



**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)
Ревшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 6 (56)

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, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 681-91-37; 681-97-63; fax. +7 (095) 681-37-98, e-mail: info@periodicals.ru, <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5 *Минаков Э.В., Некрасова Н.В., Соболев Ю.А., Чопоров О.Н.*
Влияние сердечной недостаточности на прогноз у больных инфекционным эндокардитом

- 5 *Minakov E.V., Nekrasova N.V., Sobolev Yu.A., Choporov O.N.*
Heart failure and prognosis in patients with infective endocarditis

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 11 *Задюченко В.С., Миронова М.А., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Порывкина О.Н.*
Прогностическая роль электрической нестабильности миокарда, тромбогенных свойств крови, гемодинамических и метаболических факторов в исходе инфаркта миокарда

- 11 *Zadionchenko V.S., Mironova M.A., Yakovleva M.S., Shekhyan G.G., Poryvkina O.N.*
Prognostic role of myocardial electric instability, blood thrombogenicity, hemodynamic and metabolic factors in myocardial infarction outcomes

- 16 *Кутузова А.Э., Бурова Н.Н., Алексеева Н.П., Петрова Н.Н.*
Психический статус и качество жизни больных с синдромом слабости синусового узла и хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

- 16 *Kutuzova A.E., Burova N.N., Alexeeva N.P., Petrova N.N.*
Psychological status and quality of life in patients with sick sinus syndrome and ischemic chronic heart failure

- 21 *Третьяков А.Ю.*
Изучение артериальной гипертензии в модели болезни при шизофрении

- 21 *Tretyakov A.Yu.*
Arterial hypertension in schizophrenia

- 29 *Мкртчян В.Р.*
Сравнительная характеристика гормонального профиля при вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии различного генеза

- 29 *Mkrтчyan V.R.*
Comparative characteristics of hormonal profiles in autonomic-dyshormonal myocardial dystrophy of various ethiology

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- 35 *Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У.*
Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа (сообщение 1)

- 35 *Akhmetzyanova E.Kh., Allaberdina D.U.*
Arterial hypertension prevalence in patients with Type I diabetes mellitus (part 1)

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

GENETIC PROGNOSING

- 40 *Батюшин М.М.*
Модернизация шкалы SCORE оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистой смертности

- 40 *Batyushin M.M.*
Modernization of 10-year cardiovascular death risk scale SCORE

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

- 45** *Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Кувырдина Н.О., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Чуркина Н.В., Комиссарова Т.А., Евдокимов В.В., Шахова Н.И.*
Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности II-III функционального класса у больных с хронической обструктивной болезнью легких
- 45** *Evdokimova A.G., Radzevich A.E., Kuvyrdina N.O., Tereshchenko O.I., Kovalenko E.V., Churkina N.V., Komissarova T.A., Evdokimov V.V., Shakhova N.I.*
ACE inhibitor in complex therapy of functional class II-III chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease
- 50** *Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э.*
Длительная терапия варфарином больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца с целью профилактики тромбоэмболических осложнений
- 50** *Arkadyeva G.V., Radzevich A.E.*
Long-term warfarin therapy in thromboembolism prevention among atrial fibrillation patients without heart valve pathology
- 57** *Бунин Ю.А., Анфалова Л.К.*
Эффективность пропafenона при пероральном купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. Плацебо-контролируемое исследование
- 57** *Bunin Yu.A., Anfalova L.K.*
Propafenone efficacy in treatment of atrial fibrillation paroxysms: a placebo-controlled study
- 62** *Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.*
Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде
- 62** *Statsenko M.E., Starkova G.V., Govorukha O.A., Burlay S.V., Sporova O.E., Belenkova S.V.*
Mildronate in complex chronic heart failure management among patients in early post-infarction period
- 67** *Фомина И.Г., Брагина А.Е., Ветлужский А.В.*
Влияние амлодипина на артериальное давление, эндотелиальную функцию, бронхиальную проходимость и качество жизни у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких
- 67** *Fomina I.G., Bragina A.E., Vetluzhsky A.V.*
Amlodipine effects on blood pressure, endothelial function, bronchial air flow, and quality of life in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease
- 71** *Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Плескачев С.А.*
Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией в разных возрастных группах
- 71** *Katelnitskaya L.I., Khaisheva L.A., Pleskachev S.A.*
Enalapril and endothelial function in arterial hypertension patients of various age

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ**DIAGNOSTIC METHODS**

- 77** *Коряков А.И.*
Основные диагностические критерии стенокардии напряжения по данным коронароангиографии
- 77** *Koryakov A.I.*
Basic diagnostic criteria for effort angina on coronary angiography dates



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

84 *Запесочная И.Л., Автандилов А.Г.*
Циркадные изменения липидного профиля у нефтяников Крайнего Севера с артериальной гипертензией

BREEF REPORTS

84 *Zapesochnaya I.L., Avtandilov A.G.*
Circadian dynamics of lipid profile in Polar North oil industry workers with arterial hypertension

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

88 *Мороз В.М., Липницкий Т.Н.*
Теоретические предпосылки и поиск новых методов патогенетической терапии аритмий сердца

LITERATURE REVIEWS

88 *Moroz V.M., Lipnitsky T.N.*
Theoretical basis and search for new methods of cardiac arrhythmias' pathogenetic therapy

ЛЕКЦИИ

91 *Гуревич М.А.*
Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность - единство патогенеза и принципов лечения

LECTURES

91 *Gurevich M.A.*
Arterial hypertension and chronic heart failure – common pathogenesis and treatment principles

ИНФОРМАЦИЯ

96 План мероприятий ВНОК на 2006 год
97 Перечень материалов, опубликованных в 2005 году в “Российском кардиологическом журнале”

INFORMATION

96 VNOK events for 2006
97 Materials list published in Russian Journal of Cardiology in 2005

ОПЕЧАТКА

ERRATUM

**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

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Минаков Э.В., Некрасова Н.В., Соболев Ю.А., Чопоров О.Н.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, кафедра госпитальной терапии; Воронежская областная клиническая больница № 1

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) до сих пор представляет собой актуальную и злободневную проблему современной медицины в связи с ростом частоты, стойко сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости и непредсказуемостью исходов, несмотря на использование мощных антибактериальных препаратов. Изучены механизмы и закономерности развития сердечной недостаточности при ИЭ, ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Проанализировано 92 случая подострого ИЭ за период с 1996 по 2003 гг. Летальность составила 34,7%. Отмечен высокий процент больных с комбинированным поражением аортального и митрального клапанов – 63%. Отмечено более благоприятное течение вторичного ИЭ и при локализации процесса на митральном клапане. В группе вторичного ИЭ отмечено два пика летальности: в первые 50 дней и на 4 мес. наблюдения. Не выявлено значительных различий по показателям внутрисердечной гемодинамики в группах умерших и неоперированных больных ИЭ, за исключением вовлечения в процесс правых отделов. Таким образом, ближайший прогноз выживаемости при ИЭ определяется не только сердечной недостаточностью. В то же время, отдаленный прогноз определяется преимущественно сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, сердечная недостаточность, ближайший и отдаленный прогноз

В течение последних 20 лет отмечается тенденция к росту заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ) и увеличение его удельного веса в структуре причин формирования приобретенных пороков сердца.

В то же время, летальность при данном заболевании составляет от 18% до 30% [2], а необходимость в хирургическом лечении достигает 60% среди больных ИЭ.

