$\text{БЛСН} = \text{САД} \times 0,975 + \text{ДАД} \times 1,73 + \text{МОС} \times 0,048 + \text{К-р} \times 1,94.$$

В развернутом варианте формула выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{БЛСН} = & \text{САД} \times 0,95 + \text{ДАД} \times 1,73 + \\ & + \frac{\text{САД} + \text{ДАД}}{\frac{\text{САД} - \text{ДАД}}{\text{САД} + \text{ДАД}} \times 10 \times (\text{RR} - 1) + \frac{2}{(\text{RR})^2}} \times \frac{60}{\text{RR}} \times 0,048 \\ & + \frac{\sum T(v_1 - v_6)}{\sum R(v_1 - v_6) + \sum S(v_1 - v_6)} \times 1,94 \end{aligned}$$

При значении показателя БЛСН, равного или большего 559, судят о наличии бессимптомной ХСН ФК I у больных АГ, а при значении 558 и меньше — об ее отсутствии.

Случаи с показателями мощности ≥ 96 Вт расценивались как гиперфункциональность ЛЖ (ГфЛЖ). Из 140 больных с ИАГ (II-IV гр.) ГЛЖ отмечалась у 67 (47,8%) человек, а ГфЛЖ — у 103 (73,57%) человек ($p < 0,001$). В группах (III-IV) с ХСН (95 чел.), соответственно: 53 (55,8%) и 67 (70,5%) случаев ($p < 0,05$). У здоровых лиц ГфЛЖ встречалась почти в 3 раза реже, чем ГЛЖ ($p < 0,01$). И, наоборот, у больных с АГ, еще не имевших ХСН (гр. II), ГфЛЖ встречалась в 2,5 раза чаще, чем ГЛЖ ($p < 0,001$), график 1.

На этой основе разработан способ диагностики скрытой левожелудочковой ХСН (ЛЖХСН), которая устанавливается по гиперфункциональности ЛЖ (ГфЛЖ) сердца, определяемой по формуле

$$W - \text{ЛЖ} = \text{ЧСС} \times \frac{(Sv_1 + Sv_2 + Rv_5 + Rv_6) \times 4,5}{(\sum Rv_1 - Rv_6 + \sum Sv_1 - Sv_6)} - 0,59,$$

где: W-ЛЖ — мощность левого желудочка в Вт.; R и S есть величина амплитуды зубцов на ЭКГ; при W-ЛЖ ≤ 96 Вт дается заключение о ГфЛЖ.

Сравнение показателей, отражающих гемодинамическую активность ЛЖ и ПЖ у больных с бронхобструкцией в сравнении с группой здоровых (гр. «А»), показало, что самым ранним и неуклонно возрастающим от группы к группе параметром, отражающим изменение функционального состояния ПЖ, по мере увеличения степени ДН, является W-ПЖ (табл. 3).

Изменение функции ЛЖ по мощности соответствует той же тенденции, как и у ПЖ, но это происходит менее демонстративно и не всегда достоверно. Показатели А-ПЖ и К-ПЖ оказываются менее

Таблица 1

Соотношение частоты ГЛЖ, уровней артериального давления и различных степеней ХСН у 263 больных с изолированной АГ (ИАГ) и АГ в сочетании с ИБС (АГ+ИБС)

№ группы		САД		ГЛЖ		р между группами
		п	%	п	%	
I	Здоровые	50	120±1,78	17	34±6,69	р>0,05 к II гр.
II	ИАГ+ХСНО	45	150±3,64	14	31±6,9	
III	ИАГ с ХСН I	47	181±4,25	27	57±7,22	р<0,01 к II гр.
IV	ИАГ+ХСН II А по МКК	13	188± 7,9	55	38,5± 13,5	р<0,05 к II гр.
	ИАГ+ХСН III А по БКК	25	185± 6,5	17	68,5± 6,7	
	ИАГ с ХСН IIБ-III	10	200± 9,5	4	40± 15,5	
III-IV	Σ ХСН у больных ИАГ	95	185±3,2	53	55,8±5,09	р <0,01 к II гр.
II - IV	Все с ИАГ	140	174±2,8	67	47,8±4,2	р>0,05 к I. гр.
V	АГ+ИБС+ХСН I	27	162±5,53	19	70,4±5,2	р<0,001 к гр. II
VI	АГ+ИБС+ХСН II по МКК	58	171± 5,16	34	58,6±6,4	р <0,001 к гр. I и II
	АГ+ИБС+ХСН II по БКК	20	178± 7,9	13	65,0±6,2	
	АГ+ИБС+ХСН IIБ-III	18	186± 5,7	12	66,6±6,1	
V-VI	Σ ХСН у больных АГ+ИБС	123	172±3,2	78	63,4±4,3	р <0,001 к гр. I и II

чувствительными и реализуют свою надежность (достоверность отличия) по сравнению с группой «А», начиная лишь с группы «Г». Отмечаемый феномен диссоциации функций желудочков наиболее демонстративен в группе больных с ХЛС и проявляется гипофункциональным состоянием ЛЖ при сохранении гиперфункции ПЖ (ГфПЖ), график 2.

На основе этого феномена разработан способ ранней диагностики хронического легочного ХЛС и правожелудочковой ХСН (ПЖХСН). Способ заключается в определении величин амплитуд зубцов R и S по ЭКГ и вычислении по формуле

$$ДП = \left(\frac{4,5 \times Y}{Z} - 0,59 \right) \times 96,6 + \left(\frac{3,06 \times X}{Z} \right) \times (91,61 + 0,95 \times ЧСС) + \frac{95,3 \times Y}{X},$$

где: ДП — диагностический показатель;

$X = R_{v1} + R_{v2} + S_{v5} + S_{v6}$ (в мм);

$Y = S_{v1} + S_{v2} + R_{v5} + R_{v6}$ (в мм);

$Z = \Sigma (R_{v1} - v_6) + \Sigma (S_{v1} - v_6)$ (в мм);

ЧСС — число сердечных сокращений в 1 минуту;

R_{v1-6} — величина амплитуды зубцов R в соответствующих отведениях (в мм) ;

S_{v1-6} — величина амплитуды зубцов S в соответствующих отведениях (в мм), и при значениях ДП ≤ 501 судят о наличии ХЛС, а при — ДП >501 — об его отсутствии. Способ имеет патент № 2192161 от 10.11.2002.

Случаи ГфПЖ, оцениваемые по W-ПЖ (≥ 47 Вт), в группах от «А» до «Д» нарастают по частоте от 23,8% до 97,5% (график 3). Они встречались достоверно чаще, чем случаи лёгочной артериальной гипертензии

(по показателю СрЛАД), гипертрофии правого желудочка ГПЖ и ПЖХСН в каждой группе, за исключением гр. «Д» (график 3).

На этой основе разработан способ диагностики скрытой ПЖХСН, которая устанавливается по гиперфункциональности ГфПЖ сердца, определяемой по формуле:

$$W-ПЖ = ЧСС \times \frac{(R_{v1} + R_{v2} + S_{v5} + S_{v6}) \times 3,06}{(\Sigma R_{v1-v_6} + \Sigma S_{v1-v_6})} + 0,33,$$

где R и S есть величина амплитуды зубцов на ЭКГ. При W-ПЖ ≥ 47 Вт дается заключение о ГфПЖ.

Обсуждение

Поскольку ГЛЖ ассоциируется с ХСН только в 55-70% случаев, то это не позволяет воспринимать ГЛЖ как обязательный и ранний этап развития ХСН. Это отмечено и в других исследованиях, где ХСН (в зависимости от степени) через ГЛЖ развивалась от 37 до 67% случаев [2]. Ранее нами было показано [3], что в когорте больных с бронхообструктивным синдромом среди всех 99 случаев ПЖХСН только в 56,5% встречалась ГПЖ, а в остальных (43,44%) случаях она развивалась, минуя фазу ГПЖ. То, что ГПЖ является очень поздним и необязательным этапом развития ХЛС и ПЖХСН, отмечалось и прежде [6]. Таким образом, гипертрофия миокарда не является закономерным и, следовательно, причинным явлением, приводящим к ХСН, что не соответствует концепции «гиперфункция-гипертрофия-недостаточность сердца» [7]. Возможно, правильнее её рассматривать как один из факторов риска развития ХСН.

В то же время, очевидно, что как с клинической, так и с методологической позиций, функциональный этап в адаптационной реакции миокарда, несомнен-

Таблица 2

Функциональные параметры правого и левого желудочков сердца здоровых и 236 больных АГ и ИБС, имеющих различную степень ХСН

№ группы	I	II	III	IV	VI
Характер группы	Здоровые	ИАГ без ХСН	ИАГ с ХСН I	ИАГ+ ХСН II-III	АГ+ИБС+ ХСН II-III
n	n = 50	n = 45	n = 47	n = 48	n = 96
Средний возраст	51±1,2	34±2,16 (1)	49±1,44 (2)	53±0,85 (2)	59±0,96 (1)
САД (мм рт. ст.)	120±1,78	150±3,64 (1)	181±4,25 (1,2)	189±4,58 (1,2)	175±3,75 (1,2,3)
ДАД (мм рт. ст.)	74±1,34	93±2,09 (1)	106±1,97 (1,2)	108±2,01 (1,2)	101±1,92 (1,2)
ЧСС	60±1,3	73±1,89 (1)	68±1,42 (1,2)	70±1,64 (1)	70±1,3 (1)
А-ЛЖ	1,58±0,04	1,61±0,05	1,75±0,05 (1)	1,69±0,05	1,67±0,04
А-ПЖ	0,68±0,02	0,72±0,02	0,66±0,02 (2)	0,68±0,03	0,67±0,02
К-ЛЖ	2,9±0,05	2,93±0,06	3,11±0,07(1),	3,04±0,07	3,02±0,03
К-ПЖ	0,69±0,03	0,76±0,04	0,64±0,04 (2)	0,69±0,05	0,67±0,03
W-ЛЖ	93,66±2,45	116,8±4,31 (1)	118,49±4,37 (1)	117,68±4,73 (1)	116,8±3,51 (1)
W-ПЖ	40,8±1,41	52,4±2,04 (1)	44,59±1,56 (2)	46,96±1,84 (1,2)	46,78±1,37 (1,2)
СО	93,23±1,85	98,2±4,63	125,55±4,07 (1,2)	125,7±4,21 (1,2)	117,0±3,3 (1,2)
МОС	5,5±0,104	6,8±0,186 (1)	8,32±0,193 (1,2)	8,51±0,197 (1,2)	7,8±0,168 (1,2)
Ср. ЛАД	13,98±0,5	18,25±1,01 (1)	14,25±0,5 (2)	13,94±0,52 (2)	14,65±0,54 (2)
ГЛЖ абс %	17	14	27	26	59
	34,0±6,7	31,1±6,9%	57,4±7,2% (1,2)	54,2±7,2% (1,2)	61,5±4,96% (1,2)
ГфЛЖ абс %	6	36	35	32	83
	12,0±4,6	80,0±7,2 (1)	74,4±6,4 (1)	66,6±6,7 (1)	86,5±3,9 (1,4)
p между ГЛЖ и ГфЛЖ	p<0,01	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p<0,001

Примечание: число в скобках означает номер группы, к которой имеется достоверное отличие данного показателя.

Таблица 3

Функциональные параметры правого и левого желудочков сердца здоровых и 250 больных обструктивными болезнями легких, имеющих различную степень дыхательной недостаточности

Шифр группы	A	Б	В	Г	Д
Характер группы	Здоровые	ХОБЛ ДН 0	ХОБЛ ДН II	ХОБЛ ДН III	ХОБЛ ДН II-III +ХЛС
n	n = 88	n = 27	n = 96	n = 86	n = 41
Средний возраст	39±1,69	29±2,25	47±1,29	54±1,33	51±1,94
САД (мм рт. ст.)	117±1,75	113±1,75	120±1,71	124±1,78	118±2,78
ДАД (мм рт. ст.)	73±0,98	72±1,22	76±0,96	78±1,01	74±1,54
ЧСС	64±1,27	69±2,3 (а)	76±1,53 (а,б)	84±1,67 (а,б,в)	94±3,06 (а,б,в,г)
А-ЛЖ	1,61±0,02	1,59±0,07	1,61±0,04	1,47±0,03 (а,в)	0,86±0,06 (а,б,в,г)
А-ПЖ	0,69±0,01	0,74±0,02	0,72±0,01	0,78±0,01 (а,в)	1,15±0,04 (а,б,в,г)
К-ЛЖ	2,94±0,03	2,9±0,1	2,93±0,05	2,75±0,05 (а,в)	1,94±0,08 (а,б,в,г)
К-ПЖ	0,72±0,02	0,8±0,05	0,77±0,02	0,89±0,03 (а,в)	1,61±0,09 (а,б,в,г)
W-ЛЖ	103,5±2,58	111,8±7,21	121,54±3,41 (а)	122,97±3,59 (а,б)	80,15±6,38 (а,б,в,г)
W-ПЖ	45,11±1,33	50,9±2,36 (а)	55,28±1,68 (а,б)	66,51±2,26 (а,б,в)	108,8±5,8 (а,б,в,г)
СО	85,4±1,84	76,98±3,07 (а)	73,06±2,26 (а,б)	64,47±2,25 (а,б,в)	51,73±3,41 (а,б,в,г)
МОС	5,33±0,073	5,17±0,094	5,29±0,091	5,13±0,102	4,48±0,15 (а,б,в,г)
Ср. ЛАД	15,89±0,5	18,44±1,27	20,63±0,81 (а)	24,86±2,26 (а,в)	32,78±2,37 (а,б,в,г)
ГПЖ N %	11	4	22	32	41
	12,5±3,52	14,8±6,61	22,9±4,28	37,2±5,21	100
ГфПЖ N %	26	17	67	67	40
	29,55±4,86	62,96±9,29	69,79±4,68	77,9±4,47	97,56±2,41
p между ГПЖ и ГфПЖ	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p>0,01

Примечание: в скобки взята группа, к которой имеется достоверное отличие данного показателя.

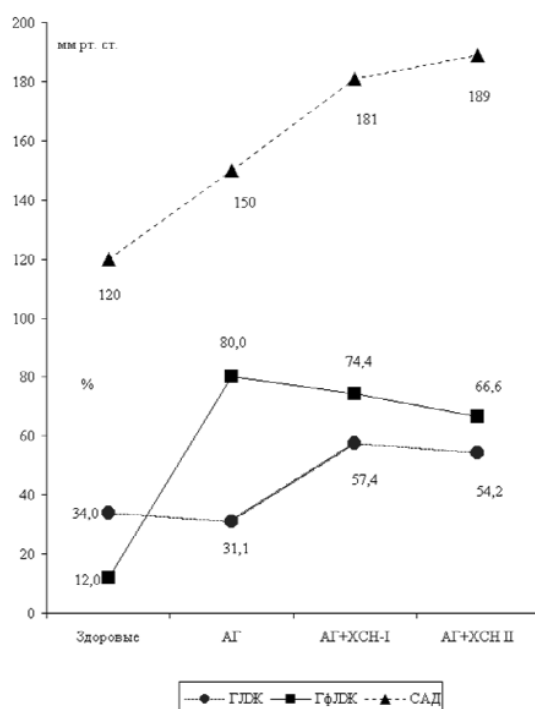


График 1. Число случаев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и его гиперфункции (ГФЛЖ) у 140 больных изолированной артериальной гипертонией (ИАГ) с различной степенью ХСН

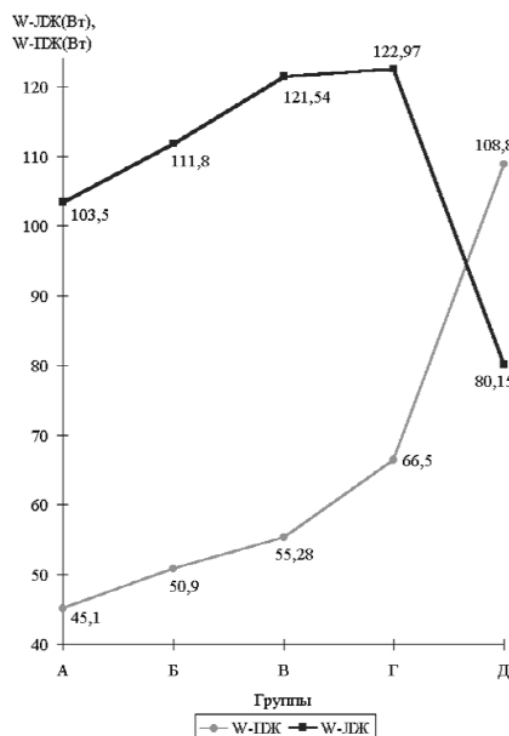


График 2. Средние показатели мощностей левого и правого желудочков у 250 больных с хроническими обструктивными болезнями легких в сравнении с контрольной группой.