Если в доантибактериальное время sepsis lente неизбежно приводил к летальному исходу и причинами смерти, в основном, являлись септический шок и эмболия, то с началом использования антибиотиков картина течения ИЭ изменилась. Раннее применение антибиотиков привело к более благоприятному исходу. Кроме того, расширение возможностей клапанной хирургии и проведение ее на ранних стадиях заболевания позволяет проводить радикальную коррекцию гемодинамических последствий заболевания и улучшать прогноз.

Среди структуры летальности больных ИЭ доминирующую роль играет прогрессирующая сердечная недостаточность.

В развитии сердечной недостаточности (СН) при ИЭ выделяют несколько патогенетических факторов [1]:

- клапанная регургитация;
- различные варианты поражения миокарда;

- формирование внутрисердечных фистул;
- при вторичном ИЭ – появление существовавших ранее нарушений гемодинамики;
- поражение перикарда;
- нарушение ритма;
- задержка жидкости, связанная с нарушением функции почек.

Из приведенных выше факторов в клинической практике для анализа доступны не все, даже с учетом достижений в ультразвуковой технике.

Особое место занимает поражение миокарда при ИЭ. По данным различных авторов поражение миокарда встречается от 60 до 90% случаев. Встречается несколько вариантов поражения миокарда при ИЭ:

- дистрофические изменения, характерные для любого длительно протекающего инфекционного процесса;
- васкулиты мелких коронарных артерий;
- очаговый или диффузный миокардит;
- микробные эмболы с развитием абсцессов миокарда;
- негнойные эмболии с развитием очагов некроза различной величины – от мелких бессимптомных некрозов до крупных фатальных инфарктов миокарда.

По данным Тюрина В.П. [7], очаговый или диффузный миокардит при гистологическом исследовании выявлялся у 32,2% больных, крупноочаговый

Таблица 1

Структура клапанного поражения при ИЭ

Показатель	Неоперированные (60 чел.)		Умершие (32 чел.)	
	Абс.	%	Абс.	%
Поражение МК	18	30%	5	15%
Поражение АК	6	10%	5	15%
Поражение МК + АК	36	60%	22	70%
Первичный ИЭ	32	53,3%	17	54,5%
Вторичный ИЭ	28	46,7%	15	45,5%

Результаты

некроз сердечной мышцы – в 11,8% случаев. Резник И.И. и соавт. [5] при морфологическом изучении 210 летальных случаев ИЭ выявили значительный рост частоты миокардиальных и внутрисердечных абсцессов при ИЭ. Если в 70-80 гг. множественные пиемические очаги в миокарде обнаруживались в миокарде в 34% случаев, то в 90-х годах миокардиальная локализация вышла на первое место и составила 53,3%.

В то же время, несмотря на высокую частоту поражения миокарда при ИЭ по данным морфологических исследований, в клинической практике миокардит выявляется не более чем у 30% больных [1,7].

Целью исследования явилось изучение прогноза ИЭ, описание закономерности развития СН при ИЭ.

Материалы и методы

За период с 1996 по 2003 гг. в ревматологическом отделении ОКБ наблюдалось 160 случая ИЭ. Из всех историй болезни для изучения были отобраны 92 случая подострого ИЭ, из них 32 – с летальным исходом.

Диагноз выставлялся на основании критериев, предложенных Буткевич О.М. и Виноградовой Т.Л. [2], и подтверждался при ЭхоКГ. Из исследования исключались больные с поражением трикуспидального клапана вследствие наркомании, а также лица пожилого возраста, старше 70 лет. После выписки из стационара больные находились под наблюдением кардиологов и ревматологов по месту жительства. Средний срок наблюдения составил $5,1 \pm 2,9$ лет.

Среди наблюдавшихся больных лица женского пола составляли 28,3%, мужского – 71,3%.

При поступлении в стационар всем больным проводилось комплексное обследование, включающее общий анализ крови, биохимические исследования, электрокардиографическое исследование, рентгенография грудной клетки по стандартным методикам.

Ультразвуковое обследование проводилось с помощью эхокардиографа «SIM 7000» фирмы «ESAOTE BIOMEDICA» механическим датчиком с частотой сканирования 3,5 мгц и углом сканирования 90°. Эхокардиография проводилась в одно- и двухмерных режимах, также проводилось доплерографическое исследование потоков крови на атриовентрикулярных клапанах и поток в восходящем отделе аорты и стволе легочной артерии.

Первичный инфекционный эндокардит установлен у 37% больных. Вторичный инфекционный эндокардит на фоне ревматических пороков сердца – у 51%, врожденного порока сердца – 12%. Среди больных наблюдалось преобладание комбинированного поражения митрального и аортального клапанов – 63%, изолированное поражение митрального клапана – 24,5%, аортального клапана – 12,5%. Таким образом, состав выборки в целом соответствовал современным представлениям о распределении первичного и вторичного ИЭ.

Структура клапанного поражения и распределения первичных и вторичных форм ИЭ по группам представлена в табл. 1.

Обращает на себя внимание высокий процент больных с комбинированным поражением клапанов (60% среди неоперированных и 70% среди умерших больных). Это подтверждается и др. авторами [2,3,6,7,8], которые отметили резкий рост (в 3,5 раза) в 90-х годах сочетанных клапанных поражений – с 10 до 36%.

Основным осложнением ИЭ среди наблюдаемых больных была застойная сердечная недостаточность, в том числе высоких степеней. В общей группе СН I была выявлена у 13,8% больных, СН 2А – у 42,9%, СН 2Б – у 29,0%, СН 3 – у 13,4%.

Распределение больных в трех группах в зависимости от степени сердечной недостаточности представлено в табл. 2.

В то же время, наблюдался очень маленький процент эмболических осложнений – 3%, в отличие от данных других исследователей, что, соответственно, не выявило их влияния на тяжесть отдаленного прогноза.

Наиболее информативным методом диагностики ИЭ остается ЭхоКГ. Ультразвуковая диагностика поражения клапанного аппарата позволила выявить вегетации в 58,7% случаев. Требования к информативности ЭхоКГ зависят от этапа проведения этого исследования. Широкое использование методики, предложенной в 1991 г. A.Sanfilippo и соавт. [9], рационально только в крупных клиниках и кардиохирургических центрах, т.е. на этапах специализированной и квалифицированной врачебной помощи. Это связано с тем, что В.П. Куличенко и соавт. [3] не было

Таблица 2

Структура сердечной недостаточности при ИЭ

Показатель	Неоперированные (60 чел)		Умершие (32 чел.)	
	Абс.	%	Абс.	%
СН1	7	11,9%	1	3,1%
СН 2А	28	47,5%	3	9,4%
СН 2Б	20	28,8%	9	28,1%
СН 3	5	8,5%	19	59,4%

получено убедительных данных влияния параметров шкалы A.Sanfilippo в отношении отдаленного прогноза ИЭ, а только показали информативность в отношении прогноза эмболии. Кроме того, использование этой методики возможно только при условии наличия аппаратов ЭхоКГ последнего поколения и чрезпищеводных датчиков, а также высококвалифицированных специалистов ЭхоКГ. Следует также отметить, что формирование вегетаций на клапанах,

доступных для ЭхоКГ диагностики возможно, чаще всего, через 2-3 месяца от начала заболевания.