но, более ранний и обязательный, нежели структурный, т. е. развитие его гипертрофии [7]. Этому соответствуют результаты нашего исследования, показавшие, что функциональный момент (гиперфункция) достоверно более частое явление в начальных стадиях ХСН, появляющееся до ремоделирования миокарда, и, следовательно, имеет большую диагностическую ценность как признак-предшественник ХСН (как у больных АГ, так и у больных с бронхообструкцией), чем структурные изменения (ГЛЖ и ГПЖ). Сложность заключается в установлении момента гиперфункционального состояния сердца, когда эта реакция из физиологической превращается в патологическую. Здесь следует использовать временной критерий. Если у больного в покое имеется гиперфункция сердца в течение 3-5 недель (средний срок госпитализации) и более, то это уже патологическая гиперфункция, и ее следует рассматривать как начальную стадию ХСН. Этот критерий основывается на данных секционных исследований [4], в результате которых установлено, что гиперфункция сердца более 6 – 7 недель сопровождается развитием гипертрофии соответствующего отдела миокарда.

Заключение

В диагностике доклинических стадий ХСН следует опираться не на поздние морфологические, а на ранние функциональные изменения в деятельности мио-

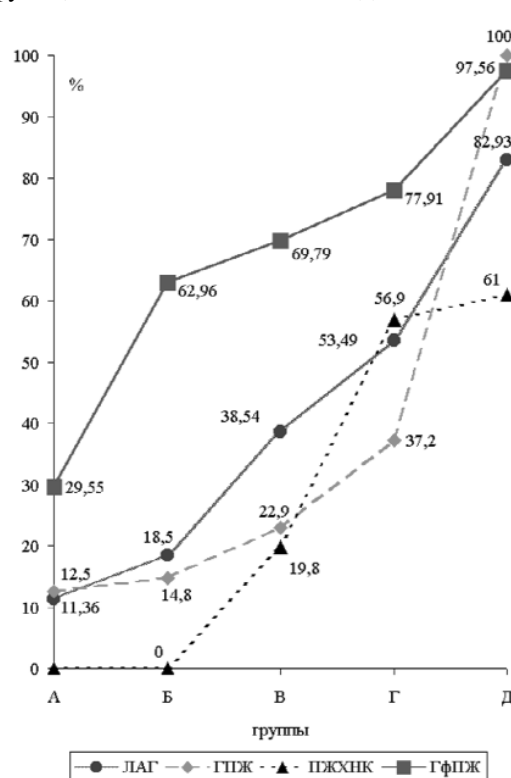


График 3. Число случаев (в %) гиперфункциональности, гипертрофии правого желудочка, легочной артериальной гипертензии и ХСН у 250 больных ХОБЛ.

карда. Гиперфункция миокарда и диссоциация функций ЛЖ и ПЖ у больных с первичным поражением, как левого, так и правого отделов сердца, отражают наличие скрытой дисфункции желудочков сердца. Количественный анализ стандартной ЭКГ с использованием соответствующих математических формул, разработанных и патентованных нами — доступный метод, позволяющий находить скрытую стадию ХСН.

Метод количественной оценки сократительной функции миокарда // Военный медицинский журнал. — 1982. — N 7. — С. 26-29.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Что такое сердечная недостаточность? Как лучше её диагностировать? // ж. Сердечная недостаточность. - 2002. - Т.3. - № 5(15). - С. 209-210.
2. Верткин А. Л., Тополянский А. В. Новые возможности диагностики и лечения в кардиологии (по материалам 1-го Медицинского научного форума "Кардиология-99". М.-27.-31.01.99.). // Кардиология. - 1999. - № 10. - С. 78-83.
3. Димова Л.А., Соболев В.А., Димов А.С., Лещинский Д.А. Факторы риска и диагностика ранних стадий хронической сердечной недостаточности у больных с обструктивными болезнями легких // Уральский кардиологический журнал. - 2002. - № 1. - С. - 2-7.
4. Есипова И.К. Легочные гипертензии: Руководство по кардиологии: В 4-х т./ Под ред. Е. И. Чазова. - Т. 1.- 1982. - С. 495-506.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. // ж. Сердечная недостаточность. - 2003. - № 6. - 276-297.
6. Палеев Н. Р., Царькова Л. Н., Черейская Н. К. Легочные гипертензии при заболеваниях легких: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей в 4 т. / Под ред. Н.Р.Палеева — М., Медицина, 1990. - Т. 3. — С. 245-287.
7. Меерсон Ф. 3. Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца. - М.: 1968. — 388 с.
8. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Мерай И.А. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности // ж. Сердечная недостаточность. - 2003. - Т.4. - № 2(18) - С.103-104.
9. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. Чучалина А.Г. - М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ»; СПб.: Невский Диалект, 1998. - С. 171-191.
10. Шишмарев Ю. Н., Локтев А. С., Силин В.А., Малышев И.В. Метод количественной оценки сократительной функции миокарда // Военный медицинский журнал. — 1982. - N 7. - С. 26-29.
11. Hobbs F.D.R., Davis R.C., McLeod S. et al. Prevalence of heart failure in 'high risk' groups // J. Am. Coll. Cardiol. - 1998. - № 31. - S. 5- 85.
12. McDonagh T.A., Morrison C.E., Lawrence A. et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population // Lancet. - 1997. — V.350. — P. 829-833.

Abstract

ECG quantitative analysis, performed in 601 patients (263 participants with primary left ventricular (LV) pathology due to arterial hypertension (AH) with or without coronary heart disease (CHD); 250 individuals with primary right ventricular (RV) pathology due to bronchial obstruction; control group — healthy people), gave an opportunity to assess LV and RV function separately, and to identify ventricular dissociation and hyperfunction, developing before myocardial remodeling, at pre-clinical stage of heart failure (HF). New methods for diagnosing latent, preclinical stages of LV and RV HF were developed.

Keywords: Arterial hypertension, bronchial obstruction, chronic heart failure, preclinical diagnostics, patent method.

Поступила 21/02-2005

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К НЕПРЯМЫМ АНТИКОАГУЛЯНТАМ: ФОКУС НА ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ VKORC1¹ И APOE²

Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Кулес В.Г.

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП, Москва

В 20-е годы XX века крупный рогатый скот Англии был поражен неизвестной болезнью, которая проявлялась серьезными кровотечениями после банальных манипуляций (подпилка рогов и кастрация). Оказалось, что причиной этого феномена был корм, в состав которого входил медовый клевер (донник, *Melilotus officinalis*), пораженный плесенью. Кумарины, выделенные из этого корма, обладали выраженным антикоагулянтным действием. Позднее они были получены синтетическим путем, в 60-е годы XX века внедрены в клиническую практику и получили название непрямых антикоагулянтов [9]. В настоящее время непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол) зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные средства (ЛС) для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией, у пациентов, перенесших операцию протезирования клапанов сердца, а также как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых эпизодов у больных, перенесших острый коронарный синдром. Все это доказано в многочисленных мультицентровых контролируемых исследованиях [1, 2]. В связи с этим, наметилась тенденция к более широкому применению этой группы ЛС в клинической практике.

Однако, при применении непрямых антикоагулянтов врачи сталкиваются с проблемами. Во-первых, это нежелательные лекарственные реакции (НЛР), чаще всего в виде различных кровотечений, наиболее опасными из которых являются желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг. Частота кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов составляет, по данным разных авторов, от 10 до 25%. Выявлено множество предрасполагающих факторов к развитию кровотечений, в том числе и генетическая предрасположенность — полиморфизм гена CYP2C9, кодирующего основной фермент биотрансформации непрямых антикоагулянтов (CYP2C9). Детальное изучение этого явления приве-

ло к разработке режимов дозирования непрямых антикоагулянтов в зависимости от генотипа CYP2C9. Применение подобного подхода позволяет снизить частоту кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов и является экономически выгодным [3].

Второй проблемой, возникающей при применении непрямых антикоагулянтов, является кумаринорезистентность, т.е. отсутствие антикоагулянтного эффекта при их применении даже в высоких дозах. Впервые это явление было описано в 1968 году [10]. В 1983 году Holt RJ и Freytes CO впервые выдвинули гипотезу о генетической природе кумаринорезистентности [7]. С этого времени кумаринорезистентность рассматривается как один из классических фармакогенетических феноменов [9]. Однако долгое время оставался без ответа вопрос: изменения в каком гене (или генах) приводят к кумаринорезистентности? И только исследования последних двух лет позволили пролить свет на эту проблему.

В настоящее время невосприимчивость к терапии непрямыми антикоагулянтами (или кумаринорезистентность) связывают с полиморфизмом генов, кодирующих компоненты витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKOR). Изначально были найдены различные аллельные варианты гена *vkor* у крыс, которые обуславливали резистентность этих животных к различным ядам, являющимися производными кумарина (т.н. крысиным ядам — бромодиолону, дифацинону и хлорофацинону). [11] Предполагают, что у человека к возникновению кумаринорезистентности привела мутация гена, кодирующего субъединицу 1 этого комплекса (VKORC1)¹ [13].

Harrington et al.(2005) наблюдали 820 пациентов, принимающих варфарин, у 4 из них подобранная суточная доза варфарина составляла 25 мг и более. У 3 пациентов равновесная концентрация варфарина в плазме крови была в пределах терапевтического диапазона (0,7-2,3 мг/л). Один пациент оказался гетеро-

¹ VKORC1 представляет собой небольшой трансмембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулеуме гепатоцитов, являющийся «мишенью» для непрямых антикоагулянтов.

² APOE- ген, кодирующий аполипопротеин Е (APO-E), локализованный на мембране гепатоцитов и осуществляющий «захват» ими витамина К.

зиготным носителем замены G196>A. Кроме того, у данного пациента выявлена высокая равновесная концентрация варфарина (5,7 мг/л). Эта замена была также выявлена у 2 членов его семьи, которым не назначался данный препарат (авторы не уточняют степень родства). У других пациентов, принимавших варфарин, данная замена найдена не была. Полиморфный маркер G196A представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена, кодирующего VKORC1, гуанина на аденин в положении 196, в результате чего происходит замена в аминокислотной последовательности VKORC1 валина на метионин в положении 66 (Val66Met). Авторы предполагают, что у носителей варианта 196A должна наблюдаться высокая активность витамин К-эпоксидредуктазного комплекса, приводящая к кумаринорезистентности [6]. Очевидно, что выявление одного пациента с кумаринорезистентностью, несущего замену G196>A в гене VKORC1, еще не доказывает наличие ассоциации. Поэтому необходимо проведение клинических исследований с участием большего числа больных с кумаринорезистентностью и с изучением фармакокинетики варфарина у этих пациентов.

Однако изменения в гене VKORC1 могут приводить не только к повышению подобранных доз варфарина, но и к понижению их. D'Andrea et al. (2005) изучали влияние более распространенного полиморфного маркера C1173T гена VKORC1 на режим дозирования варфарина у 147 пациентов. Полиморфный маркер C1173T представлен заменой в нуклеотидной последовательности гена VKORC1 цитозина на тимин в положении 1173 в (интрон 1), что приводит к снижению экспрессии. Оказалось, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сутки, у пациентов с СТ генотипом — 4,8 мг/сутки, у пациентов с ТТ генотипом — 3,5 мг/сутки. При этом различия оказались статистически достоверными [4]. Bodin L. et al. (2005) у 222 здоровых добровольцев изучали снижение активности VII фактора свертывания и изменение международного нормализованного отношения (МНО) после однократного приема аценокумарола. Оказалось, что носительство полиморфного маркера -G1639A гена VKORC1, который, как оказалось, всегда ассоциирован с уже упоминавшимся полиморфным маркером C1173T, приводило к более выраженному снижению активности VII фактора свертывания (на 37% и более) и увеличению значения МНО (на 30% и более) после однократного приема аценокумарола [5]. Yuan HY и соавт. (2005) подтвердили наличие ассоциации между носительством полиморфного маркера —

G1639A гена VKORC1 и чувствительности к варфарину пациентов из китайской этнической группы. При этом, было показано, что частота генотипа AA (гомозиготы по полиморфному маркеру -G1639A) у китайцев достоверно выше по сравнению с европейцами (79,7 vs 14,0, $p < 0.0001$). Именно этим обстоятельством авторы объясняют большую чувствительность китайцев к непрямые антикоагулянтам по сравнению с европейцами [14].

Rieder MJ et al. (2005) из 10 замен в промоторной зоне гена VKORC1 выделили 5 главных гаплотипов, которые определяли подобранную дозу варфарина. Авторы разделили эти гаплотипы на две группы: группа низких доз варфарина (группа А, включающая гаплотипы H1 и H2) и группа высоких доз варфарина (группа В, включающая гаплотипы H7, H8 и H9). Так, у пациентов с генотипом AA подобранная доза варфарина составила $2,7 \pm 0,2$ мг/сутки, у пациентов с генотипом АВ — $4,9 \pm 0,2$ мг/сутки, у пациентов с генотипом ВВ — $6,2 \pm 0,3$ мг/сутки ($p < 0.001$). Авторы показали, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение экспрессии гена VKORC1. При этом происходит снижение содержания VKORC1 в гепатоцитах, что может объяснить более низкие дозы варфарина, необходимые для данной категории пациентов. У пациентов с генотипом ВВ наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии гена VKORC1 приводит к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах и, следовательно, этим пациентам необходима более высокая доза варфарина [12].

Следует отметить, что полиморфизм гена VKORC1 является не единственной генетической основой кумаринорезистентности. Полиморфизм гена APOE1 также может определять дозу варфарина для достижения терапевтического уровня гипокоагуляции. Так, Kohnke H. et al. (2005) показали, что у носителей аллеля APOE*E4 наблюдается более интенсивный захват гепатоцитами витамина К, поэтому не удивительно, что таким пациентам требовалась большая доза варфарина для достижения терапевтического уровня гипокоагуляции [8].

Таким образом, изучение полиморфных маркеров генов, изменения в которых могут приводить к кумаринорезистентности (VKORC1 и APOE), а также генов, изменения в которых обуславливают повышенную чувствительность к непрямые антикоагулянтам (те же VKORC1 и APOE, а также CYP2C9) является перспективным подходом, позволяющим индивидуализировать терапию непрямые антикоагулянтами. Это приведет к повышению ее эффективности и безопасности.

Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. —М. 2002.
2. Панченко Е.П. Венозные тромбозы в терапевтической клинике. Факторы риска и возможности профилактики//Сердце. 2002, т.1, №4 (4): 177-179.
3. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Стасяк Е.В. и др. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты//Медицинская генетика. 2005, №3: 98-102.
4. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin// Blood. 2005 Jan 15;105(2):645-9.
5. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity//Blood. 2005 Jul 1;106(1):135-40.
6. Harrington DJ, Underwood S et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1//Thromb. Haemost. 2005 Jan;93(1):23-6.
7. Holt RJ, Freytes CO. Familial warfarin resistance//Drug Intell. Clin. Pharm. 1983 Apr;17(4):281-3.
8. Kohnke H, Sorlin K, Granath G et al. Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype//Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005 Jun 11.
9. Laurence DR, Bennet PN. Clinical pharmacology. Churchill, Edinburg. 1987, p. 506-532.
10. O'Reilly RA, Pool JG et al. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1968 Jul 31;151(2):913-31.
11. Pelz HJ, Rost S, Huenerberg M et al. The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents// Genetics. 2005 May 6.
12. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose// N. Engl. J. Med. 2005 Jun 2;352(22):2285-93.
13. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2// Nature. 2004 Feb 5;427(6974):537-41.
14. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity // Hum Mol Genet. 2005 Jul 1;14(13):1745-51.

Поступила 18/08-2005

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ИХ МОДИФИКАЦИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Манешина О. А., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии

Резюме

Несмотря на успехи современной фармакологии в усовершенствовании новых форм лекарственных препаратов, сохраняется часть пациентов, не отвечающих на лечение. Обзор посвящен проблеме состояния и функционирования β -адренорецепторов и их модификации на фоне лечения β -адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертонией и с хронической сердечной недостаточностью. Рассматриваются возможные причины неэффективности терапии β -адреноблокаторами на уровне как взаимодействия рецептора с лекарственным препаратом, так и полиморфизма β -адренорецепторов.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, полиморфизм β -адренорецепторов, хроническая сердечная недостаточность.

Несмотря на широкий спектр фармакологических препаратов в арсенале современной медицины, направленный на коррекцию артериальной гипертонии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), достичь адекватного контроля за течением заболевания и предотвращением его осложнений удается далеко не всегда. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в экономически развитых странах [1, 2].

Одной из наиболее изученных групп препаратов, рекомендованных ВОЗ в качестве антигипертензивной терапии первой линии и, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2001), выборочно рекомендованных для лечения больных ХСН, являются антагонисты β -адренергических рецепторов [3, 4, 5].

Примерно в 60% случаев лечение β -блокатором в качестве монотерапии не позволяет достичь адекватного снижения артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией [6]. И, несмотря на увеличение продолжительности жизни на фоне терапии β -адреноблокаторами у больных с ХСН, процент смертности от сердечной недостаточности за последние годы неуклонно растет [7, 8, 9].

Вектор развития современной медицины постепенно сдвигается в сторону индивидуализации фармакотерапии, к учету механизмов индивидуальной чувствительности и изучению факторов предикции ответа на препарат. Невозможность объяснения неэффективности медикаментозной терапии исключительно фармакокинетическими параметрами подтолкнуло исследователей искать ответ в молекулярно-генетических аспектах фармакологических реакций и заставило анализировать причины резистентности к проводимой тера-

пии и возможные пути их преодоления на уровне взаимодействий лекарственного средства с рецептором.

Однако фармакодинамические аспекты применения β -блокаторов и их связь с фармакокинетическими характеристиками у больных с артериальной гипертонией и с хронической сердечной недостаточностью являются малоизученными, так же, как и механизмы резистентности к проводимой терапии и возможность ее коррекции.

Неопределенным остается вопрос о состоянии β -адренорецепции и возможностях ее модификации на фоне медикаментозной терапии β -блокаторами у больных с артериальной гипертензией и с хронической сердечной недостаточностью.

Рецепторная теория, строение β -адренорецептора, основные характеристики

Впервые идея о наличии в клетке рецепторной субстанции, которая селективно связывает препарат на клеточной поверхности, была высказана Langley (1878) в работе по влиянию пилокарпина и атропина на секрецию слюнных желез и Erlich (1909) в исследованиях на змеиных токсинах. «Corpora non agunt nisi fixata» (Лекарства не действуют, пока не свяжутся), — этот постулат Эрлиха лег в основу современной рецептологии. И действительно, в настоящий момент известно, что эффекты подавляющего большинства лекарственных средств (ЛС) связаны с физико-химическими взаимодействиями между молекулами лекарственного вещества (ЛВ) и специфическими молекулами, их частями или молекулярными комплексами живого организма, т. е. узнающими частями рецепторов [10].

Достижения современной генетики и молекулярной биохимии по клонированию специфических

Таблица 2

Механизмы антигипертензивного действия β -адреноблокаторов (по Appleton, Lange, East Norwalk, CT, USA)

Снижение сердечного выброса
Центральное действие на симпатoadреналовую систему
Ингибирование выработки ренина
Уменьшение венозного возврата и объема плазмы
Уменьшение периферического сосудистого сопротивления
Восстановление чувствительности барорецепторов
Эффекты на пресинаптические β -адренорецепторы, уменьшение высвобождения норадреналина
Предотвращение прессорного ответа на катехоламины при физической нагрузке и стрессе

мРНК и связыванию радиолигандов позволяют анализировать состояние целого класса рецепторов, связанных с активацией G-протеина, в том числе состояние β -адренорецепции в организме больного, а синтез меченных радиоактивной и фотоаффинной метками адренергических соединений позволяет изучать физико-химические свойства рецепторных молекул [11]. О клонировании генов β -адренорецепторов было сообщено еще в 1986 году английским ученым Dixon et al., что позволило расшифровать аминокислотную последовательность и провести ее полный структурный анализ.

В настоящий момент известно, что, как и большинство рецепторных структур организма, по химическому строению β -адренорецепторы являются гликопротеинами. Их белковая цепь состоит из семи гидрофобных доменов, каждый из которых образует трансмембранную спираль с находящимися между ними гидрофильными петлями, расположенными попеременно по обе стороны клеточной мембраны. Концевая область белковой молекулы адренорецептора, содержащая аминокислотную группу, расположена внеклеточно, а содержащая карбоксильную группу — внутриклеточно [11, 12].

Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к конформационному изменению молекулы рецептора и связыванию комплекса лиганд-рецептор с гуанидинсвязывающим белком G. При этом происходит снижение сродства белка к ГДФ, высвобождение его из связи и образование новой связи гуанидинсвязывающего белка с ГТФ. При образовании новой связи белку сообщается заряд, вследствие чего уменьшается сродство лиганда к рецептору и лиганд-рецепторный комплекс распадается. Однако связывание ГТФ индуцирует взаимодействие белка с аденилатциклазой, которая катализирует образование цАМФ, которая, в свою очередь, через цАМФ-зависимую протеинкиназу индуцирует фосфорилирование субстратных белков и оказывает непосредственное влияние в органах и тканях. При этом синтез цАМФ происходит до тех пор, пока ГТФ не гидролизруется до ГДФ и не высвобождается из связи с G-протеином [11].

Применение антагонистов β -адренорецепторов приводит к уменьшению активности протеинкиназы,

что тормозит фосфорилирование кальциевых каналов с ограничением тока кальция внутрь клетки в период индуцированной деполяризации, кальций-индуцированное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула и ограничивает уровень цитозольного кальция. Уменьшается частота и эффективность проведения импульса, сила сокращения, обеспечивая отрицательные хроно-, дромо-, батмо- и инотропные эффекты [13].

Столь подробный анализ рецепторного взаимодействия приведен потому, что при различных патологических состояниях происходит изменение количества и структуры рецепторов, и знание фармакологической точки приложения действия применяемого лекарственного средства на молекулярном уровне может помочь в решении проблемы выбора адекватной терапии и преодоления механизмов резистентности.

Состояние β -адренорецепторов при артериальной гипертензии, их модификация на фоне лечения

Предполагаемые механизмы действия β -адреноблокаторов, объясняющие их антигипертензивный эффект, представлены в табл. 2

Fitzgerald J.D. (1982) при объяснении антигипертензивного эффекта β -блокаторов отдает предпочтение способности β -блокаторов блокировать β -1-адренорецепторы сердца, приводящей к отрицательному инотропному эффекту, и подавлять β -1-адренорецепторы почек, модулирующих высвобождение ренина.

Однако точный механизм гипотензивного действия еще до конца не ясен. Ряд авторов указывает, что, помимо способности ЛВ снижать сердечный выброс и секрецию ренина, важная роль в поддержании гипотензивного действия заключается в обратных ауторегуляторных реакциях при приеме некоторых β -блокаторов, которые проявляются сначала в нарастании периферического сосудистого сопротивления на фоне лечения за счет усиления вазоконстрикторных влияний β -адренорецепторов вследствие блокады периферических β 2-адренорецепторов, а затем в падении сосудистого тонуса [12]. Важным является понимание особенностей действия селективных β 1-адреноблокаторов и их видимые преимущества.

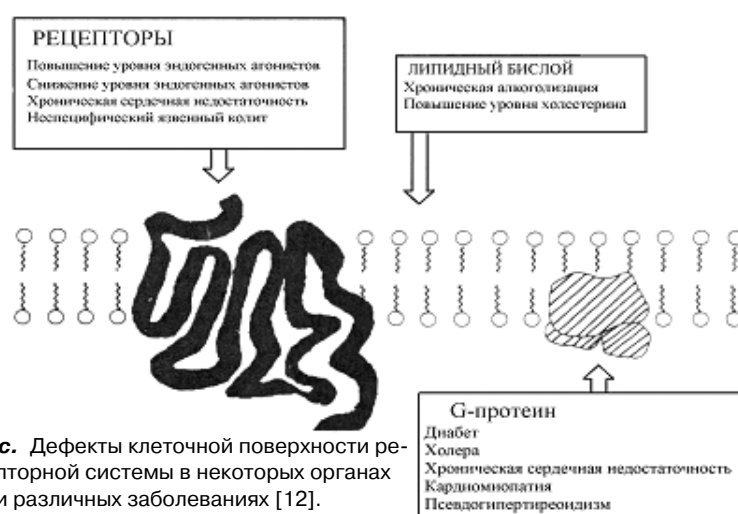


Рис. Дефекты клеточной поверхности рецепторной системы в некоторых органах при различных заболеваниях [12].

В настоящий момент хорошо известно, что изменение состояния и функционирования органа сопровождается изменением плотности и чувствительности рецепторов к гормонам и нейротрансмиттерам. Причем, в организме, как саморегулирующейся физиологической системе, избыточная стимуляция приводит к снижению сигнальной трансдукции, а отсутствие стимулов — к гиперчувствительности. Существуют 3 основные структуры на поверхности клетки, которые могут подвергаться физиологической и патологической модуляции под действием гормонов, нейротрансмиттеров и лекарственных препаратов: сам рецептор, рецептор-связывающие белки (G-протеины) и бислойная липидная мембрана [12]. Известно, что плотность рецепторов и рецептор-связывающих белков меняется в процессе эмбрионального развития (Blair et al. 1989) и с возрастом (Lakkata&Yin, 1982), а также при развитии патологических состояний (рис.).

Так, в работах по изучению клинического значения изменений β -адренорецепторов на периферических лимфоцитах у пациентов с эссенциальной гипертензией изучались взаимоотношения между плотностью β -адренорецепторов и их функционированием в зависимости от стадии заболевания.

Известно, что существует корреляция между степенью нарушения функции левого желудочка и изменением плотности β -адренорецепторов лимфоцитов [15, 16, 17].

Определение плотности β -адренорецепторов на лимфоцитах *in vitro* с определением количества максимально связанных β -адренорецепторов при применении (-)-[125 I]йодоцианопиндолола (ICYP) используется в качестве маркера плотности миокардиальных рецепторов [18, 19].

С помощью метода радиоактивных лигандов, определив сродство между связанной (В) и свободной

(С) концентрациями ЛВ, можно найти величину сродства ЛВ к рецептору (равновесная константа диссоциации) через следующее уравнение зависимости между эффектом и концентрацией лекарственного вещества [10]:

Уравнение 1:

$$V = \frac{V_{\max} \times C}{C + K_d}$$

Количество максимально связанных β -адренорецепторов ($V_{\max}$) на периферических лимфоцитах в исследованиях измерялось 3Н-дигидроалprenололовым коэффициентом связывания лиганда (3Н-DNA). Реактивность β -адренорецепторов определялась инъекционным салбутамоловым тестом. Итогом работы стал

вывод о том, что изменение плотности β -адренорецепторов и их функционирования коррелировало со степенью эссенциальной гипертензии, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка и сердечной недостаточности. У больных с 1-2 стадией эссенциальной гипертензии было выявлено увеличение плотности β -адренорецепторов лимфоцитов по сравнению с группой здоровых нормотензивных добровольцев, в то время как при 3-й стадии эссенциальной гипертензии плотность β -адренорецепторов снижалась параллельно снижению их функционирования. Наличие у больных с эссенциальной гипертензией сердечной недостаточности приводило к снижению показателя максимального связывания β -адренорецепторов и их функции в отличие от пациентов с эссенциальной гипертензией без сердечной недостаточности [17, 21].

Однако никакой корреляции между плотностью β_2 -адренорецепторов лимфоцитов, гипертрофией левого желудочка и частотой осложнений артериальной гипертензии — таких, как инсульт, сердечная недостаточность, не было получено при 7-9 летнем наблюдении за пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией 2-й стадии. Хотя авторами подчеркивается необходимость проведения расширенных исследований с включением значительного количества больных для более четкого понимания прогностического значения плотности β_2 -адренорецепторов лимфоцитов [21].

Лекарственные препараты, гормоны и нейротрансмиттеры по-разному влияют на состояние и функционирование β -адренорецепторов. Известно, что агонисты β -адренорецепторов способны приводить к явлению десенситизации, для которой характерно снижение числа β -адренорецепторов и способности агонистов активировать аденилатциклазу [12].

Увеличение плотности β -адренорецепторов на

лимфоцитах при артериальной гипертонии было выявлено и в работе Halawa B. [22]. Автором также было показано, что плотность α -адренергических рецепторов, измеренных на мембране тромбоцитов, не меняется при развитии артериальной гипертонии. Однако у пациентов с АГ не наблюдалось изменения плотности рецепторов обоих классов при инфузии катехоламинов в отличие от здоровых добровольцев, у которых регистрировалось выраженное снижение плотности как α -, так и β -адренорецепторов. Это позволило сделать вывод о нарушении α - и β -адренергической реакции на агонистическое воздействие у больных с артериальной гипертонией [22].

В исследовании по изучению влияния терапии карведилолом у больных с первичной легочной недостаточностью было выявлено, что месячный курс карведилола, помимо улучшения клинического статуса пациентов, приводил к восстановлению чувствительности β_2 -адренорецепторов [23].

Состояние β -адренорецепторов при хронической сердечной недостаточности, их модификация на фоне лечения

Как известно, у больных ХСН сердечный выброс снижен [24], и перераспределение кровотока является приспособительным механизмом поддержания адекватного кровообращения в сердце и головном мозге на более высоком и практически нормальном уровне. Этот механизм реализуется благодаря активации симпатической нервной системы и ангиотензину II [25].

При этом, уровень плазменного норадреналина в крови больных, страдающих ХСН, повышен [18, 19], но способность миокарда реагировать на медиаторы симпатической нервной системы снижена. В то же время, содержание норадреналина в ткани сердца у больных ХСН уменьшено, иногда в 10 раз. Это указывает на уменьшение роли β -адренорецепторов в слабеющем миокарде [25].

Плотность β_1 -рецепторов в миокарде снижается, вероятно, в результате устойчивой симпатической стимуляции, что имеет место у больных с хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией [12]. Также уменьшение плотности β -адренорецепторов и соответствующих мРНК выявлено при компенсированной гипертрофии миокарда, но в данном случае оно может быть расценено как относительное и связано с увеличением массы гипертрофированных кардиомиоцитов [25].

У больных с хронической сердечной недостаточностью значительно увеличен уровень Gi — протеина [26]. Наличие дефектов Gi-протеина было также выявлено при идиопатической дилатационной кардиомиопатии и гипертрофии в исследованиях, прове-

денных на экспериментальных животных [12].

Установлены нарушения в передаче β -адренергической стимуляции на уровне рецепторов, аденилатциклазы, G-протеина [25]. Кроме прямого влияния на плотность рецепторов и рецептор-связывающие белки, в настоящий момент доказано, что важным является и влияние патологического состояния на липидную структуру клеточной мембраны, так как она влияет как на состояние самого рецептора, так и на взаимодействие его с лекарственным препаратом. Например, липидный состав клеточной мембраны оказывает влияние на взаимодействие β -адренорецепторов с Gi-протеином. Холестерин, как известно, уменьшает флюидность мембраны и, таким образом, ингибирует глюкагонстимулированную активность аденилатциклазы. Существуют данные и о том, что длительный прием алкоголя может влиять на липидный матрикс мембран клеток и изменять действие лекарственных препаратов на рецепторы [12].

В настоящий момент предполагается, что основой благоприятного терапевтического эффекта при применении β -блокаторов у больных с ХСН является защита сердца от повреждающего действия катехоламинов, уровень которых в плазме крови повышается при хронической активации симпатической нервной системы [18]. Повышение уровня норадреналина в крови на фоне активации симпатико-адреналовой системы сопровождается повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ХСН. То есть, использование препаратов, снижающих ЧСС, должно приводить к снижению потребности миокарда в кислороде, удлинению диастолы, улучшению субэндокардиального кровообращения и, в конечном итоге, способствовать восстановлению систолической функции [19].

Эффективность применения β -блокаторов у больных с ХСН была подтверждена в ряде контролируемых исследований: MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure), RESOLVD (Effect of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study), COMET (a multicentre randomised double-blind study to compare the effect of carvedilol and metoprolol on mortality and morbidity in patients with moderate or severe congestive heart failure) [26–28]. Было продемонстрировано, что β -блокаторы способны улучшать систолическую функцию у больных ХСН, снижать риск смерти от любых причин с уменьшением риска сердечно-сосудистой, внезапной смертности и смертности, обусловленной прогрессированием ХСН [26, 27].

В свете расширяющегося использования β -блокаторов при ХСН, особое значение приобретает способность фармакологических препаратов корре-

гировать имеющиеся изменения на рецепторном уровне.

Показано, что при применении метопролола тартрата у больных ХСН наблюдалось улучшение чувствительности и повышение экспрессии β_1 -рецепторов, что указывает на восстановление прохождения сигнала с улучшением функции миокарда [19]. В то же время, под влиянием другого β_1 -блокатора — карведилола изменения экспрессии β_1 -адренорецепторов и улучшение функции миокарда были практически не связаны [29]. Еще в одном исследовании по применению метопролола с немедленным высвобождением наблюдалась тенденция к нормализации плотности миокардиальных β -адренорецепторов, причем плотность β -адренорецепторов значительно повышалась в биоптатах из правого желудочка, взятых у пациентов, которым курс метопролола назначался на фоне длительной стандартной терапии ХСН. Но в биопсиях больных, продолжавших получать в этот период только стандартную терапию, этот показатель продолжал оставаться на базальном уровне. Нормализация плотности лимфоцитарных β -адренорецепторов в результате лечения метопрололом коррелировала с повышением фракции выброса левого желудочка еще в нескольких локальных исследованиях [19].

В исследовании, направленном на уточнение механизмов положительного влияния β -блокаторов на функцию сердца у больных с ХСН и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), тестировалась гипотеза о возможном влиянии терапии β -блокаторами метопрололом и карведилолом на экспрессию миокардиальных генов. Известно, что некоторые категории генов, модифицирующих контрактильность миокарда и его гипертрофию, могут быть вовлечены в процессы структурных и функциональных изменений при ДКМП.