Таким образом, для ближайшего и отдаленного прогноза течения ИЭ до настоящего времени остаются информативными следующие показатели – определение степени клапанной регургитации и оценка размеров и функции ЛЖ. Различия в показателях ЭхоКГ в группе умерших и неоперированных приведены в табл.3.

Таблица 3

Оценка достоверности различия в показателях ЭхоКГ в группах умерших и неоперированных

Название показателя	Доверительный интервал •		Отличие показателя	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность выдвинутой гипотезы, %
	умершие (x ₁)	неоперированные (x ₂)				
КДР (мм)	60,000 6,8320	58,055 2,4208	1,9455	0,66468	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
КСР (мм)	40,294 5,6616	38,145 2,0619	2,1487	0,86908	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>61,22
ФВ (%)	61,692 6,3215	62,520 2,2989	-0,8277	-0,29385	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
ЛЖ – гипертрофия	0,273 0,1905	0,268 0,1170	0,0049	0,04307	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
ЗСЛЖ (мм)	11,438 1,6971	10,763 0,8146	0,6743	0,79354	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
МЖП (мм)	12,250 2,0440	11,158 0,8478	1,0921	1,15434	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>74,64
ЛП (мм)	36,706 6,0593	42,000 2,6176	-5,2941	-1,81173	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>92,55
ЛП – увеличено?	0,182 0,1650	0,196 0,1050	-0,0146	-0,14545	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Аорта (мм)	36,500 7,3380	33,667 1,2453	2,8333	1,20272	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>76,66
Аорта – расширена?	0,182 0,1650	0,054 0,0595	0,1282	1,79729	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>92,37
Стенки аорты уплотнены?	0,500 0,2139	0,714 0,1194	-0,2143	-1,80446	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>92,49
Створки АК утолщены?	0,364 0,2057	0,571 0,1308	-0,2078	-1,66018	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>89,90
Поток	0,615 0,2753	0,480 0,1399	0,1354	0,86111	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>60,75
Регургитация в ЛЖ	2,692 0,5608	2,615 0,2753	0,0769	0,26207	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Градиент давления (мм Hg)	19,500 6,2004	17,758 3,0849	1,7424	0,54019	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Створки МК уплотнены?	0,591 0,2103	0,857 0,0925	-0,2662	-2,64355	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>99,00
Поток через МК	0,286 0,2456	0,302 0,1389	-0,0166	-0,11593	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Регургитация в ЛП	2,933 0,4864	2,647 0,2251	0,2863	1,14243	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>74,25
Площадь МО (см кв)	4,286 2,4834	3,100 1,4740	1,1857	0,85665	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
ПЖ (мм)	20,444 7,9153	27,033 2,5624	-6,5889	-2,04421	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>95,19
ПЖ увеличен?	0,045 0,0891	0,089 0,0754	-0,0438	-0,64706	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
ПП (мм)	45,500 3,8011	42,500 4,9691	3,0000	0,74909	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Створки ТК уплотнены?	0,227 0,1792	0,054 0,0595	0,1737	2,32453	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2$	>97,72
Поток ТК	0,200 0,2613	0,156 0,1278	0,0438	0,31662	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Регургитация в ПП	2,867 0,3239	2,205 0,2614	0,6615	2,77164	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>99,23
ЛА изменена?	0,045 0,0891	0,018 0,0350	0,0276	0,68707	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
ЛА гипертензия	0,364 0,2057	0,232 0,1116	0,1315	1,17346	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>75,57
Тип эндокардита	1,455 0,2130	1,482 0,1321	-0,0276	-0,21688	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Поражение МК	1,762 0,4036	1,857 0,2201	-0,0952	-0,42819	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Поражение ТК	1,409 0,4210	0,893 0,2628	0,5162	2,04260	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2$	>95,54
Поражение АК	1,667 0,5466	1,727 0,3154	-0,0606	-0,19416	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	
Поражение ЛК	0,000 0,0000	0,000 0,0000	0,0000	-0,8204	$\bar{x}_1 = \bar{x}_2$	

Примечание: • – доверительные интервалы приведены при 95%-ом уровне значимости.

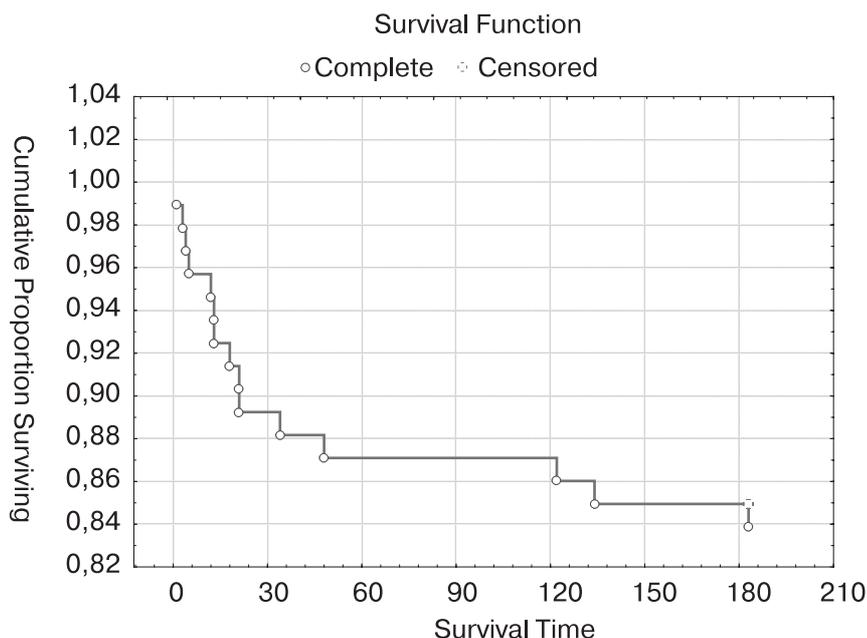


Рис. 1. Кривая выживаемости среди больных ИЭ.

Наиболее высокая летальность отмечена в течение первых 5 месяцев с момента постановки диагноза (рис.1). Далее летальность нарастала крайне мало. Больные, умершие от причин, не связанных с перенесенным ИЭ, из исследования исключались.

Обращает на себя внимание факт, что оба больных с ИЭ, развившимся на фоне урогенитальной инфекции погибли, т.е. летальность составила 100%. Малое количество наблюдений не дает провести статистическую обработку и сделать обоснованные выводы. Вполне возможно, этот факт потребует отдельного исследования. В процессе анализа выявлены достоверные различия выживаемости в группах первичного и вторичного ИЭ (рис. 2).

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan-Meier)

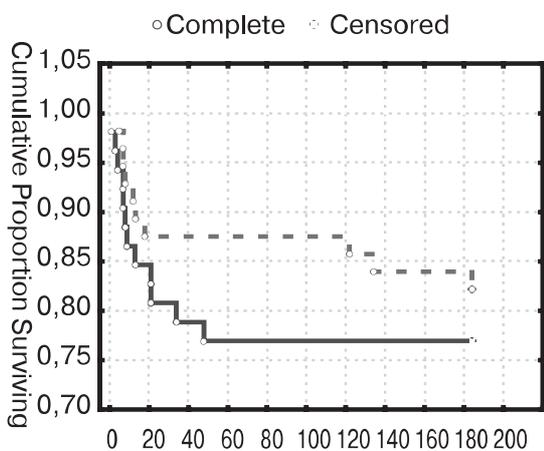


Рис. 2. Выживаемость в группах первичного и вторичного ИЭ.