В частности, эти изменения могут заключаться в способности генов изменять экспрессию β -адренергических рецепторов, кальций-связывающих протеинов и изоформ тяжелых цепей миозина [30]. Поэтому именно эти категории генов рассматриваются, в первую очередь, в качестве мишеней модифицирующего действия β -блокаторов.

В исследовании измерялись уровни мРНК этих генов и количество β -адренорецепторов в биоптатах, полученных из септального эндомиокарда правого желудочка. Измерения проводили до начала лечения и через 6 месяцев после начала активной терапии, изменения в экспрессии генов сравнивали с изменениями фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Пациенты с ДКМП имели сниженные уровни мРНК β_1 -адренорецепторов, тяжелых цепей β -миозина и кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикула, по сравнению с группой контроля, и у

них наблюдался более высокий уровень мРНК предсердного натрийуретического пептида. Количество β_1 -адренорецепторов в пропорциональном отношении к общему уровню β -адренорецепторов было ниже у больных с ДКМП, чем в группе контроля.

Различий в нарастании ФВЛЖ, гемодинамических параметрах, экспрессии генов не было выявлено в подгруппах пациентов, получавших лечение метопрололом или карведилолом. У пациентов, ответивших на лечение β -блокатором, что определялось по нарастанию ФВ ЛЖ не менее чем на 5 единиц, отмечалось увеличение количества тяжелых цепей β -миозина и мРНК кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикула (статистически значимые изменения), общего количества β -адренорецепторов и β_1 -подтипа, также наблюдалось снижение мРНК тяжелых цепей β -миозина. Среди пациентов, леченных β -блокаторами, вне зависимости от ответа на терапию, различия в изменениях мРНК или экспрессии белков β -адренорецепторов найдено не было.

Роль полиморфизма β_1 и β_2 -адренорецепторов в развитии АГ и ХСН и прогнозировании эффективности терапии β -адреноблокаторами

Недавние успехи современной генетики и молекулярной биологии в изучении структуры рецепторов создали предпосылки для выдвижения многочисленных гипотез о роли полиморфизма рецепторов как в развитии заболевания, так и в прогнозировании эффективности медикаментозной терапии.

Рядом ученых предпринимались попытки оценить роль полиморфизма β_1 - и β_2 -адренорецепторов в развитии эссенциальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и соотношении с индексом массы тела [31, 32]. Не было выявлено зависимости между полиморфизмом β_2 -адренорецепторов, индексом массы тела и артериальным давлением при обследовании взрослых мужчин европеоидной расы [33]. Хотя была выявлена достоверная корреляция более выраженной венодилатации после назначения изопроterenолола и полиморфизма гомозиготного аллеля по Glu в кодоне 27 [34]. При исследовании полиморфизма β_1 -адренорецепторов в 389 положении аминокислотной последовательности по наличию Arg или Gly было выявлена ассоциация полиморфизма R389G с гипертензивным статусом при обследовании добровольцев мужского пола [33].

Группой итальянских ученых была выдвинута гипотеза о том, что полиморфизм, ассоциированный с увеличением адренергической стимуляции сердца, увеличивает риск прогрессирования сердечной недостаточности [32]. В проведенных ранее исследованиях *in vitro* было показано, что наличие Arg в положении 389 аминокислотной последовательности рецептора, соотносится с трехкратно превышенными

уровнями изопротеренолол-стимулированной активности аденилатциклазы в сравнении с полиморфизмом Gly 389. Полиморфизм $\beta 1$ – и $\beta 2$ -адренорецепторов также может быть ассоциирован с увеличением толерантности к физической нагрузке, ингибированием апоптоза [32]. Однако в этом исследовании не было выявлено никаких различий в частоте встречаемости полиморфизмов $\beta 1$ – и $\beta 2$ -адренорецепторов и их комбинации в группе пациентов с ХСН и в контрольной группе здоровых добровольцев.

Полиморфизм не является ни мишенью действия препарата, ни вовлекается в процессы распределения лекарственного средства в органах и тканях, однако, даже в немногочисленных фармакогенетических исследованиях уже было показано влияние генотипа на эффективность применяемой терапии и возможность прогнозирования ответа на препарат. Генотип пациента за исключением редких соматических мутаций не меняется в течение жизни, что объясняет возможность его однократного определения [34].

Существование значительной межиндивидуальной вариабельности антигипертензивного эффекта при применении $\beta 1$ -адреноблокаторов в монотерапии побудило группу американских ученых изучить влияние двух основных полиморфизмов $\beta 1$ -адренорецепторов на антигипертензивный эффект при применении метопролола у больных с неосложненной гипертензией [35]. Исследовались 49 и 389 кодоны $\beta 1$ -адренорецепторов. У пациентов, гомозиготных по аллелю Arg в положении 389, наблюдалось трехкратно более выраженное снижение суточного диастолического артериального давления (ДАД), чем у пациентов – носителей вариантного аллеля. Диплотип $\beta 1$ -адренорецептора также являлся прогностически-достоверным предиктором ответа у пациентов с генотипом Ser49Arg389/Ser49Arg389. Артериальное давление у этих пациентов снизилось на 14,7 мм рт.ст. по сравнению с 0,5 мм рт.ст. у пациентов с Gly49Arg389/ Ser49Gly389 генотипом. Эти данные позволили заключить, что полиморфизм $\beta 1$ -адренорецептора является важным фактором прогнозирования антигипертензивной эффективности метопролола при применении у больных с артериальной гипертензией [35].

В исследовании BEST была предпринята попытка изучить роль полиморфизма $\beta 1$ -адренергических рецепторов в предикции клинической эффективности при применении β -блокаторов у больных с ХСН. Цель исследования заключалась в возможности объяснения вероятных причин неэффективности лечения у ряда пациентов.

Проведенное ранее экспериментальное исследование по моделированию сердечной недостаточности у линии 3-месячных трансгенных мышей и медикаментозной терапии β -адреноблокатором выявило

роль Arg 389 генотипа в ответе на антагонист β -адренергических рецепторов. После проведения исследования по применению буциндолола у больных с ХСН III-IV класса по NYHA был выполнен фармакогенетический анализ образцов ДНК, в результате которого было установлено отсутствие различий в базовых характеристиках больных с генотипом Arg 389 и носителях Gly 389 (гомозиготных по этому аллелю и гетерозиготных Arg/Gly 389). Но было выявлено, что терапевтическая эффективность при применении буциндолола отсутствовала в группе Gly 389-носителей, что доказывает роль полиморфизма β -адренорецепторов в фармакологическом эффекте буциндолола. Автор исследования считает, что эта зависимость является классовой характеристикой всей группы β -адреноблокаторов [36].

Успехи современной фармакологии в расшифровке механизмов действия препаратов на молекулярном уровне и распознавании причин их неэффективности приводят к созданию качественно новых классов ЛС, ингибиторов мРНК рецепторов.

В исследовании Zhang et al. [37] тестировалась способность ингибитора мРНК $\beta 1$ -адренергических рецепторов олигонуклеотида оказывать антигипертензивный эффект и ингибировать кардиальные $\beta 1$ -адренорецепторы линии гипертензивных крыс. Исследование показало, что однократное введение препарата приводило к значительному снижению плотности $\beta 1$ -адренорецепторов на 30–50% без влияния на $\beta 2$ -адренорецепторы. Артериальное давление снизилось к 20 дню с максимальным снижением на 38 мм рт.ст. Интересен и тот факт, что при значительном снижении $\beta 1$ -адренорецепторов в сердце и почках никаких изменений $\beta 1$ -адренорецепторов головного мозга не произошло. Частота сердечных сокращений также не менялась в эксперименте. В группе сравнения, получавшей β -блокатор атенолол, отмечалось снижение артериального давления на 10 мм рт.ст. с развитием выраженной брадикардии [37].

Ограниченность и противоречивость данных, полученных в различных исследованиях, требуют дальнейшего изучения вопроса об изменении структуры и функции рецепторного аппарата на фоне артериальной гипертензии и ХСН и возможностях его модификации под действием лекарственных препаратов группы $\beta 1$ -адреноблокаторов.

Дальнейший прогресс фармакологии в изучении механизма взаимодействий лекарственных веществ и рецепторов и изучения роли предикторов эффективности предполагаемой медикаментозной терапии должен не только способствовать созданию качественно новых классов препаратов, но и повышать качество лечения уже известными и проверенными лекарственными средствами с использованием полного потенциала их возможностей.

Литература

- Ольбинская Л. И., Сизова Ж. М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности/ Москва, «Русский врач», 2002: 6-7.
- Аронов Д. М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний//Consilium Medicum 2001, 36: (10) , 456-463.
- Consensus recommendations for the management of chronic heart failure// Am. J. Cardiol. 1999;83(suppl. 2A):A1-38.
- The 6th of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure/ NIH Publication 1997;98:1080.
- Обрезан А.Г., Володина И. В. Хроническая сердечная недостаточность//«Вита-Нова», Санкт-Петербург. 2002:178.
- Humma L.M., Terra S.G. Pharmacogenetics and Cardiovascular Disease. Am. J. Health-Syst. Pharm. 59(13):1241-1252.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H et al. Heart Failure in the general population of men – morbidity, risk factors and prognosis//J. Int. med. 2001;249:253-61.
- Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure// J. Clin. Epidemiol. 2000;229-35.
- Adams KF. New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure//Am. J. Med. 2001;110:6S-13S.
- Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. «Очерки биохимической фармакологии» РЦ «Фармединфо», Москва. 1996.
- Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. «Рецепторы» Москва – Волгоград, 1999.
- Kenakin T. Drugs and Receptors Drugs, 1990 40 (5): 666-687.
- Егорова Н.А., Манешина О.А. Применение метопролола при стенокардии// Фарматека №8. 2004.
- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. //Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва, «Универсум Паблишинг» 2000.
- Yamada S, Ohkura T, Uchida S et al. A sustained increase in beta-adrenoreceptors during long-term therapy with metoprolol and bisoprolol in patients with heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy//Life Sci. 1996; 58: 1737-44.
- Ishida S, Makino N, Masutomo K et al. Effect of metoprolol on the beta-adrenoceptor density of lymphocytes in patients with dilated cardiomyopathy//Am. Heart J. 1993; 125(5 Pt 1): 1311-5.
- Yingxin P, Jiang S, Xiaoyong Q et al. Changes and significance of subtype function of beta-adrenoreceptors in left ventricular remodeling of hypertension//Jpn. Heart J. 2003 Nov; 44(6): 933-42.
- Prakash A., Markham A. Metoprolol : A Review of its Use in Chronic Heart failure//Drugs 2000 Sep ; 60(3): 647-678.
- Белоусов Ю.Б. Место метопролола в лечении хронической сердечной недостаточности// Фарматека № 4- 2002, 33-43.
- Peng Y, Ma S, Zhang S et al. Clinical significance of changes in beta-adrenoreceptors in peripheral lymphocytes in patients with essential hypertension//Chin. med. 2000 Dec; 113 (12) : 1064 - 7.
- Parfenova E.I., Krasnikova T.L., D'iakonova E.G. et al. Density of lymphocyte beta-2 adrenoreceptors in the course of hypertension// Klin. Med. (Mosk). 1995;73(5):38-40 [Abstracts].
- Halawa B. Arterial hypertension. Density of alpha 1 and alpha 2 adrenergic receptors in blood platelets, beta adrenergic receptors in the lymphocytes and serum catecholamine levels// Kardiol. Pol. 1991;35(12):340-4.
- Irodova N.L., Krasnikova T.L., Masenko V.P. et al. Carvedilol in treating primary pulmonary hypertension patients: effect on severity of cardiac failure, degree of pulmonary hypertension, concentration of catecholamines in blood plasma and dependence of cyclic AMP synthesis in lymphocytes on beta-adrenergic receptors//Ter. Arkh. 2002;74(8):30-4 [Abstracts].
- Teerlink J.R., Massie B.M. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure// Am. J. Cardiol. 1999;84: R94-102.
- Моисеев В. С. Сердечная недостаточность и достижения генетики// Сердечная недостаточность. 2000 Т. 1-№4, 121-130
- Poole-Wilson P, Remme WJ. COMET: a multicentre randomized double-blind study to compare the effect of carvedilol and metoprolol on mortality and morbidity in patients with moderate or severe congestive heart failure (NYHA II-IV) [Abstract]//Cardiovasc. Drugs Ther. 1999; 13:24.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)//Lancet 1999; 353: 2001-7.
- The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study// Circulation 2000; 101: 378-8.
- Sigmund M, Jacob H, Becker H, et al. Effect of metoprolol on myocardial beta-adrenoreceptors and G-proteins in patients with congestive heart failure// Eur. J. Clin. Pharmacol 1996; 51: 127-32.
- Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W. T. et al. Myocardial Gene Expression in Dilated Cardiomyopathy Treated with beta-Blocking Agents Pharmacol 2002, May; 3469180:1357-1365.
- Lowes B.D., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. Myocardial Gene Expression in Dilated Cardiomyopathy Treated with beta-Blocking Agents Pharmacol 2002, May; 3469180:1357-1365.
- Colovo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of β_1 - and β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case – control study//Eur. Heart J. 2004 Sep;25(17) 1534-154.
- Shioji K, Kokubo Y, Mannami T et al. Association between hypertension and alpha-adducin, beta1-adrenoreceptor, and G-protein Beta3 subunit genes in the Japanese population; the Suita study hypertens //Res. 2004 Jan;27(1):31-7.
- Evans W. E., McLeod H. L. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects // N. Engl. J. Med. 348:538-49 Feb 6, 2003 №6.
- Johnson J.A., Zineh I, Puckett B.J. et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol//Clin-Pharmacol-Ther. 2003 Jul; 44-52.
- Stephen B Liggett BEST Substudy: Beta1-adrenergic Receptor Polymorphism and the Prediction of Clinical Response in the beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Presented at the 8th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; September 12-15, 2004; Toronto, Ontario, Canada.
- Zhang YC, Bui JD, Shen L, Phillips MI Antisense inhibition of beta(1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spontaneously hypertensive rats//Circulation. 2000 Feb 15;101(6):682-8.

Abstract

Despite modern pharmacology's advances in developing new medication forms, some patients still are therapy-resistant. This review is devoted to beta-adrenoreceptor status, function, and modification during beta-adrenoblocker treatment in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Possible causes of beta-blocker resistance are described, including receptor-medication interaction, and beta-adrenoreceptor polymorphism.

Keywords: beta-adrenoblockers, beta-adrenoreceptor polymorphism, chronic heart failure.

Поступила 17/05-2005

КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НИХ

Орлов В. И., Мурзабекова Л. И.

Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва

Влияние сердечной недостаточности на результаты протезирования клапанов сердца в отдаленные сроки после операции

Несмотря на успехи лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), достигнутой в последние годы, она сопровождается высокими темпами летальности и остается одной из основных причин смерти в развитых странах [18, 19].

Достижения кардиохирургии, в том числе и хирургии клапанных пороков сердца, произошедшие за последние 20-30 лет, несомненно, играют важную роль в изменении этиологической структуры и особенностей течения ХСН.

Считается, что характерными особенностями ХСН на современном этапе развития медицины являются следующие: 1) уменьшение выраженности застоя по большому и малому кругам кровообращения даже у больных с выраженной дисфункцией ЛЖ за счет более ранней диагностики и более эффективного лечения [20, 21, 22]; 2) увеличение доли больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, которая составляет до 30-40% больных, госпитализированных по поводу ХСН [23]; 3) преобладание внезапной смерти над смертью от прогрессирования застойной ХСН [24]; 4) увеличение удельного веса ишемической болезни сердца как этиологического фактора ХСН и уменьшение удельного веса артериальной гипертензии и клапанных пороков сердца [25, 26].

Однако, увеличение числа больных с корригированными пороками сердца, и, прежде всего, митральными, создает проблему предупреждения и лечения осложнений у этой категории больных.

Даже при успешной операции ПМК, которая не сопровождается статистически значимым ухудшением систолической функции ЛЖ и приводит к улучшению клинической симптоматики, через 6 мес. после операции у больных сохраняются признаки нейрогуморальной активации (повышение уровня норадреналина, предсердного натрийуретического пептида, альдостерона плазмы и др.) [27]. Нейрогуморальная активация, вероятно, обусловлена сохраняющейся скрытой дисфункцией левого желудочка [27].

После хирургической коррекции самого распространенного на сегодняшний день порока в развитых странах — митральной регургитации — на фоне дегенеративных изменений створок митрального клапана

сердечная недостаточность является наиболее серьезной проблемой в отдаленные сроки после операции. Она является причиной более 75% смертей, классифицируемых как обусловленных осложнениями порока или операцией [28].

При этом 6-летняя летальность от сердечной недостаточности составляет 20%, а 6-летняя свобода от симптомов сердечной недостаточности — только 60% [28].

Влияние тромбозов и тромбоэмболических осложнений на результаты протезирования клапанов сердца в отдаленные сроки после операции и их профилактика

Большое внимание в литературе уделяется тромбозам, как самым частым осложнениям у больных с искусственными клапанами сердца [6, 29, 30, 31, 32, 33].