В группе первичного ИЭ максимальная летальность отмечена в первые 50 дней от момента начала наблюдения. По окончании этого срока кривая выходит на ровную прямую, т.е. происходит стабилизация состояния, возможно, с последующим переходом болезни в хроническое течение. В группе вторичного ИЭ отмечено два пика летальности. И, хотя в этой подгруппе больные более благополучны в отношении развития летального исхода, выживаемость по прошествии 6 месяцев не многим отличается от группы с первичным ИЭ. Первый пик летальности приходится на первые двадцать дней от начала наблюдения (снижение выживаемости до 0,92), затем наступает период мнимого благополучия – до 4 месяцев, и дальнейшее снижение выживаемости до 0,86 в течение двух месяцев.

Наши данные по выживаемости в целом согласуются с данными В.П. Куличенко и соавт. [3]. Причины благополучия в отношении развития сердечной недостаточности и исходов наблюдения обоснованы в работе этих авторов. Однако в нашем наблюдении, как упоминалось выше, отмечен второй спад выживаемости – после 4 месяцев наблюдения. Это может быть объяснено, во-первых, как нарастанием сердечной недостаточности вследствие истощения компенсаторных механизмов на фоне имеющейся хронической перегрузки от пороков сердца, во-вторых, нарастанием полиорганных осложнений.

Выявлено различие выживаемости в зависимости от локализации инфекционного процесса на клапанах сердца. Так, в целом, локализация процесса на аортальном клапане выявила более низкую выживаемость. На рис. 3 представлены кривые выживаемости в группах с локализацией инфекционного процесса на митральном и аортальном клапанах.

В обеих группах критическими оказывались первые 35 суток от начала наблюдения. Выживаемость в группе с поражением АК составила 0,85, в группе с поражением МК – 0,88. Причем, не получено статистически достоверного различия, имеется лишь тенденция к большей выживаемости в группе с поражением МК. Имеется также различие с данными, полученными В.П. Куличенко и соавт. [3], по выживаемости в группах с поражением как МК, так и АК. В нашем исследовании отмечалось более выраженное снижение кривой выживаемости в первые два месяца и более низкая выживаемость на рубеже 6 месяцев: АК – 0,82, МК – 0,84 против 0,86 – АК и 0,96 – МК. При анализе полученных результатов обращает на себя внимание более частая сочетанная патология в нашем исследовании – 60% больных с комбинированным поражением МК и АК, против 20% в исследованиях В.П. Куличенко.

Выявленная тенденция к различию выживаемости, в зависимости от локализации инфекционного процесса на клапанах, в нашем исследовании и достоверное различие в исследовании упомянутых авторов [3] объясняются различиями в механизмах развития СН при ИЭ.

При остро развившейся аортальной недостаточности большой объем регургитации действует на нормальных размеров левый желудочек (ЛЖ). В дальнейшем наблюдается расширение полости ЛЖ – нарастает КДР и КДО. Это приводит к нарастанию КДД в ЛЖ и впоследствии – повышению давления в ЛП и развитию легочной гипертензии. В таких случаях для поддержания сердечного выброса запускаются компенсаторные механизмы, в частности, механизм Франка-Старлинга и увеличение ЧСС. Однако, как правило, при ИЭ происходит поражение не только клапанного аппарата, но и вовлечение в воспалительный процесс миокарда. В нашем исследовании миокардит регистрировался у 55% больных ИЭ. По данным других авторов [5], поражение миокарда при ИЭ встречается при морфологическом исследовании в 60-90% случаев. Таким образом, развитию компенсаторного механизма Франка-Старлинга достаточно часто препятствует поражение миокарда. И из компенсаторных механизмов поддержки сердечного выброса остается лишь повышение ЧСС. Однако, этот механизм работает лишь до определенной частоты, дальнейшее увеличение ЧСС приводит к еще большему уменьшению сердечного выброса.

Большинство авторов указывает на важность в прогнозировании эффективности протезирования АК и на выживаемость двух показателей – размеров ЛЖ и его систолическую функцию [8]. В качестве критериев показаний к оперативному лечению ряд авторов [4] предлагают еще и другие параметры: пульсовое давление более 80 мм рт.ст., градиент давления на

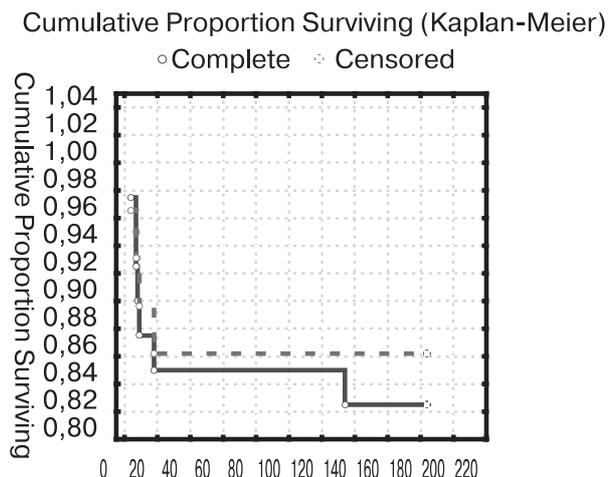


Рис. 2. Выживаемость больных с локализацией ИЭ на аортальном и митральном клапанах.

клапане более 55 мм рт.ст. В настоящее время зарубежными авторами показанием к оперативному лечению признается только тяжелая аортальная регургитация, сопровождающаяся симптомами СН или бессимптомная, но при наличии дисфункции ЛЖ ($\PhiВ < 50\%$), или выраженная дилатация ЛЖ ($КДД > 75$ мм рт.ст.) [4]. В то же время, тяжелая дисфункция миокарда со снижением $\PhiВ < 50\%$ наблюдается достаточно редко. Это подтверждается и в нашем исследовании: так, в группе умерших $\PhiВ$ составила $61,69 \pm 6,32\%$. Поэтому объяснить развитие сердечной недостаточности только влиянием $\PhiВ$ нельзя. Из опыта кардиохирургических вмешательств известно, что большое значение придается развитию легочной гипертензии. При аортальной недостаточности (АН) важным является «митрализация» порока, развитие относительной митральной недостаточности с последующим повышением давления в ЛП, как итог, развитием легочной гипертензии. Это подтверждается данными, полученными в ходе исследования. В группе умерших определялось достоверное расширение полости ЛЖ – $КДР 60,00 \pm 6,83$ (мм), появлением регургитации в ЛП – $2,93 \pm 0,49$ степени, повышением градиента в легочной артерии – $19,50 \pm 6,20$, развитием относительной недостаточности трикуспидального клапана, подтверждающееся увеличением размеров ПП – $45,50 \pm 3,80$ и наличием регургитации в ПП – $2,87 \pm 0,32$.

По мнению большинства авторов [2,3,6,7,8], основными осложнениями ИЭ, влияющими на прогноз в отдаленный период, является сердечная недостаточность. Темпы ее прогрессирования при длительном наблюдении в целом соответствуют динамике летальности. По данным авторов [3], ведущей причиной смерти при ИЭ (до 84%) является прогрессирующая СН.