Тромбозы обусловлены образованием тромбов на протезе клапана с последующим отрывом их и эмболизацией разных органов. Чаще всего развивается эмболия сосудов головного мозга (90,7%), намного реже — других органов: почек, конечностей, сердца, селезенки и др. [32]. Наиболее уязвимы к тромбозам пациенты старше 50 лет [34].

Риск осложнений зависит от типа и позиции протеза. Частота встречаемости ТЭ при многоклапанном протезировании колеблется от 0,8 до 4% пациенто-лет [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. При изолированном аортальном протезировании — 0,4-3,4% пациенто-лет, а при митральном протезировании — 1-6,6% пациенто-лет [39, 40, 41, 44].

Большинство авторов считает, что при многоклапанном протезировании риск развития ТЭ выше, чем при изолированном [39, 45].

Наименьший риск ТЭ имеют больные с ИКС в аортальной позиции, что объясняется высокой скоростью кровотока на аортальном клапане, тромбозы чаще развиваются у больных с шаровыми протезами. В случаях развития обтурирующего тромба в области ПКС на первый план выступает клиника стенозирования соответствующего отверстия (митрального, аортального, трикуспидального). При локализации тромбов на желудочковой поверхности ПМК и ПТК или со стороны аорты при ПАК, они распространяясь по браншам каркаса, ограничивают движение запирающего элемента, и клиника развивается

по типу недостаточности запирающей функции ПКС. Предсердные тромбы также могут нарушать запирающую функцию ПКС по типу недостаточности (В. И. Бураковский и соавт., 1972).

Истинная частота ТЭ осложнений, вероятно значительно выше, чем указывается в большинстве работ. Многие эпизоды эмболии остаются незамеченными протекая бессимптомно. При транскраниальном доплеровском УЗИ интракраниальных сосудов они были обнаружены у 84% больных с механическими протезами клапанов [46].

Тромбоз клапана относится к наиболее тяжелым осложнениям, т. к. клиническая картина может возникнуть внезапно, значительно ухудшая состояние больных и при неоказании своевременной помощи это состояние может привести к летальному исходу [47].

По данным Марцинкявичуса А. М. и соавт. [48], самой частой причиной реопераций у больных с ИКС являются именно тромбозы протезов.

В профилактике тромбоэмболических осложнений решающее значение отводится адекватной антикоагулянтной терапии. У больных с клапанными протезами применяют не прямые антикоагулянты (сегодня в России это — фенилин, синкумар и варфарин). Применение антикоагулянтов непрямого действия начинается со вторых суток после операции проводится непрерывно в течение всей жизни больных с механическими протезами.

Влияние нарушений ритма сердца на результаты протезирования клапанов сердца и их профилактика

Проблема лечения мерцательной аритмии, являющаяся общей кардиологической проблемой, решена далеко не полностью как у больных без пороков сердца, так и у больных с пороками сердца, в том числе и после операции протезирования клапанов сердца [49, 50].

Мерцательная аритмия сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой и общей летальности независимо от других факторов риска [51].

Увеличение болезненности и летальности на фоне мерцательной аритмии обусловлено двумя основными факторами: гемодинамическими последствиями аритмии и тромбоэмболическими осложнениями [52].

Негативные гемодинамические последствия мерцательной аритмии обусловлены увеличением частоты сердечных сокращений с укорочением продолжительности диастолы и нерегулярностью диастолических интервалов [52].

Медикаментозная профилактика пароксизмов мерцательной аритмии имеет ограниченные возможности. При мета-анализе 24 исследований, включавших около 2000 больных с пароксизмами мерцательной аритмии на фоне различных заболеваний сердца [50].

Было установлено, что даже при постоянной антиаритмической терапии синусовый ритм сохраняется в течение 1 года только у 50% больных, а без такой терапии у 30%. Существует гипотеза о том, что сама по себе мерцательная аритмия может приводить к изменениям электрофизиологических свойств левого предсердия, так называемому «электрическому ремоделированию», которое в дальнейшем создает предпосылки для возобновления и поддержания мерцательной аритмии [53, 54].

На сегодняшний день, по-видимому, существует только два реальных подхода к решению проблемы предсердных нарушений ритма у больных в отдаленные сроки после операции протезирования митрального клапана 1) проведение операций в более ранние сроки на той стадии порока, когда структурные изменения ЛП еще обратимы; 2) проведение одновременно с митральным протезированием дополнительных вмешательств на ЛП, препятствующих возобновлению предсердных нарушений ритма, и прежде всего мерцательной аритмии (например, операции «коридор» и «лабиринта») [55, 56].

Влияние инфекционного эндокардита на результаты протезирования клапанов сердца в отдаленные сроки после операции

Вторым по частоте серьезным специфическим осложнением у больных с искусственными клапанами сердца является протезный эндокардит, который встречается у 0,7-0,8% больных преимущественно в первые 2-3 года после операции (Qyer P et al, Blomer H. Et al., 1980). Выделяют ранний и поздний инфекционный эндокардит протезированного клапана. Ранний инфекционный эндокардит протезированного клапана развивается впервые 60 дней после операции, а поздний в более отдаленные сроки [57, 58].

Инфекционный процесс чаще развивается на аортальном клапане [59].

Риск этого осложнения у больных после многоклапанного протезирования выше, чем при протезировании одного клапана, у больных с двумя протезами оно наблюдается с частотой 0,2-0,7% пациентов/лет [35, 36, 43].

Летальность при раннем инфекционном эндокардите протезированного клапана достигает 60-75%. При позднем ИЭПК показатели летальности ниже, чем при раннем, но, тем не менее, достигают 20-25% [60, 61].

В воспалительный процесс часто вовлекаются ткани, окружающие клапан — фиброзное кольцо, миокард, стенки аорты, что в значительно большей степени ухудшает прогноз и усложняет повторную операцию [62, 63, 64].

Объективизировать диагноз ИЭПК при трансторакальной ЭхоКГ не всегда удается, т. к. тень протеза

мешает получить хорошее изображение сердечных структур. Более информативным методом является чреспищеводная ЭхоКГ [60, 62, 65].

Низкая эффективность антибактериального лечения заключается в том, что инфекция, внедряясь в синтетическое покрытие протеза и шовный материал становится труднодоступной для непосредственного воздействия антибиотиков. В большинстве случаев эндокардит сопровождается тромбозом и тромбоемболиями, нередко приводит к образованию околопротезных фистул или отрыву протеза. Единственным путем санирования очага инфекции в большинстве случаев является операция-удаление инфицированного протеза с репротезированием.

Консервативное лечение может только временно улучшить состояние больного, но, как правило, оказывается не эффективным. Единственно оправданной тактикой при ИЭПК, особенно при раннем ИЭПК, является повторная операция с максимально ранней заменой клапана. Задержка операции может оказаться для больного фатальной [58, 60, 66].

Влияние паравальвулярных фистул на результаты кардиохирургического лечения пациентов в отдаленные сроки после операции и их профилактика

К специфическим осложнениям протезированного клапана относятся параклапанная фистула, обусловленная прорезыванием одного или нескольких швов, фиксирующих протез. При этом между манжетой протеза и фиброзным кольцом образуется отверстие. Параклапанная недостаточность, часто формируется на фоне ИЭПК вследствие инфекционного процесса. Следует отметить, что не менее часты неинфекционные фистулы, развитию которых способствует выраженный кальциноз распространяющийся за пределы створок, в частности на фиброзное кольцо клапана [47, 58].

Причиной параклапанной фистулы может быть и несоответствие размера протеза фиброзному кольцу. Также имеются сообщения о том, что активность ревматизма способствует формированию параклапанной недостаточности [67]. Частота этого осложнения колеблется от 0,1 до 15% пациенто-лет.

В литературе нет данных о том, что при многоклапанном протезировании чаще диагностируется параклапанная недостаточность, т. к. риск развития этого осложнения определяется не количеством ИКС, а наличием предшествующих факторов у больного — ИЭПК, кальциноза [68].

Основным неинвазивным методом диагностики параклапанной регургитации является ЭхоКГ. Необходимо учитывать, что в норме все протезированные клапаны имеют небольшую чресклапанную регургитацию [46].

Поэтому при ЭхоКГ важно правильно установить локализацию струи регургитации - является ли она

параклапанной или чресклапанной. При трансторакальном исследовании из-за широкой струи регургитации акустической тени протеза клапана это не всегда бывает возможно. Более ценную информацию дает чреспищеводная ЭхоКГ при исследовании с помощью мультисекторного датчика [69].

Клиническая симптоматика будет зависеть от степени параклапанной недостаточности. При гемодинамически значимой регургитации требуется повторная операция с целью ушивания фистулы или замены клапана [48].

Сроки возникновения несостоятельности швов колеблются от нескольких дней (иногда даже во время помещения протеза в фиброзное кольцо) до многих месяцев. В большинстве случаев эта патология возникает в первые шесть месяцев после операции. Чем раньше возникает ПКН, тем больше оснований считать, что причина этого осложнения заключается в несовершенстве техники фиксации протеза.

Появление этого осложнения в более поздние сроки указывает на замедление пластических реакций соединительной ткани вследствие таких процессов как инфекция, анемия, авитаминоз и др. (В. И. Бураковский и соавт., 1972; Н. М. Амосов и соавт.; 1975, 1981; Г. И. Цукерман и соавт.; 1977; А. М. Марцинкявичус и соавт., 1978; Н.Н. Малиновский, Б. А. Константинов, 1980, R.V. Favaloro et al., 1967).

Характер повторной операции - ушивания фистулы или смена протеза - определяется во время ее выполнения на основании величины и количества фистул, их локализации и состояния фиброзного кольца и протеза.

При небольших одиночных фистулах размерами 1,5-2 см, при неизменном протезе, показано ушивание П-образными швами с тефлоновыми прокладками (В. И. Бураковский и соавт., 1972; Н. Н. Малиновский, Б. А. Константинов, 1980).

Пути предупреждения развития этого осложнения — шов с прокладками при слабовыраженном или кальцинированном фиброзном кольце, профилактика протезного эндокардита, тщательное отмывание биопротеза от консерванта перед имплантацией.

Влияние выраженной легочной гипертензии на результаты протезирования клапанов сердца

Если у больных с митральной регургитацией результаты операций определяются, прежде всего, сократительной способностью и выраженностью ремоделирования ЛЖ [70, 71, 72], то при митральном стенозе результаты операции определяются и другими факторами, в том числе и выраженностью легочной гипертензии. Легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии > или = 60 мм рт.ст. или среднее давление в легочной артерии > или = 50 мм рт.ст.) у больных с митральным стенозом сопровождается существенным увеличением операционной и

ранней послеоперационной летальности до 11,6% [73].

Кроме того, еще у 16% больных в раннем послеоперационном периоде отмечаются выраженные осложнения, включая повторную операцию в связи с кровотечением, ОНМК, дыхательную недостаточность, инфаркт миокарда [73].

Однако 5- и 10-летняя выживаемость больных с высокой легочной гипертензией до операции вполне приемлема и составляет 80% и 64% соответственно [73].

Причем, наиболее значимым предсказующим фактором выживаемости в отдаленные сроки после операции оказывается возраст больных.

Влияние нарушений функции клапана протезов на результаты кардиохирургического лечения пациентов в отдаленные сроки после операции

Механические искусственные клапаны сердца делятся на три вида в зависимости от их конструкции – шаровые, дисковые, и двустворчатые. В шаровом протезе запирательным элементом служит силиконовый шарик, который находится в центре отверстия клапана и перемещается в металлической сетке. Кровь течет по периферии шарика. Основным недостатком этой конструкции – большой вертикальный размер клапана. Вследствие чего клапан в митральной позиции может травмировать стенку левого желудочка, что ведет к нарушениям ритма и проводимости, а иногда к разрывам миокарда. Протезирование аортального клапана шаровым протезом может привести к развитию симптоматики, сходной с клинической картиной аортального стеноза [74]. Эти клапаны в настоящее время не используются. Дисковые протезы (Bjork-Shiley, Sorin, Omnicarbon отечественные аналоги – ЛИКС, ЭМИКС, имеют меньший вертикальный размер. Диск поворачивается на 60-85 градусов, разделяя отверстие клапана на большое и малое полуотверстие, через которое течет кровь. Для коррекции пороков сердца в настоящее время применяют механические низкопрофильные протезы: повортно-дисковые и двустворчатые.

По мнению многих авторов [47, 75-85], наиболее частой причиной госпитальной летальности при двойном протезировании является острая сердечная недостаточность, которая занимает от 0,6% до 70%, обусловленная, в основном, исходным состоянием миокарда. Второе место в структуре летальности занимает сепсис и септические осложнения, доля которых колеблется от 3% до 30%. Третье место занимают тромбоэмболические осложнения – от 0,7% до 23% (чаще тромбы образуются на протезах в митральной позиции, чем на протезах в аортальной позиции). На четвертом месте – кровотечения, частота которых как причина летального исхода достигает до 16%. Как кровотечения, так и

тромбозы протезов, в основном связаны с неадекватной антикоагулянтной терапией.

Механическая дисфункция дискового протеза в большинстве случаев имеет неблагоприятный прогноз и встречается в пределах от 0 до 11,7%. Примерно в половине случаев причиной повторных операций в отдаленные сроки [86-95] является протезный инфекционный эндокардит. На втором месте стоит парепротезная фистула (34,4%), возникновение которой в большинстве случаев связывают с инфекционным генезом или с техническими хирургическими погрешностями. Было отмечено, что в подавляющем большинстве случаев фистулы находятся в области передней створки митрального протеза и в области между коронарной и некоронарной створками аортального клапана. Следующей по частоте причиной повторных вмешательств является механическая дисфункция протеза. Она достигает до 91%. Нарушение функции механических клапанов из-за разрушения запирательных элементов (шарика, диска) и отломка стоек (дужки клапана Bjork-Shiley) описаны, но встречаются очень редко. Грозным осложнением у больных с ИКС является поломка протеза, которая сопровождается очень высокой летальностью – 84%. Даже при выполнении экстренной операции умирает 50% больных. При анализе случаев поломки ИКС Bjork-Shiley, оказалось, что она отмечается чаще при большом диаметре протеза [96].

Основную роль в развитии этого осложнения, вероятно, играют дефекты в конструкции некоторых моделей протезов. Так, в 1994 году была опубликована статья о нескольких случаях поломки ИКС Bjork-Shiley. Этим больным была имплантирована одна и та же модель [96].

У большинства больных функция биопротезов не изменяется в сроки до 10 лет после операции, однако после 5-летнего периода количество дисфункций из-за спонтанной дегенерации коллагена и кальцификации биопротезов увеличивается более чем в 3 раза.

В связи с ограниченным сроком функционирования биопротезов в организме, многие кардиохирурги используют их только при непереносимости больными антикоагулянтов, а также у лиц старше 60 лет. На четвертом месте – тромбоз протеза и тромбоэмболические осложнения, что составляет 7,8%. Еще одно осложнение, которое может наблюдаться у пациентов с ИКС, это гемолиз. Он встречается с частотой 0,53% пациенто/лет. Небольшая степень гемолиза наблюдается при имплантации любого механического искусственного клапана сердца. Такой гемолиз не бывает клинически значимым и выявляется специальными тестами. Однако некоторые модели ИКС способствуют развитию выраженного гемолиза. В частности, это относится к шаровым протезам, при которых основным механизмом гемолиза является механическая

травма эритроцитов [97]. Имеются сведения, что при установлении некоторых модифицируемых SJM возможно развитие выраженного гемолиза, в основном это происходит из-за одновременного закрытия створок клапана [98, 99].

В других случаях выраженный гемолиз, как правило, обусловлен появлением параклапанной фистулы или тромбоза вне зависимости от типа протеза в связи с возникновением в области ИКС большого количества турбулентных потоков. Кроме того, эритроциты травмируются при прохождении через узкое паравальвулярное отверстие [97, 99].

Лабораторными признаками значимого гемолиза являются: высокий уровень ЛДГ, отсутствие сывороточного гаптоглобина, гемосидеринурия, ретикулоцитоз, шистоцитоз. Гемоглобин и гематокрит не являются специфичными признаками гемолиза, т. к. их уровень может оставаться нормальным благодаря усиленному гемопоэзу [99].

Влияние пола на отдаленные результаты хирургической коррекции приобретенных пороков сердца

Женщины в большей степени подвержены фатальному разрыву аорты, что согласуется с более частым выявлением у них до операции патологии корня аорты. Кроме того, для женщин сопутствующее АКШ является более значимым фактором отдаленной летальности после коррекции аортальной регургитации, по сравнению с мужчинами (относительный риск = 7,45). Но женщины имеют более высокий риск плохого отдаленного результата операции по сравнению с мужчинами и в отсутствии АКШ (относительный риск = 2,1). Так что следует искать другие причины половых различий в результатах коррекции аортальной недостаточности.

Неблагоприятные отдаленные результаты у женщин могут быть связаны с существующей практикой определения показаний к операции. Примечательно, что женщины и мужчины, оперированные на одинаковой стадии дисфункции ЛЖ (ФИ ЛЖ < 50%) имеют одинаковую выживаемость. Но, поскольку у большинства женщин дилатация полостей сердца не достигает тех значений, которые являются показаниями для операции, чаще поводом для операции у них становится развитие симптоматики, соответствующей III-IV ФК. Именно это, по-видимому, и является фактором, определяющим различие в результатах операции между мужчинами и женщинами [25].

Таким образом, очевидно, что для улучшения отдаленных результатов хирургической коррекции аортальной недостаточности у женщин необходимо пересмотреть размеры ЛЖ, при которых показана операция; они должны отличаться от размеров, применяемых для определения показаний к операции у мужчин. [25].

Показано, что непосредственные результаты ПАК по поводу аортального стеноза хуже у женщин по сравнению с мужчинами [26].

Однако половые различия в результатах хирургической коррекции аортального стеноза выражены меньше, чем таковые для аортальной регургитации. [27].

Анализ отдаленных (19 лет) результатов изолированного протезирования митрального клапана (ПМК) с помощью механического протеза St. Jude Medical у 440 пациентов выявил четкую зависимость между полом и отдаленной летальностью от всех причин ($p < 0,001$), а также летальностью, связанной с клапаном ($p < 0,002$) [100].

Влияние возраста на результаты кардиохирургического лечения пациентов в отдаленные сроки после операции

Среди кардиальных причин летального исхода пациентов, достигших 80-летнего возраста, ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца — 65% случаев. В отношении пациентов старческого возраста по-прежнему сохраняется более консервативная тактика. При развитии острых коронарных синдромов к хирургическому лечению у пациентов старше 80 лет прибегают реже, чем в других возрастных группах [101].

Кальцинированный аортальный стеноз является вторым наиболее частым заболеванием сердца у людей пожилого возраста. Среди лиц, достигших 65 лет, распространенность кальцинированного аортального стеноза составляет 2-3%, а утолщение створок аортального клапана без обструкции выносящего тракта отмечается у 25% людей этой возрастной группы [102, 103].

У женщин пожилого и старческого возраста аортальный стеноз выявляется на более поздних стадиях течения порока по сравнению с мужчинами с соответственно более частой потребностью в экстренных хирургических вмешательствах, сопровождающихся высоким риском [103].

Возраст старше 80 лет перестал быть формальным противопоказанием для кардиохирургических вмешательств. Об этом свидетельствует 98-летний возраст самого старого пациента с аортальным стенозом, которому успешно был имплантирован протез в аортальную позицию [104].

Число кардиохирургических операций у пациентов этой возрастной группы с каждым годом растет. По мере накопления опыта операций у пациентов, достигших 80 лет, становится очевидным, что операционный риск и отдаленные результаты операции являются вполне приемлемыми. Своевременное выполнение кардиохирургических вмешательств у пациентов этой возрастной группы на той стадии заболева-

ния, когда еще не произошли необратимые изменения функции жизненно важных органов и допустимо выполнение плановой операции, вероятно, является важным источником улучшения непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения.

Оценка качества жизни больных в отдаленные сроки после протезирования клапанов сердца

В последние годы в медицинских исследованиях во всем мире в качестве нового критерия эффективности лечения широко используется показатель «качества жизни» [23, 27, 28, 32, 105-110].

После достижения приемлемого уровня жизни, главным для качества жизни индивидуума становится соответствие ситуационных характеристик (потребностей и возможностей) ожиданиям индивидуума, его способностям и нуждам, как их понимает сам индивидуум (Леви Л., Андерсон Л., 1979). У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижение качества жизни связано с ограничением трудовой активности, понижением социального статуса, что ведет к потере самоуважения. Оно усугубляется чувством зависимости от близких (Гладков А. и др., 1982). N. Wenger дал более расширенное описание КЖ с точки зрения трех основных параметров, взаимосвязанных между собой: функциональная способность — способность осуществлять повседневную деятельность, социальную, интеллектуальную и эмоциональную функции, обеспечивать себя экономически; восприятие — взгляды человека и его суждения о ценности перечисленных компонентов, восприятие общего состояния здоровья, уровня благополучия и удовлетворенности жизнью; симптомы, которые являются следствием основного или сопутствующих заболеваний, — они уменьшаются, исчезают в результате медицинского вмешательства [21, 22, 106, 111-114].

B. Spiker, D.A. Revicki выделяют два типа КЖ, тесно взаимосвязанных между собой: относящихся к здоровью (физическая, психологическая, духовная, социальная функции) и не относящихся к нему (окружающая среда, экономические, общественные и нравственные изменения) [114-116]. Согласно уставу ВОЗ, здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов [117].

Изучение качества жизни больных ревматическими пороками сердца после протезирования клапанов рекомендуется проводить с учетом клинических данных, результатов инструментальных методов исследования [119] и субъективного восприятия пациентами своего КЖ, определяемого при помощи специальных опросников [32, 105, 116].

Для оценки качества жизни существуют различные профили и индексы здоровья. Преимущества простых индексов, основанных на пропорциональ-

ном отношении к идеальному здоровью, заключается в том, что они могут быть использованы для сопоставления потерянных лет жизни и приобретенных с помощью лечения. Они предпочтительны с экономических позиций. Профили существенно различаются в оценке деятельности, поведения и чувств. Они в большей степени удовлетворяют критериям психометрических тестов. Однако существующие в настоящее время методики в большей степени направлены на исследование образа, а не качества жизни, оценку тех или иных изменений в жизни, а не отношения больного к этим изменениям (Айвазян Т. А., Зайцев В. П., 1989). А это, пожалуй, является ключевым моментом, так как каждый индивидуум сам может лучше всего судить о своем положении и состоянии (Леви Л., Андерсон Л., 1979) — ведь угнетать может не только изменение образа жизни, а даже возможность этого (Гладков А. Г. и др., 1982).

Качество жизни больных может определяться тремя основными факторами: степенью функциональных возможностей пациента, выраженностью симптомов и уровнем психосоциальной адаптации к заболеванию [120, 121]. Для того, чтобы охватить параметры КЖ, определяемые этими факторами, необходимо применение методик, отражающих непосредственное влияние заболевания и /или его симптомов на КЖ, и методик, отражающих уровень общего благополучия пациента. В первом случае говорят о «болезнь-специфических методиках» (disease-specific) методиках, а во втором — об «общих» (generic) методиках оценки КЖ [122, 123].

В настоящее время для оценки качества жизни в англоязычной литературе чаще всего используют или цитируют семь общих методик.

1. «Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey» (SF-36) [124-128];
2. «Sickness Impact Profile» (SIP) [129-132];
3. «Nottingham Health Profile» (NHP) [133-135];
4. «Quality of Well-Being Scale» (QWB) [136-137];
5. «Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project Charts» (COOP) [138-141];
6. «Health Utilities Index» (HUI);
7. «EuroQol Instrument» (EQ-5D) [142-144].

Методика оценки КЖ должна удовлетворять таким основным требованиям как краткость, ясность для понимания, широта охвата аспектов качества жизни, одинаковая эффективность оценки независимо от пола, возраста, образовательного уровня, рода занятий, категории хронических заболеваний пациентов. Инструмент для оценки КЖ должен быть валидным и чувствительным к клинически значимым изменениям в состоянии здоровья пациентов. Полученные результаты должны быть удобными для статистического анализа. Важным требованием является объективность и воспроизводи-

мость (надежность) результатов. Недопустимо применение иностранных опросников без их предварительной языковой адаптации [22, 29, 32, 105, 151, 106, 145, 145].

Несмотря на обилие методик оценки КЖ, эталонной методики до сих пор не существует [54, 57, 152].

Данные о КЖ можно получить из личной беседы с больным, по телефону, на основании ответов на анкету-опросник [156].

В рамках исследования Early Self Controlled Anticoagulation Trial (ESCAT)[104], включавшего 1255 пациентов с механическими протезами (St. Jude, CarboMedics или Medtronic Hall), проводилась оценка влияния шума протеза на КЖ. [105]. Восприятие шума протеза и изменение его с течением времени не зависело от типа протеза, его позиции или

числа имплантированных протезов ($p>0,05$). Оценка половых различий выявила достоверно более высокое восприятие шума протеза женщинами ($p=0,0001$), особенно молодого возраста. Выраженность восприятия шума протеза имела обратную корреляцию со шкалами опросника качества жизни SF-36 - то есть, чем сильнее воспринимался шум протеза, тем хуже было КЖ.

В заключение необходимо отметить, что изучение качества жизни - простой, надежный, эффективный инструмент оценки состояния здоровья больного на различных этапах лечения. Большой международный опыт изучения КЖ показывает, что это исключительно перспективный метод для всех разделов внутренней медицины, способствующий улучшению качества медицинской помощи в целом.

Литература

- Gams E., Hagl S., Schad H., et al. Significance of the subvalvular apparatus for left-ventricular dimensions and systolic function: experimental replacement of the mitral valve//Thorac. Cardiovasc. Surgeon.- 1991.-Vol.39.-p.5-12.
- Иванов В.А., Грищенко М.Н., Громова Г.В., Калина Н.В.. Концентрация свободного гемоглобина у больных с дисковыми протезами при изолированном протезировании аортального клапана // Грудн. и сердеч. - сосудистая хирургия.- 1996.- № 6.- С.49.
- Кайдаш А.Н., Коростелев А.Н., Горянина Н.К., Сушили Д.Е. Диагностика и хирургическое лечение хронической параклапанной фистулы после протезирования митрального клапана // Грудная и сердеч. - сосудистая хирургия.-1999.- №1.- С.35-38.
- Людминовская Р.А., Иванов В.А., Громова Г.В. и др. Диспансерное наблюдение за больными с протезами клапанов сердца // Грудная и сердеч.- сосудистая хирургия.-1997.- №2.- С.54.
- Цукерман Г.И., Малашенков А.И., Скопин И.И. и др. Результаты хирургического лечения больных с обструкцией механических протезов клапанов сердца // Грудная и сердеч. - сосудистая хирургия.- 2000.- №2.- С.4-9.
- Цукерман Г.И., Скопин И.И. Приобретенные болезни сердца и перикарда // Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство. / Под ред. В.И.Бураковского, Л.А.Бокерия.- М.: Медицина, 1989.- Гл.3.- С.383-468.
- Цукерман Г.И., Фаминский Д.О., Малашенков А.И. 12 летний опыт применения протезов ЭМИКС-ЛИКС // Грудн. и сердеч.-сосудистая хирургия.- 1996.- №6.-С.39.
- Цукерман Г.И., Фаминский Д.О., Поморцева Л.В. Опыт применения дисковых протезов ЭМИКС и ЛИКС в течение 10 лет // Грудная и сердеч.-сосудистая хирургия.- 1993.- №6.- С.8-11.
- Cannegieter S.C., Rosendaal F.R. Антикоагулянтная терапия больных с механическими клапанами сердца // Рус. Мед. Журн.- 1995.- Т.2, №1.- С.46-47.
- Graver J. CarboMedics Prosthetic Heart Valve // Eur. J. Cardiothorac. Surg.- 1999.-Vol.15, Suppl.1.-P.3-11.(141) Goldsmith I., Lip G.Y., Patel R.L. Evaluation of Sorin bicarbon bileaflet valve in 488 patients (519 prostheses) // Am. J. Cardiol.- 1999.- Vol.83, №7.- P.1069-1074.
- Kontosis L., Scudicky D., Hopley M.J. et al. Long-term follow-up St. Jude Medical prosthesis in a young rheumatic population using lowlevel warfarin anticoagulation: an analysis of temporal distribution of causes of death // Am. J.Cardiol.- 1998.- Vol.81, №6.- P.736-739.
- Langanay T., Corbineau H. Long-term results of valve replacement using Carbomedics prosthesis // Arch. Mai. Coeur. Vaiss. - 1990. - Vol.92, №10.- P. 1279-1286.
- Lindblom D., Bjork V.O., Semb B.K. Mechanical Failure of the Bjork-Shiley Valve. Incidence, clinical presentation, and management // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1986. - Vol.92, №5. - P.894-907.
- Rizzoli G., Gughelmi C., Toscano G. et al. Reoperation for acute prosthetic thrombosis and panus: an assesment of rates, relationship and risk. // Eur. J.Cardiothorac. Surg. - 1999. - Vol.16, №1.- P.74-80.
- Schwarz F., Flameng W., Langebartels F. et al. Impaired left ventricular function in chronic aortic valve disease: survival and function after replacement by Bjork- Shiley prosthesis // Circulation.- 1979. - Vol.60, №1. - P.48-58.
- Torregrosa S., Gomez Plana J., Valera F.J. et al. Long-term clinical experients with the Omnicarbon prosthetic valve // Ann. Thorac. Surg. - 1999. - Vol.63, №3.-P.881-886.
- Zellner J.L., Kratz J.M., Grumley A.J. 3rd et al. Long-term experience with the St. Jude Medical valve prosthesis // Ann. Thorac. Surg. - 1999. - Vol.68, №4. - P.1210-1218.
- Пиляревский С.Р. Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности // Кардиология. - 1997.- Том 37.- №10.- С.88-99.
- Conn J.N., Johnson G.R., Shabetai R., et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure// Circulation-1993.-Vol.87(supplVI), p.VI-5-VI-16.
- Bourassa M.G., Gurne o., Bangdiwala S.I., et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure// J. Am. Coll. Cardiol.- 1993- Vol.22, Suppl.A.- p.14A-19A.
- Новик А.А., Ионова Т.Н., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине.- СПб.: ЭЛБИ, 1999.- 140 с.
- Беленков Ю.Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология.- 1993.- Т.33, №2.- С.85-88.
- Давыдов С.В. Медицинские аспекты качества жизни у больных гипертонической болезнью // Казан, мед. журн.- 2001.- Т.82, №1.- С.35-37.
- Schocken D.D., Arrieta M.I., Leaverton P.E. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States // J. Am. Coll. Cardiol.- 1992.- Vol.20.- p.301-306.
- Либис Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис.... д-ра мед. наук.- Оренбург, 1998.- 41 с.
- Gheorghade M., Benatar D., Konstam M.A., et al. Pharmacotherapy for systolic dysfunction: a review of randomized clinical trial// Am. J. Cardiol.- 1997.-Vol.80.-p.14H-27H.

27. Айвазян А.Т., Зайцев В.П. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью // Кардиология.-1989.- Т.29, №9.- С.43-46.
28. Зайцев В.П. Вариант психологического теста MTNI-MULT // Психол. журн.- 1981.-Т.2,№3.-С.118-123.
29. Захарова Т.Ю., Васюк Ю.А., Абакумов Ю.Е. и др. Оценка качества жизни в клинике внутренних болезней: Обзор // Сов. медицина.-1991.- №6.- С.34-38.
30. Ильина В.Е. Оценка методов лечения сочетанных митрально-аортальных пороков // Грудн. и сердеч. - сосудистая хирургия.-1996.-№6.- С.49.
31. Ильина В.Е., Нетесина И.С. Естественное течение заболевания у больных с ревматическими многоклапанными пороками сердца // Ревматология.- 1985.- №3.-С.5-9.
32. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Оценка качества жизни больных ревматическими митральными пороками сердца: методические подходы //Кардиология.- 1992.- Т.32, №6.- С.49-53.
33. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ.,- М.: Медицина,- 1998.- 352 с.
34. Ковалев В.В. Психические нарушения при пороках сердца.- М.: Медицина,1974.-191 с.
35. Copeland J.G. 3rd, Sethi G.K. Four-year experience with the CarboMedics valve: the North American experience //Ann. Thorac. Surg. - 1994. - Sep 58(3). - C.630- 637, discussion C.637-638.
36. Nakano K., Koyanagi H., Hashimoto A. et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis//Ann. Thorac. Surg. - 1994. - Mar 57(3). C.697- 702, discussion C.702-703.
37. Milano A., Bortolotti U., Mazzucco A., Mossuto E., Testolin L., Thiene G., Gal-lucci V. Heart valve replacement with the Sorin tilting disc prosthesis. A 10 year experience//Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1992. - Feb 103(2). - C.267-275.
38. Nistal J.F., Hurle A., Revuelta J.M., Gandarillas M. Clinical experience with the CarboMedics valve: early results with a new bileaflet mechanical prosthesis//J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1996. - Jul 112(1). - C.59-68.
39. Sethia B., Turner M.A., Lewis S. et al. Fourteen years experience with the Bjork- Shiley tilting disc prosthesis/ Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1986. - N 91. - C. 350-361.
40. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R. et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves//N. Engl. J. Med. - 1995. - N 333. -C.I 1-7.

P.S. С остальными источниками (41- 145) можно ознакомиться в редакции.

Поступила 12/01-2005

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНЫХ ТЕЗИСОВ II МЕЖДУНАРОДНОЙ НЬЮ-ЙОРКСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ “МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ДИСЛИПИДЕМИЯ”: КАК АДАПТИРОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К РЕАЛЬНЫМ РОССИЙСКИМ УСЛОВИЯМ?