Выводы

1. По нашим данным, как и по литературным, в развитии СН при острой аортальной регургитации важное значение имеет достаточно быстро развивающаяся дисфункция ЛЖ, «митрализация» аортального порока, развитие легочной гипертензии и относительной недостаточности трикуспидального клапана с присоединением застоя по большому кругу кровообращения.

2. При митральной недостаточности острая тяжелая регургитация наблюдается, как правило, при разрыве сухожилий хорд. Но, в отличие от аортальной регургитации, выброс в аорту сохранен, и поэтому СН менее выражена.

3. Отмечается более благоприятное течение ИЭ при вторичном характере поражения и при локализации процесса на митральном клапане.

4. Нами не выявлено значительных различий по показателям внутрисердечной гемодинамики в группах умерших и неоперированных больных ИЭ, за исключением вовлечения в процесс правых отделов, что говорит о далеко зашедшей декомпенсации СН. Таким образом, ближайший прогноз выживаемости при ИЭ определяется не только сердечной недостаточностью. В то же время, отдаленный прогноз определяется преимущественно сердечной недостаточностью.

5. В острый период у больных ИЭ часто встречаются внесердечные проявления, эмболические осложнения, однако влияние их на тяжесть ближайшего и отдаленного прогноза не изучена, что требует отдельного исследования.

Литература

1. Виноградова Т.Л., Чипигина И.С., Куличенко В.П. Механизмы развития сердечной недостаточности при инфекционном эндокардите // Журнал Сердечная недостаточность, Т.№ 3, № 2, 2002, с. 83-85.
2. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение, вопросы и проблемы // Журнал Сердце, Т.2, № 5(11), 2003. –222-225.
3. Куличенко В.П., Виноградова Т.Л., Чипигина И.С., Шостак Н.А. Отдаленный прогноз подострого инфекционного эндокардита // Научно-практическая ревматология, № 2, 2002, с. 5-9.
4. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. – 2-е издание., перер. и доп. / М.: Медицина, 1986.-254 с.
5. Резник И.И., Зайцева Л.Н., Кисляк С.В. Современный инфекционный эндокардит: клиничко-морфологические особенности // Атмосфера/кардиология. – №2(3).
6. Тюрин В.П. Особенности подострого инфекционного эндокардита на фоне ревматического поражения сердца. – Тез. III съезда ревматологов России, 22-25 мая, 2001 г., Рязань // Научно-практическая ревматология, № 3, 2001, с. 118.
7. Тюрин В.П. – Инфекционные эндокардиты. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.-224 .
8. Шевченко Ю.Л., Шихвердиев Н.Н., Оточкин А.В. – Прогнозирование в кардиохирургии. – СПб: Питер Паблишинг, 1998. – 208 с.
9. Sanfilippo A. J. Picard M.N., Newell J.B. et. al. Echocardiographic assessment of patients with infections endocarditis: prediction of risk for compliations // J.Am.Coll.Cardiol., 1991,18, 1191-1199.

Abstract

Infective endocarditis (IE) is still an actual and urgent problem of modern medicine, due to its increasing prevalence and incidence, as well as outcome unpredictability, despite aggressive antibacterial therapy. Mechanisms and patterns of heart failure pathogenesis in IE, its short- and long-term prognosis were studied. In total, 92 cases of sub-acute IE (1996-2003) were analyzed. Lethality was as high as 34.7%. Most patients had combined aortal and mitral valve pathology (63%). Prognosis was better in secondary IE and mitral valve pathology. In secondary IE group, two lethality peaks were observed: in first 50 days, and at fourth month. There was no significant difference in intracardial hemodynamics among died and non-operated IE patients, with the exception of individuals with right heart damage. Therefore, short-term IE prognosis was determined not only by heart failure, in contrast with long-term prognosis.

Keywords: Infective endocarditis, heart failure, short - term and long-term IE prognosis.

Поступила 20/03 - 2005

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА, ТРОМБОГЕННЫХ СВОЙСТВ КРОВИ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ИСХОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Задионченко В.С., Миронова М.А., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Порывкина О.Н.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Такая форма ИБС как острый инфаркт миокарда (ИМ) занимает первое место среди всех летальных исходов, обусловленных кардиологической патологией (Annual WHO Report, 2001). Несмотря на широкое применение реперфузионной терапии, реваскуляризации, совершенствование фармакотерапевтических подходов к лечению, уровень смертности в течение года после ИМ остается высоким [8]. Этим объясняется неослабевающий интерес исследователей к проблеме стратификации риска смерти постинфарктных пациентов и к поиску новых предикторов неблагоприятного прогноза.

Для выявления пациентов с высоким риском смерти и определения тактики их лечения существует ряд методик. К ним относятся оценка систолической и диастолической функции левого желудочка, регистрация сигнал-усредненной ЭКГ с выделением поздних потенциалов желудочков, анализ вариабельности сердечного ритма и желудочковых аритмий. Но не все они обладают одинаково высокой чувствительностью и специфичностью. В последнее время в патогенезе кардиологических заболеваний важную роль отводят эндотелиальной дисфункции, расстройствам микроциркуляции, нарушению реологических и коагуляционных свойств крови [11,15]. Однако до конца не определена роль этих факторов в течение раннего и отдаленного периодов ИМ.

Определена роль метаболических факторов (МФ) – таких, как дислипидемия, дисгликемия, ожирение в формировании и прогрессировании ИБС [1,2,4,6,12]. Однако мало сведений об особенностях течения ИМ у больных с метаболическими нарушениями. Не изучено их влияние, особенно при сочетании нескольких МФ, на отдаленный прогноз ИМ.

Целью данного исследования явилось выявление дополнительных прогностических маркеров неблагоприятного исхода инфаркта миокарда по результатам годового проспективного наблюдения.

Материал и методы

Обследовано 82 больных ИМ. Все больные были разделены на две группы в зависимости от исходов ИМ к концу 1 года наблюдения. Первую группу составили 63 пациента с благоприятным исходом ИМ, вторую группу – 19 пациентов с неблагоприятным

исходом. При этом неблагоприятным исходом считались смерть и повторный ИМ. За указанный период у 11 пациентов была зарегистрирована смерть (в 4 случаях имела место внезапная смерть, у 3 пациентов причиной летального исхода стала острая левожелудочковая недостаточность, у 3 человек развился повторный фатальный ИМ). Повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 8 человек.

Все больные ИМ в госпитальном периоде и в дальнейшем получали адекватную медикаментозную терапию.

В исследование не включались больные с сахарным диабетом в анамнезе, постоянной формой мерцательной аритмии, пороками сердца, выраженным атеросклеротическим поражением магистральных и периферических артерий, поражением периферических нервов различного генеза – заболеваниями, значительно влияющими на прогноз.

Обследование пациентов проводилось при поступлении, перед выпиской из стационара и через 6 месяцев от начала заболевания. О судьбе больных в конце 1 года узнавали по телефону. На всех визитах проводилось комплексное обследование пациентов, включающее эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с анализом вариабельности ритма сердца (ВРС) и сигнал-усредненной ЭКГ. Также оценивалось состояние микроциркуляторного русла (методом лазерной доплеровской флуометрии), определялась активность фактора Виллебранда (ФВб), агрегационная активность тромбоцитов, реологические свойства крови и показатели коагулограммы. В итоге, в оценке прогноза учитывались 9 клинических признаков и 11 инструментальных показателей, полученных при стабилизации состояния больного перед выпиской из стационара. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 6» производства StatSoft Russia, 1999. При сравнительном анализе групп использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводился методом Каплана-Мейера.

Результаты исследования

При сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным течением ИМ, такие клинические пока-

Таблица 1

Зависимость неблагоприятных предикторов от времени наступления исходов

Показатель	P (F критерий Кокса)	Относительный риск (95% ДИ*)
Ранняя постинфарктная стенокардия	0,02	3,07 (1,30;6,61)
3-4 ФК сердечной недостаточности по NYHA	0,001	4,66 (1,97;10,42)
SDNN<50 мс	0,0001	5,81 (2,90;10,21)
Наличие ППЖ	0,0003	3,70 (1,75;7,60)
Псевдонормальный тип ДД ЛЖ	0,003	4,02 (2,01;7,62)
ФВ ЛЖ <40%	0,001	3,2 (1,52;6,43)
Сочетание 2-3 МФ	0,01	2,65 (1,10;7,13)
- активность ФВб	0,001	3,5 (1,94;6,51)
Застойные и стазически-застойные явления в МЦР	0,01	3,21 (1,47;6,88)
- агрегация тромбоцитов	0,004	3,75 (1,58;8,71)
- фибриноген	0,006	3,9 (1,82;8,21)

Примечание: * доверительный интервал для относительного риска вычислялся по методу Katz.

затели как локализация ИМ, глубина поражения миокарда, наличие ИМ в анамнезе, статистически значимого влияния на годовой прогноз ИМ не оказывали. Не получено достоверных результатов по частоте выявления отдельно взятых метаболических факторов(МФ) (гипергликемия, ожирение, дислипидемия), однако при сочетании 2-х и 3-х МФ частота развития неблагоприятного исхода статистически значимо возрастала с относительным риском (ОР)=2,65 (79% случаев в группе с неблагоприятным исходом и 52% – в группе с благоприятным исходом, $p<0,05$). Получены статистически значимые результаты зависимости неблагоприятного исхода от таких показателей, как ранняя постинфарктная стенокардия (63% и 28% соответственно, $p<0,01$), и 3-4 ФК класс NYHA (68% и 21%, $p<0,01$).

Признаки электрической нестабильности миокарда – такие, как выявление поздних потенциалов желудочков, низкие значения ВРС (SDNN<50мс) и показатели, отражающие постинфарктное ремоделирование ЛЖ – формирующаяся аневризма, диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу (ДД ЛЖ ПН типа), а также фракция выброса (ФВ)

менее 40% – достоверно ухудшали течение ИМ с развитием неблагоприятных исходов. Важно отметить, что высокие градации желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по Lown, выявленные на 23-25-й день ИМ, не оказывали статистически значимого влияния на годовой исход ИМ (рис. 1).

Выявлено, что стазические и застойные явления в микроциркуляторном русле достоверно чаще регистрировались в группе больных с повторным ИМ и летальным исходом (63% против 39% в группе с благоприятным исходом, $p<0,05$). Также на исход ИМ оказывали статистически значимое влияние повышенный уровень фибриногена > 4г/л (58% и 16% соответственно, $p<0,01$), повышенная активность фактора Виллебранда >150% (78% и 22%, $p<0,01$), повышенная агрегационная активность тромбоцитов (68% и 27%, $p<0,01$).

Проанализировано влияние вышеперечисленных признаков на время возникновения неблагоприятного исхода методом Каплана-Мейера. Были выявлены показатели, имеющие связь с развитием повторного инфаркта миокарда и сердечной смерти: ранняя постинфарктная стенокардия, 3-4 ФК СН по

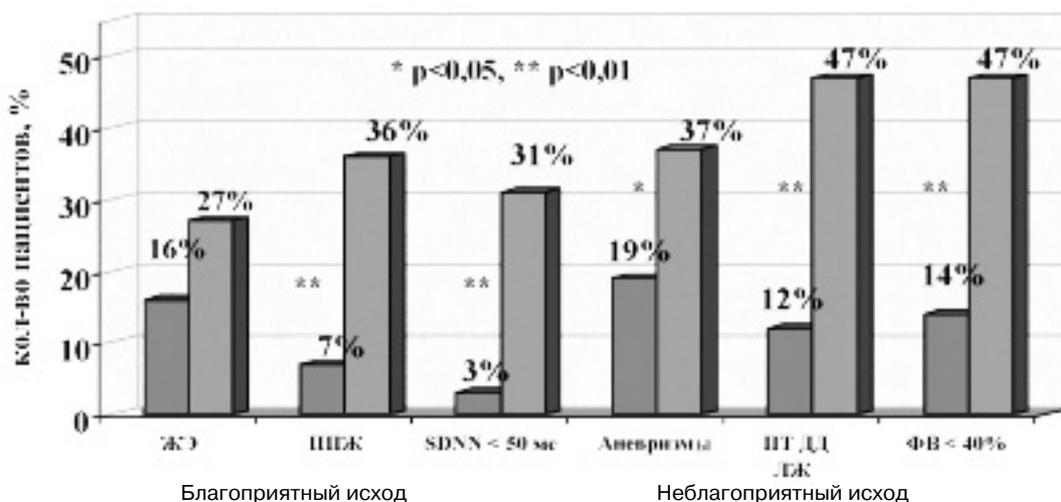


Рис. 1. Характеристика показателей постинфарктного ремоделирования ЛЖ и электрической нестабильности миокарда у больных ИМ в зависимости от исхода.

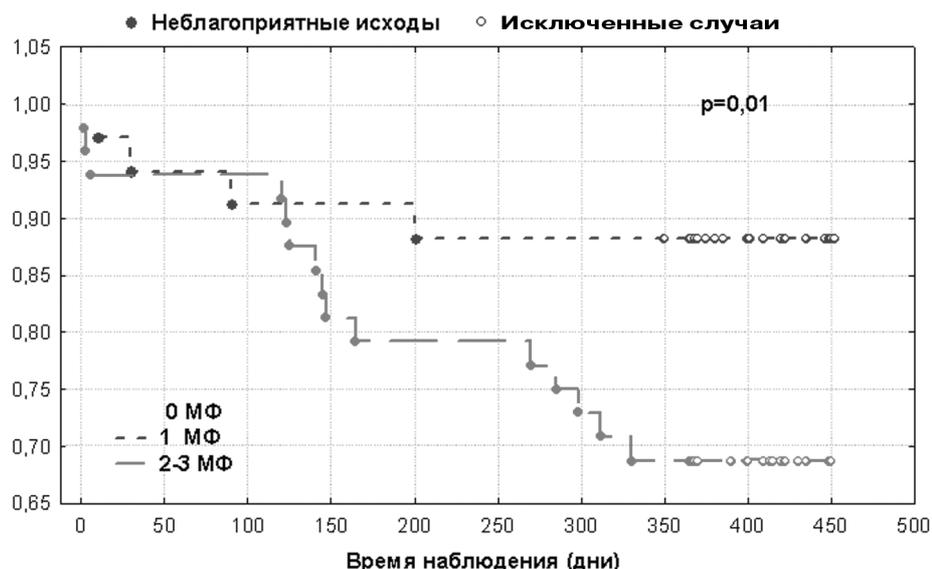


Рис 3. Время возникновения неблагоприятных исходов в зависимости от количества МФ.