Мамедов М.Н.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

В последние годы интерес кардиологов к изучению метаболического синдрома заметно возрос. Свидетельством этому может служить двукратное увеличение (до 3600 статей за 2003–2005 годы) количества публикаций по вопросам эпидемиологии, риска развития сердечно-сосудистых осложнений, критериями диагностики и лечения метаболического синдрома в системе PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov). Примечательно, что проблемы метаболического синдрома обсуждаются не на спутных симпозиумах в рамках европейских конгрессов кардиологов (или эндокринологов), а на специально организованных международных форумах, к числу которых относится I Международный конгресс по преддиабету и метаболическому синдрому (Берлин, апрель 2005 года) и Международная Нью-Йоркская конференция по метаболическому синдрому и дислипидемии (июль 2003 года). В июле 2005 года состоялась очередная, II Международная конференция “Метаболический синдром и дислипидемия”. Организатором конференции является Фонд Giovanni Lorenzini (президент — профессор Миланского университета Р. Паолетти), который известен нам как учредитель Международного конгресса по атеросклерозу. Председатель научной программы А. Готто (США) обратился к участникам конференции со словами приветствия и сообщил, что в нынешнем форуме принимают участие свыше 800 делегатов из 40 стран мира. На пленарной лекции профессор Р. Паолетти назвал приоритетные направления в изучении метаболического синдрома. Метаболический синдром является важным фактором риска развития как сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда и инсульт), так и сахарного диабета, что существенно влияет на качество и продолжительность жизни взрослого населения в индустриально развитых странах. Согласно современным представлениям, метаболический синдром является сочетанием артериальной гипертензии, гипергликемии, атерогенной дислипидемии, абдоминального ожирения, которые сочетаются с субклиническим хроническим воспалением и усилением тромбообразования врачи (рис.1). На пленарном заседании выступил президент Международного общества атеросклероза профессор С.Грунди (США), который дал исчерпывающую информацию о распространенности метаболического синдрома как в развитых странах, так и в некоторых странах Ближнего Востока и Азии

(рис.2). По словам лектора, проведение стандартизованного мета-анализа затруднено из-за применения различных критериев определения метаболического синдрома (критерии ВОЗ, 1998 г., европейский вариант ЭГИР 1999 год, критерии Образовательной программы США по холестерину 2001 год) [1]. Однако критерии, предложенные Образовательной программой США по холестерину, в разработке которых приняли активное участие кардиологи и липидологи, стимулировали проведение масштабных исследований в различных странах за последние 5 лет (табл.1)[2]. Анализ 10 национальных эпидемиологических исследований показывает, что в целом 15–25% взрослого населения имеет метаболический синдром. Поведенческие факторы (в том числе, этнические особенности), генетические изменения, возраст и социальный статус играют доминирующую роль в развитии метаболического синдрома. В популяции Южной Азии широко распространена первичная инсулинорезистентность. Это отражается на развитии метаболического синдрома при избыточной массе тела. В Индии метаболический синдром выявлен у 26–32% взрослого населения. В масштабном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, было обнаружено, что роль генетических факторов в распространении метаболического синдрома незначительна, тогда как ожирение (образ жизни) существенно увеличивает риск (22–25%). В африканских странах ведущим компонентом метаболического синдрома является артериальная гипертензия, тогда как в Европе атерогенная дислипидемия может быть первым его проявлением. В исследовании с участием 8 европейских стран было показано, что в Западной Европе ме-



Рис. 1. Современные представления о метаболическом синдроме.

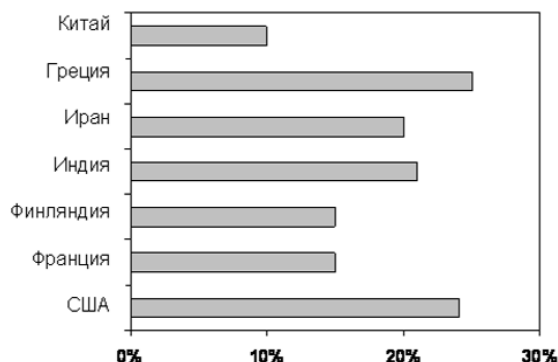


Рис. 2. Распространенность метаболического синдрома по данным эпидемиологических исследований.

метаболический синдром имеют 15% взрослого населения, а с возрастом эта цифра возрастает до 20%. В Китае распространенность метаболического синдрома относительно низкая — 10%, однако ученые прогнозируют двукратный рост заболеваемости в ближайшие 20 лет [3]. Таким образом, метаболический синдром имеет высокую распространенность во всем мире, способствуя увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом и сахарным диабетом.

В нескольких крупных исследованиях показана роль ожирения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. К сожалению, практические врачи не уделяют должного внимания этой широко распространенной проблеме, объясняя это гетерогенностью причин ее развития. Известный канадский ученый Депре Ж-П доложил основные результаты Quebec Cardiovascular Study. Показано, что имеется достоверная связь между отложением жира в абдоминальной (висцеральной) области и диабетическими, атерогенными, протромботическим и провоспалительными нарушениями (рис.3). Сочетание абдоминального ожирения с гиперинсулинемией, повышенной концентрацией аполипопротеина В (основной переносчик “плохого” холестерина и триглицеридов) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в 20 раз увеличивает риск развития ИБС у мужчин среднего возраста. Учеными был предложен феномен “гипертриглицеридическая талия” (окружность талии ≥ 90 см и гипертриглицеридемия ≥ 2 ммоль/л), который может служить надежным маркером метаболического синдрома. Измерение окружности талии является рутинным методом определения абдоминального ожирения и должно широко применяться в каждодневной практике врача. В конце докладчик отметил, что окружность талии и абдоминальное ожирение, наряду с другими факторами риска (артериальное давление, общий холестерин — ХС, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности — ХС ЛВП, сахар крови), являются объектом для достижения целевых уровней (или сни-

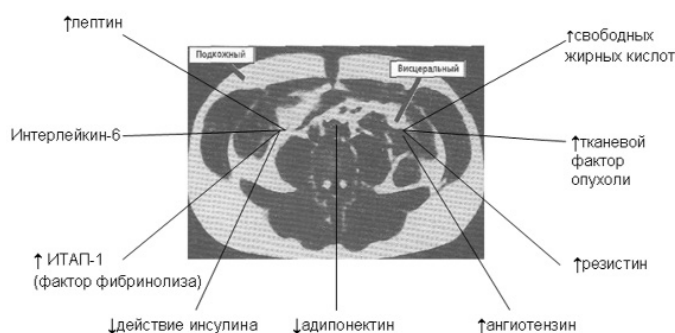


Рис. 3. Абдоминальное ожирение способствует развитию инсулинорезистентности и увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

жение не менее, чем на 10% от исходного уровня). Большой интерес вызвали предварительные результаты исследования RIO, посвященные изучению эффективности нового класса препаратов — блокаторов СВ1 рецепторов. Свое выступление ученый Ван Гаал Л. (Бельгия) начал с фразы “большинство врачей ставят перед собой цель проведения фармакотерапии метаболических нарушений, при этом они игнорируют основную причину этих нарушений — абдоминальное ожирение”. Известно, что снижение веса на 1% приводит к снижению коронарного риска на 2%. Эндоканнобиноидная система играет важную роль в регуляции энергетического баланса, следовательно, блокирование этой системы позитивно влияет на абдоминальное ожирение и метаболизм липиды/глюкоза. Третья фаза программы RIO состоит из трех исследований: RIO-Липиды, RIO-Европа и RIO— Северная Америка. Конечной точкой исследования, с участием 6600 лиц с избыточной массой тела/ожирением является изучение влияния римонабанта (первый селективный СВ1 блокатор) на метаболические параметры—такие, как ХС ЛВП, триглицериды, инсулинорезистентность, окружность талии и, в целом, на проявления метаболического синдрома. По данным трех исследований, спустя год после начала терапии римонабантом в дозе 20 мг достигнуто достоверное уменьшение окружности талии (на 8,5%), снижение уровня триглицеридов на 10% и увеличение концентрации ХС ЛВП на 27%. По окончании этого исследования медицинская общественность получит информацию о возможной эффективности длительной фармакотерапии ожирения с помощью блокаторов СВ1 рецепторов и его влияния на метаболические факторы риска.

Вопросы нарушения липидного обмена при метаболическом синдроме обсуждались на нескольких пленарных заседаниях и сателлитных симпозиумах. Один из ведущих экспертов в области липидологии, профессор Готто А. (США), высказал мнение, что на фоне всеобщего внимания к значению холестерина



Рис. 4. Основные механизмы действия ингибитора АПФ.

липопротеидов низкой плотности часто игнорируется роль низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Согласно данным эпидемиологических исследований (Фремингем, США и ПРОКАМ, Германия), низкий уровень ХС ЛВП является независимым фактором риска ИБС, который часто ассоциируется с гипертриглицеридемией [5,6]. Продолжая эту тему, ученый из чикагского университета Розенсон Р. показал, что в эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, больные с метаболическим синдромом в 40% случаях имели низкий уровень ХС ЛВП. При метаболическом синдроме и сахарном диабете увеличивается концентрация низких и плотных частиц липопротеидов низкой плотности, которые быстро подвергаются окислению, что индуцирует дисфункцию эндотелия, активацию макрофагов и усиливает воспалительный процесс. В условиях недостаточности защитной функции ХС ЛВП (вследствие уменьшения их концентрации и видоизменения), ускоряются темпы формирования атеросклеротической бляшки [7]. Согласно данным крупных исследований, применение статинов приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 30% [8]. Этот эффект наступает благодаря активному снижению концентрации ХС ЛНП, а уровень ХС ЛВП не всегда подвергается существенному изменению. Известно, что статины только на 10-12% увеличивают уровень ХС ЛВП. Ретроспективный анализ исследования 4S показывает, что в тех случаях, когда снижение уровня ХС ЛНП сочетается с увеличением уровня ХС ЛВП, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снижается до 43%. Таким образом, увеличение уровня ХС ЛВП является одной из важных задач для снижения риска клинических осложнений атеросклероза. В последнее время повышенное внимание уделяется производным никотиновой кислоты. Согласно литературным данным, производные никотиновой кислоты в средне-терапевтической дозе увеличивают уровень ХС ЛВП до 25%. По данным двух исследований (Coronary Drug Project и HATS), никотиновая кислота в виде монотерапии и в сочетании с симвастатином достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность. В недавно завершившемся исследовании ARBITER-2 сочетание симвастатина с ниацином

Наличие ≥ 3 из 5 ниже перечисленных компонентов:

Абдоминальное ожирение: окружность талии $> 102/88$ см (муж/жен)

Высокий уровень триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л

Низкий уровень холестерина ЛВП $< 1/1,3$ ммоль/л (муж/жен)

Артериальная гипертония: систолическое АД ≥ 130 и/или

диастолическое АД 85 мм рт. ст.

Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л*

*Примечание: всем пациентам необходимо проведение теста толерантности к глюкозе (75 г глюкозы)

Табл. 1. Критерии выявления метаболического синдрома (образовательная программа США по холестерину 2001 год).

(производным никотиновой кислоты) не менее 1 года способствовало уменьшению толщины интима-медиа на 68% [9]. Число подобных исследований ограничено и требует дальнейшего изучения.

На конференции обсуждались вопросы коррекции гипертриглицеридемии, как одного из частых проявлений атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме. По мнению известного ученого Либби П. (Гарвардская медицинская школа), агонисты ППАР- α (регуляторы генов, отвечающие за метаболизм триглицеридов и окисление свободных жирных кислот), известные нам как фибраты, наряду со снижением концентрации триглицеридов, позитивно влияют на уровень мочевой кислоты, увеличивают размеры частиц ЛНП, уменьшают активность факторов коагуляции и воспалительных маркеров. Несмотря на меньшее количество исследований (DAIS, VANIT, NHP, VIP), посвященных влиянию фибратов на сердечно-сосудистую смертность, имеются убедительные данные об эффективности этой группы препаратов у больных с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом [10]. Особый интерес вызвало сообщение о предварительных результатах исследования FIELD, посвященного изучению эффективности фенофибрата при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. По данным руководителя проекта, Кич А. (Австралия), большинство больных (67% мужчин и 80% женщин) имели метаболический синдром, и критерием включения в исследование были мягкая гиперхолестеринемия, низкий уровень ХС ЛВП и гипертриглицеридемия. Через 6 недель после терапии уровень общего ХС снизился на 10%, триглицеридов — на 25%, а ХС ЛВП увеличился на 6,5% (www.thefieldtrial.com). В начале 2006 года мы получим ответ на вопрос: могут ли фибраты так же эффективно снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (метаболическим синдромом), как статины (исследования HPS, симвастатин 40 мг и CARDS, аторвастатин 10 мг). По окончании

симпозиума ведущие эксперты сделали совместное заявление о том, что наличие трех липидных нарушений является показанием к проведению агрессивной липидснижающей терапии (увеличение дозы статинов) вплоть до сочетания статинов с ниацином или статинов с фенофибратом.

На второй день конференции одно из рабочих совещаний было посвящено роли диетических мероприятий в оптимальном лечении метаболического синдрома. Сессия отличалась бурными дебатами вокруг “вечной” темы. Диета приобретает особую актуальность при метаболическом синдроме, поскольку имеет поливалентное влияние на все ее компоненты. Американский ученый Шеффер Е. построил свой доклад вокруг темы “Изменение состава диеты против снижения калорий”. Чему надо отдать предпочтение: снижению калорий или жиров? В экспериментальных программах, проведенных в США, было показано, что ограничение углеводов в первые 6 месяцев приводит к снижению веса на 6,5 кг, через 12 и 18 месяцев этот эффект уменьшается до 3,4 кг и 2 кг, соответственно. При снижении употребления животных жиров динамика снижения веса менее выражена (5,1 кг через 6 месяцев, 2,3 кг через 12 месяцев), тогда как через 18 месяцев этот эффект аннулируется. Традиционно при гиперхолестеринемии назначается диета с низким содержанием жиров, что действительно приводит к снижению уровня холестерина. Однако, подобная диета подразумевает увеличение в рационе углеводов, которое при наличии инсулинорезистентности способствует увеличению синтеза триглицеридов с дальнейшим снижением ХС ЛВП. Несколько докладов были посвящены популярным американским диетическим программам (Орниш, Аткинс и т.д.), которые не нашли широкого применения в нашей стране. По окончании совещания была охарактеризована “идеальная” диета для больных с метаболическим синдромом, которая состоит из нескольких правил:

- правильное распределение порции принимаемой пищи в течение суток;
- увеличение приема количества белков, в том числе растительных;
- снижение употребления углеводов (увеличение клетчатки, сложных углеводов и снижение легкоусвояемых углеводов);
- снижение количества насыщенных, увеличение мононенасыщенных жиров (в том числе, рыбьего жира).

После выявления взаимосвязи между нарушением метаболизма липидов, глюкозы, артериальной гипертонией и абдоминальным ожирением шли поиски возможных нарушений на уровне клеточной биологии и молекулярной генетики. Около 10 лет назад были идентифицированы специальные ядерные рецеп-

торы, активируемые пероксисомальным пролифератором (кратко ППАР), которые непосредственно влияют на активность генов. В качестве связывающего звена между ППАР и определенными участками генов выступают специальные соединения (лиганды), функция которых состоит из передачи сигналов от ППАР в клетку. Существуют три изоформы ППАР: ППАРА, локализованные в печени, мышцах, почках и в сердце, где они стимулируют катаболизм липидов; ППАРg находятся в жировой ткани и мышцах, участвуют в адипогенезе (процесс накопления жира) и регуляции обмена глюкозы [11]. Кроме природных лигандов (жирные кислоты, простагландины и окисленные ЛНП) существуют синтетические лиганды – лекарственные препараты, одну их группу мы обсуждали выше (фибраты, агонист рецепторов ППАРА). Большая надежда возлагается на принципиально новую группу антигипергликемических препаратов – тиазолидинов, которые являются агонистами ППАРg. О перспективе применения этих препаратов рассказал один из выдающихся ученых современности Дефронзо Р. (автор клямп-метода – “золотого стандарта” в определении инсулинорезистентности). Тиазолидины влияют на перераспределение жировой ткани: под их воздействием происходит уменьшение абдоминального жира, нарастание подкожной жировой ткани. Они также блокируют липолиз, благодаря чему уменьшается количество свободных жирных кислот в крови. В результате уменьшается синтез глюкозы печенью и улучшается чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к ускорению утилизации глюкозы. В некоторых экспериментальных работах показано, что тиазолидины ингибируют синтез воспалительных цитокинов (резистин и интерлейкин 6) и стимулируют продукцию адипонектина, что улучшает инсулиночувствительность в печени и мышцах. В исследовании TRIPOD триглитазон показал хорошую эффективность (однако из-за гепатотоксичности изъят из дальнейшего применения) в предупреждении сахарного диабета. В настоящее время два представителя этой группы – розиглитазон (DREAM) и пиоглитазон (ACT NOW) изучаются в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета у лиц с преддиабетом в сочетании с одним и более компонентами метаболического синдрома. В 2007/8 годах будут опубликованы результаты этих исследований, что, возможно, расширит арсенал эффективных препаратов для предупреждения сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с метаболическим синдромом. Сегодня в западных странах (в том числе, в США) они широко применяются для лечения больных сахарным диабетом, особенно в сочетании с другими антидиабетическими препаратами. Исследования показывают, что по снижению уровня гликированного гемогло-

лобина и глюкозы в крови тиазолидины не уступают метформину и производным сульфонилмочевины. Одним из первых исследователей теории о ППАР является французский ученый Фрушар Ж., который выдвинул гипотезу об эффективности сочетанного применения агонистов ППАР в плане предупреждения развития атеросклероза. В настоящее время стартовали новые клинические исследования по изучению эффективности двойных активаторов (а/г) ППАР (глитазары), которые потенцируют эффект каждого составляющего и одновременно влияют на метаболизм глюкозы и липидов. Россия также входит в число стран-участников этого международного проекта. Таким образом, в начале XXI века наступает новая эра — эра принципиально новых групп препаратов, которые, воздействуя на генетические механизмы, способны модулировать метаболические нарушения.