NYHA, SDNN<50мс, наличие поздних потенциалов желудочков, псевдонормальный тип диастолической дисфункции, ФВ< 40%, сочетание 2-х и более МФ, повышенная активность фактора Виллебранда, застойные и стазически-застойные явления в МЦР, повышенный уровень фибриногена, наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов (табл. 1).

Необходимо отметить, что, несмотря на достоверно более частое выявление стазических явлений в неблагоприятной группе, статистически значимых различий во времени возникновения исходов при сравнении с пациентами без явлений стаза и застоя не получено. Однако присоединение к стазу застойного компонента существенно усугубляет прогноз больных в течение года, уменьшая время до возникновения неблагоприятных событий (ОР = 3,21 (1,47;6,88), p=0,01).

При детальном анализе влияние метаболических нарушений на кумулятивную долю больных в зависимости от времени до наступления неблагоприятного события выявлено, что у пациентов без МФ случаев неблагоприятного исхода не было. У пациентов с 1 МФ в течение года зарегистрировано 4 случая. При сочетании 2-х или 3-х МФ количество повторных ИМ и сердечной смерти статистически значимо возрастает, при этом уменьшается время до наступления неблагоприятного исхода (ОР=2,65, p=0,01), (рис. 3) [1, 10; 7, 13].

Проанализировано также влияние постинфарктного ремоделирования ЛЖ, электрической нестабильности миокарда и тромбогенных свойств крови на время наступления неблагоприятных исходов. Время их возникновения было обратно пропорционально выраженности постинфарктного ремоделиро-

вания ЛЖ (p=0,0007); количеству признаков электрической нестабильности миокарда, а именно, ЖНР 3-4 градации по Lown, SDNN<50мс и наличие ППЖ (p=0,0001), (рис.4). Выявлена высоко достоверная зависимость времени развития повторного ИМ или сердечной смерти с повышенными тромбогенными свойствами крови (повышенная агрегационная активность тромбоцитов, активность фактора Виллебранда и повышенный уровень фибриногена) (p=0,0001), (рис. 5).

Обсуждение

В результате анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера были выделены неблагоприятные предикторы годового прогноза ИМ, такие как ранняя постинфарктная стенокардия, 3-4 ФК СН по NYHA, SDNN<50мс, регистрация поздних потенциалов желудочков, псевдонормальный тип диастолической дисфункции, ФВ ЛЖ<40%, сочетание 2-х и более МФ, повышенная активность ФВб, застойные и стазически-застойные явления в МЦР, повышенный уровень фибриногена и наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов.

Полученные нами данные о связи неблагоприятных исходов с ранней постинфарктной стенокардией и 3-4 ФК СН согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований [5,7,20].

Также определена роль низких показателей ВРС (SDNN<50мс) и поздних потенциалов желудочков в формировании осложнений в постинфарктном периоде [9,10,16,19]. При этом выявлено что ППЖ и SDNN<50 мс являются независимыми предикторами аритмических осложнений после ИМ, а SDNN – еще и предиктором осложнений вследствие прогрессирования СН.

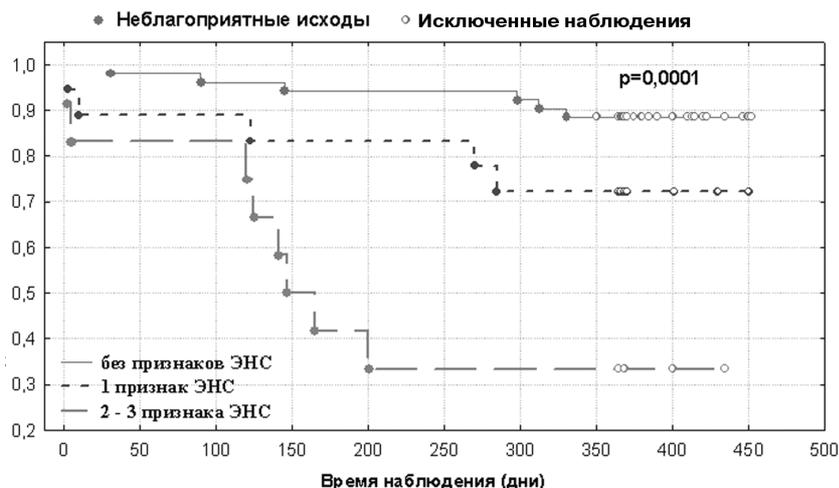


Рис. 4. Время возникновения неблагоприятных исходов в зависимости от количества признаков электрической нестабильности миокарда.

Признаки, отражающие постинфарктное ремоделирование (ФВ ЛЖ < 40%, выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ) как неблагоприятные факторы у больных ИМ, также нашли отражение в работах разных авторов. Однако, если ФВ ЛЖ < 40% признана многими исследователями как независимый предиктор сердечной смерти [17,18], то в отношении диастолической дисфункции по псевдонормальному типу указывалось лишь на её взаимосвязь с неблагоприятными событиями у больных ИБС [7,13,14]. По результатам нашего исследования псевдонормальный тип ДД ЛЖ увеличивает риск повторного ИМ и сердечной смерти в среднем в 4,02 раза, что даже несколько выше относительного риска ФВ ЛЖ < 40% (ОР=3,2) и сопоставимо с относительным риском 3–4 ФК СН (ОР=4,66).

Мы не нашли данных о прогностической значимости сочетания нескольких метаболических факто-

ров по сравнению с изолированными метаболическими нарушениями у больных ИМ. По нашим данным, у пациентов с сочетанием 2-3 МФ, таких как дисгликемия, дислипидемия, ожирение, достоверно увеличивается риск развития неблагоприятных исходов в среднем в 2,65 раз по сравнению с пациентами, имеющими не более 1 МФ.

Нам не встретилось работ с прогностической оценкой изменений микроциркуляции (МЦР) у постинфарктных больных. По результатам нашего исследования выявлено, что наличие застойных и стазически-застойных явлений в МЦР увеличивает риск неблагоприятных событий в 3,2 раза и является важным фактором в оценке прогноза постинфарктных больных.

Также определена прогностическая значимость повышенных «тромбогенных» факторов, выявляемых

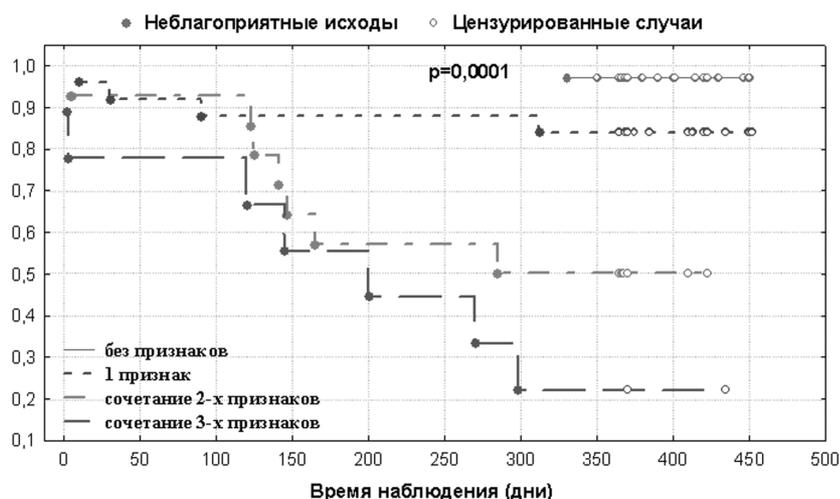


Рис. 5. Время возникновения неблагоприятных исходов в зависимости от повышенных агрегационной активности тромбоцитов, ФВб и уровня фибриногена.