В рамках конференции обсуждалась еще одна важная проблема — применение антигипертензивной терапии с целью предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета. Это имеет особое практическое значение для российских кардиологов по нескольким причинам. Во-первых, среди всех факторов риска врачи первичного звена больше корректируют именно артериальную гипертензию. С учетом широкого распространения гипертензии в российской популяции (в том числе, её доминирующей роли в развитии метаболического синдрома) её можно рассматривать как вершину «айсберга» метаболического синдрома. Другими словами, по сравнению с остальными компонентами метаболического синдрома (дислипидемия, ожирение, предиабет) гипертензия является основной причиной обращаемости к кардиологу. Следовательно, вероятность раннего выявления метаболического синдрома среди больных гипертензивной болезнью очень высока. Выбор антигипертензивной терапии имеет огромное значение в коррекции метаболического синдрома и предупреждении развития клинических осложнений атеросклероза. В литературе имеется как минимум 3-4 исследования (HOPE, CAPPP, ALLHAT), которые показали превосходство ингибиторов АПФ в плане снижения сердечно-сосудистой смертности и осложнений у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета. Механизм действия этого класса препаратов базируется на блокировании активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и подавлении синтеза ангиотензина II, что прямо и косвенно (опосредованно через активацию симпатической нервной системы) способствует системной артериальной вазоконстрикции и развитию метаболических нарушений (рис.4). Большой интерес на конференции вызвало выступление канадского ученого Зинмана Б.: впервые спланировано

исследование (DREAM), в котором ингибитор АПФ — рамиприл применяется с целью снижения риска развития сахарного диабета у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. В исследовании продолжительностью 5 лет (2001-2006 годы) принимают участие 5269 пациентов из 21 страны. Надо заметить, что параллельно проводятся два международных исследования (ONTARGET/TRANSCEND) с аналогичной целью, в которых применяются телмисартан (блокатор рецептора ангиотензина II) в виде монотерапии и в сочетании с рамиприлом.

Нами на конференции были представлены результаты контролируемого исследования с применением эналаприла (Энам, компании «Д-р Редди'с»). Целью исследования было изучение системных эффектов Энама в дозе 10-20 мг в сутки у больных с метаболическим синдромом (критерии Образовательной программы США по холестерину, 2001 год). Мы ставили две задачи: 1) достижение целевого уровня АД и 2) изучение влияния Энама на метаболизм липидов, глюкозы, эндотелий-зависимую вазодилатацию и маркеры воспаления, по сравнению с неконтролируемой гипотензивной терапией (только 60% больных получали гипотензивные препараты разных классов, в основном от случая к случаю — «обычная терапия»). После титрования дозы препарата (средняя доза — 17 мг в сутки) в конце 12-недельного наблюдения у 65% больных (преимущественно гипертензией I степени) достигнуты целевые уровни АД. По сравнению с неконтролируемой терапией, Энам привел к достоверному снижению концентрации триглицеридов (на 28%), С-реактивного белка (на 48%), улучшению индекса инсулинорезистентности (особенно после приема 75 г глюкозы), увеличению ХС ЛВП на 12%. При этом, уровни общего ХС, ХС ЛНП, мочевой кислоты и функциональная активность тромбоцитов не подверглись существенному изменению [12]. Таким образом, на примере Энама было показано, что ингибиторы АПФ являются препаратами выбора для широкого применения у больных с метаболическим синдромом и, по нашим прогнозам, в ближайшие годы этот класс препаратов будет занимать доминирующую позицию (возможно, к ним присоединятся и блокаторы рецепторов к ангиотензину II). Полученные результаты вызвали большой интерес среди участников, большую часть которых составили практикующие врачи.

Практическое значение основных итогов конференции

Итак, мы обсуждали основные тезисы одной из престижных конференций, целиком посвященной актуальным вопросам метаболического синдрома. Конечно, в одной статье невозможно проанализировать всю программу большого форума. За последние годы на международных конференциях число рос-

сийских участников заметно увеличилось. Безусловно, интеграция в международные кардиологические организации позитивно влияет на перспективы развития прикладной науки. Однако существует большой разрыв между информацией, полученной на международных конференциях, и работой практических врачей: визуальные наблюдения находят прикладное применение до 10% случаев. Эта информация, в основном, отражается в выступлениях профессоров и ведущих ученых страны. Возможно, что большинство врачей воспримут информацию, отраженную в данной статье, как невыполнимую для каждодневной практики задачу. Действительно, часть исследований носит перспективный характер, к числу которых можно отнести фармакотерапию ожирения (применение СВ1 блокаторов), применение тиазолидинов, сочетание липидснижающих препаратов и т.д. Однако из представленных материалов можно сделать вполне практические выводы.

В первую очередь, это ранняя диагностика метаболического синдрома. Эпидемиологические исследования отражают распространенность того или иного заболевания среди всего населения, и только определенная часть этих лиц обращается к врачу, в основном, уже с выраженными симптомами, на пике заболевания. Метаболический синдром имеет довольно широкую распространенность (до 25%) среди взрослого населения (30–60 лет) и имеет четкую корреляцию с возрастом. По нашим прогнозам, в России метаболическим синдромом страдают около 20 миллионов человек. Часть этих лиц обращается к врачу с жалобами на систематическое повышение АД, ухудшение качества жизни (плохой сон, частая утомляемость, раздражительность, снижение трудоспособности) и дискомфорт в области сердца вплоть до развития прогрессирующей стенокардии [13]. На этом этапе врачи, как правило, ограничиваются проведением инструментальных исследований (ЭКГ в покое, ЭхоКГ) и в некоторых случаях назначают анализы на определение уровня общего холестерина и сахара крови натощак. В дальнейшем устанавливается традиционный диагноз «гипертоническая болезнь» или «ИБС», что предполагает назначение одного гипотензивного препарата или препаратов, воздействующих на метаболизм миокарда (чаще это — триметазидин, в последнее время — и милдронат). Большая часть этих пациентов потенциально имеет метаболический синдром и, к сожалению, это игнорируется практическими врачами. Дополнительное измерение окружности талии, определение липидного спектра (не только общий ХС, но и триглицериды и ХС ЛВП) и проведение теста толерантности к глюкозе (определение уровня сахара в крови натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы) являются вполне выполнимыми исследованиями даже в условиях районной

больницы. Себестоимость этих исследований в совокупности примерно сопоставима с ЭКГ в покое. Проведение диспансерного осмотра (мужчин после 30 лет, женщин — после 50 лет) лиц с наследственной отягощенностью, ведущих неправильный образ жизни (гиподинамия, систематические погрешности в питании и курение) имеет важное значение для раннего выявления метаболического синдрома. Согласно данным канадского ученого Депре Ж-П, при обнаружении увеличения окружности талии в сочетании с гипертриглицеридемией (даже без артериальной гипертензии и преддиабета) пациент должен находиться под наблюдением врача, ибо существует высокая вероятность развития всех проявлений метаболического синдрома в ближайшие несколько лет.

В разработке тактики лечения метаболического синдрома изменение образа жизни занимает важное место. В отличие от США, где здоровое питание поставлено в коммерческое русло (например, обезжиренные продукты стоят в два раза дороже, чем обычные продукты питания) в нашей стране натуральные продукты (овощи, фрукты, куриное мясо, рыба), в том числе, обезжиренные молочные продукты, являются вполне доступными для средне-статистического гражданина. Для больных с метаболическим синдромом необходимо ограничение как животных жиров, так и легкоусвояемых углеводов. Физические нагрузки не менее 30 минут в день (не обязательно посещение фитнес-клубов!): быстрая ходьба, велонагрузка, катание на лыжах и плавание потенцируют эффективность диетических мероприятий.

Лечение дислипидемии является “больным местом” в современной российской кардиологии. По данным Государственного научно исследовательского центра профилактической медицины только 1/10 часть больных с метаболическим синдромом получает липидснижающую терапию (статины). Эти пациенты относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и соответственно все должны получать липидснижающую терапию [14]. Возникает вопрос: какие препараты и в каких дозах должны применяться? Все зависит от степени превышения целевых уровней не только общего ХС (основной показатель, на который ориентируются российские врачи!), но и ХС ЛНП (наиболее атерогенные частицы), ХС ЛВП и триглицеридов. В первую очередь, лечение начинается с применения средне-терапевтических доз статинов (симвастатин 20 мг и аторвастатин 10 мг в сутки), которые, наряду со снижением уровня общего ХС и ХС ЛНП, уменьшают концентрацию триглицеридов до 30% (при повышенных значениях) и увеличивают ХС ЛВП до 12%. Удвоение дозы статинов увеличивает их эффективность на 6%. В 55% случаях подобная терапия вполне адекватно нормализует липидные нарушения. В не-

которых случаях у пациентов с метаболическим синдромом гипертриглицеридемия является ведущим липидным нарушением. В этих случаях применяются фибраты (в нашей стране зарегистрированы фенофибрат 200 мг и ципрофибрат 100 мг), которые также увеличивают уровни ХС ЛВП до 20% и снижают уровень холестерина на 15-20%. В случае, если монотерапия этих препаратов окажется малоэффективной, показано их сочетание (статины+фенофибрат или статины+никотиновая кислота) под тщательным контролем печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и КФК) [15].

Еще одной задачей врача является применение антигипергликемических препаратов, которые снижают инсулинорезистентность и нормализуют нарушение толерантности к глюкозе, чем предупреждают риск развития сахарного диабета. В настоящий момент в кардиологической практике могут применяться метформин и акарбоза, которые показали хорошую эффективность и безопасность у больных с нарушением толерантности к глюкозе. Вопрос целесообразности применения другой группы антигипергликемических препаратов — тиазолидинов у больных с метаболическим синдромом будет решен после завершения крупных исследований.

Целевые уровни АД при метаболическом синдроме являются более жесткими — <130/85 мм рт. ст. Препаратами выбора являются ингибиторы АПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина II, особенно при непереносимости первых). В случае недостаточной эффективности добавляется второй препарат (антагонисты кальция, агонисты имидазолиновых

рецепторов, ультраселективные бета-блокаторы или индапамид).

Подводя итоги практических рекомендаций, надо отметить, что у большинства больных с метаболическим синдромом имеется несколько нарушений, что предполагает одновременное применение нескольких препаратов с различными механизмами действия (ингибиторы АПФ, липидснижающие препараты, препараты для снижения инсулинорезистентности). Это, в совокупности, может привести к максимальному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Таким образом, главным выводом Международной Нью-Йоркской конференции является следующий: метаболический синдром — широко распространенная проблема современной медицины. Только своевременная (ранняя) диагностика и достижение целевых уровней может предупреждать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета. В настоящее время продолжается поиск новых методов оптимальной коррекции такого многогранного заболевания, как метаболический синдром. Мы надеемся, что российские терапевты и кардиологи, применяя новые знания, будут эффективно бороться с этим заболеванием, что существенно повлияет на качество и продолжительность жизни взрослого населения нашей страны.

Более подробно с материалами конференции можно ознакомиться на сайте www.lorenzinfoundation.org.

Литература

1. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes: etiological factors in the development of CV complications//Diabetes Metab. 2003; 29: 6S19-6S27
2. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)// JAMA. 2001; 285: 2486-97
3. Balkau B. Epidemiology of the metabolic syndrome and the RISC study// Eur. Heart J. 2005; 7:D6-D9
4. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients //BMJ 2001; 322: 716-20
5. Kannel W, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience//Cardiology 1993; 82: 137-52.
6. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease//Am. Heart. J. 1988; 116: 1713-24.
7. Modan M, Halkin H, Lusky A, Segal P, Fusch Z, Chetrit A. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL and HDL levels. A population-based study// Arteriosclerosis, 1988; 8: 227-236.
8. Новые Европейские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний// Доказательная кардиология 2003; 2: 34-36
9. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al.//Circulation 2004;110:3512-7
10. Valensi P. All in one. Monde Moderne (France) 2004: p 71-110, 184-209
11. Fruchart JC, Staels B., Duriez P. PPARS, metabolic disease and atherosclerosis// Pharmacol. Res 2001; 44: 345-52.
12. Мамедов М.Н. Выбор антигипертензивной терапии у больных с метаболическим синдромом: клиническая эффективность Энама//Новые лекарственные препараты 2005; стр 52-59
13. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром// Из-во Media Medica, Москва 2004: стр. 36-47
14. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома// Из-во Мультипринт, Москва 2004: стр. 44-49
15. American Diabetes Association. Diabetic dyslipidemia management order of priorities for treatment// Diabetes Care 2004; 27 (Suppl1): S28-S71

ЛЕВ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЛЕЩИНСКИЙ



14 декабря 2005 г. исполняется 80 лет со дня рождения Льва Александровича Лещинского, выдающегося ученого, педагога, врача-клинициста, профессора Ижевской государственной медицинской академии, заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Удмуртской республики, заслуженного врача Российской Федерации.

В 1949 г. Л.А. Лещинский с отличием закончил Ижевский медицинский институт, занимался врачебной деятельностью в г. Перми. В 1955 году он продолжил свою научно-практическую деятельность на кафедре госпитальной терапии Ижевского медицинского института в качестве ассистента, доцента, затем — профессора и заведующего кафедрой.

Научные интересы Льва Александровича связаны с клинической кардиологией. Именно под руководством Л. А. Лещинского сформировалась научно-клиническая школа кардиологов в Удмуртской республике, основными направлениями которой являются: метаболическая и антиоксидантная терапия в современной кардиологии, разработка высоких компьютерных технологий с целью прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, возможности физической реабилитации больных ИБС, обоснование и введение в кардиологическую практику препаратов опиоидных пептидов (энкефалинов), профилактика поздних гестозов у беременных женщин с артериальной гипертонией посредством применения антиоксидантных средств.

Работы Л.А. Лещинского значительно расширили современные представления о метаболической и антиоксидантной терапии в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проводимых исследований были суммированы в 15 монографиях, 800 научных публикациях. Под его руководством подготовлены научно-методические рекомендации, отражающие современные вопросы стабилизации клеточных и внутриклеточных мембран. Лев Александрович — автор и соавтор 41 изобретения.

Профессор Л.А. Лещинский — талантливый педагог и блестящий организатор, воспитавший замеча-

тельную плеяду ученых Удмуртии. Под его руководством или при его консультации защищены 11 докторских и 86 кандидатских диссертаций. Его многочисленные

ученики возглавляют кафедры Ижевской государственной медицинской академии, являются признанными организаторами здравоохранения.

Судьба Л.А. Лещинского неразрывно связана с Республиканским кардиологическим диспансером, научным руководителем которого он является с основания (в 1979 г.) до настоящего времени — на протяжении 25 лет. Профессор Л.А. Лещинский — член правления Всесоюзных (в прошлом) и Всероссийских научных обществ терапевтов и кардиологов, член редакционного совета ряда медицинских журналов. Он — лауреат премии Академии медицинских наук СССР им. Г.Ф.Ланга (1989г.), государственной премии Удмуртской Республики (1994 г.).

В 2001 году Льву Александровичу присвоено звание Почетного кардиолога России. Вклад Л.А. Лещинского в отечественную науку и здравоохранение был неоднократно отмечен правительственными наградами, в том числе, орденом Почета Российской Федерации. Л.А. Лещинский удостоен звания Почетного гражданина города Ижевска.

Лев Александрович — генератор новых идей, вокруг него всегда много талантливой молодежи. Он пользуется любовью и заслуженным уважением врачей города и Удмуртской республики, сотрудников Ижевской медицинской академии.

Ученики и коллеги искренне желают Льву Александровичу крепкого здоровья, счастья и дальнейших успехов на благо отечественной медицины, образования и науки.

Редколлегия и редакционный совет РКЖ присоединяются к поздравлениям и чествуют талантливого кардиолога России.