на госпитальном этапе: повышенная агрегационная активность тромбоцитов увеличивала риск развития неблагоприятного исхода в среднем в 3,75 раз, повышенный уровень фибриногена – в 3,9 раз, повышенная активность фактора Виллебранда – в 3,5 раз. Известно, что все эти факторы коррелируют с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС [3,11]; также получены данные о взаимосвязи агрегационной активности тромбоцитов и фактора Виллебранда с неблагоприятными событиями у больных нестабильной стенокардией [3], однако сведений об их влиянии на течение и исход ИМ нами не обнаружено.

Помимо прогностической значимости каждого предиктора в отдельности, выявлено усиливающееся влияние на прогноз комплекса факторов, связанных едиными патофизиологическими процессами, таких как ремоделирование ЛЖ, электрическая нестабильность миокарда, тромбогенная активность крови, при

этом с увеличением количества неблагоприятных факторов достоверно уменьшается время до наступления неблагоприятных событий, следовательно, ухудшается годовой прогноз у больных ИМ.

Таким образом, на основании комплексного обследования больных ИМ и сопоставления клинических и инструментальных данных в динамике, выявлены особенности течения этого заболевания в зависимости от сопутствующих метаболических нарушений. На основании проспективного наблюдения за больными в течение года, наряду с «традиционными» предикторами, получены новые маркеры неблагоприятного исхода у больных ИМ. Использование полученных данных позволяет выделять группу больных повышенного риска, а практикующий врач получает возможность дифференцированно подбирать соответствующую терапию и предпринять, тем самым, попытку улучшить исходы такого грозного заболевания как острый инфаркт миокарда.

Литература

1. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии// *Consilium medicum*, 2003, 5 (9): 509-515.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению// *РМЖ*, 2001; 9(2): 56-58.
3. Воскобой И.В., А.В. Семенов А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование)// *Кардиология* 9, 2002: 4-11.
4. Карпов Ю.А. Предупреждение макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией// *РМЖ*, 2003; 11(27): 1524-1527.
5. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Абдуллаев Т.А. Зависимость прогностической значимости результатов неинвазивных методов исследования от сроков их проведения после инфаркта миокарда// *Кардиология*, 2001; 7:156-157.
6. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф// *РМЖ*, 2003; 11 (6): 331-335.
7. Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция миокарда// *М.*; 2001:72.
8. Международное руководство по инфаркту миокарда /Под общей ред. Р.Кемпбелла. М.; 1997: 87.
9. Петрик С.В. Вариабельность ритма сердца в оценке вегетативной регуляции и стратификации риска у больных инфарктом миокарда/ *Дисс. канд. мед. наук. Новосибирск*; 2001:118.
10. Позднякова Н.В. Электрическая нестабильность сердца: прогностическая значимость/ *Автореф. дисс. докт. мед. наук. Самара*; 2001:38.
11. Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы// *Украинский ревматологический журнал* 2000; 1:13-17.
12. Шарма А.М. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний// *Ожирение. Актуальные вопросы*; 2001; 5: 4-6.
13. Шевченко Ю.Л. Диастолическая функция левого желудочка// *Москва*; 2002: 238.
14. Algom M., Schlesinger Z. Serial changes in left ventricular diastolic indexes derived from Doppler echocardiography after anterior wall acute myocardial infarction// *Amer. J. Cardiology*; 1995: 75 (17):1272-1273.
15. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events// *Am. J. Cardiol.* 1995, 76(suppl.C): 24C-33C.
16. Klinghenben T., Credner S.C., Mauss O., et al. Comparison of measures of autonomic tone and the signal-averaged ECG for risk stratification after myocardial infarction: results of a prospective long-term follow-up trial in 411 consecutive patients// *Eur. Heart J., Abstr. Suppl.*, 1999; 20: 342.
17. Lanza G.A., Guido V., Galeazzi M.M. et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.* 1998; 82(11): 1323-1328.
18. La Rovere M.T., Mortara A., Bigger J.T., et al. For the ATRAMI Investigators. Prognostic value of autonomic markers on life-threatening arrhythmic events after acute myocardial infarction: results from the ATRAMI study (Abstr)// *Circulation* 1996; 94: I – 625. [e187].
19. Malik M., Hnatkova K., Staunton A. et al. Clinically acceptable measurement of heart rate variability for the assessment of the risk of early death after acute myocardial infarction// *Eur. Heart J.* 1994; 15: 444.
20. Yap Y., Duogn T., Bland M. et al. Left ventricular ejection fraction in the thrombolytic era remains a powerful predictor of long-term but short-analysis of 2828 patients// *Heart* 2000; 83: 55.

Поступила 3/10-2005

ПСИХИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Кутузова А.Э., Бутова Н.Н., Алексеева Н.П., Петрова Н.Н.

ФГУ «НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова» Росздрава; Государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме

Нередкое сочетание у пациентов синдрома слабости синусового узла (СССУ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) показало необходимость комплексного изучения их влияния на адаптированность больных такого рода. Проведена оценка качества жизни (КЖ) и психического статуса больных с СССУ и ХСН ишемической этиологии. Использован тест с 6-минутной ходьбой, а также обследование уровня депрессии, тревоги, алекситимии; оценивали копинг-механизмы и индекс жизненного стиля у 75 больных ИБС, осложненной ХСН I-II (NYHA) с СССУ и без него.

Дополнительного отрицательного влияния СССУ на соматический, психический статус и КЖ пациентов с ХСН не выявлено.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, хроническая сердечная недостаточность, психический статус, качество жизни, механизмы адаптации

Современная кардиологическая практика показала, что ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия являются основными этиологическими причинами таких состояний как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и синдром слабости синусового узла (СССУ), которые могут регистрироваться у одного и того же пациента [9, 10]. Клиническая картина указанных осложнений также известна — это проявления неадекватности гемодинамики вследствие либо бради-тахикардии, либо нарушения сократительной способности мышцы сердца. Однако легко предположить, что сочетание СССУ и ХСН не только изменяет функциональные возможности больного, но и влияет на его адаптированность к условиям внешней среды, а, следовательно, качество жизни (КЖ) и психический статус, что обуславливает актуальность комплексной, мультидисциплинарной методики обследования данного контингента пациентов.

Цель исследования: оценить качество жизни и психический статус больных с СССУ и ХСН ишемической этиологии.

Материалы и методы

В исследование были включены 75 больных ИБС, осложненной ХСН I-II функционального класса (NYHA), из находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова: 38 больных с СССУ (основная группа) и 37 больных без СССУ (группа сравнения). Основная группа была представлена 26 женщинами и 12 мужчинами в возрасте 68 ± 1 год, что подтверждает представление о наибольшей распространенности СССУ у женщин и

лиц старше 60 лет. У больных основной группы фракция выброса левого желудочка (ФВ), по данным эхокардиографического исследования, составила $56,7 \pm 1,8\%$; ХСН I функционального класса отмечалась в 21 случае, II функционального класса — в 17 случаях; стенокардия напряжения I-II функционального класса регистрировалась у 26% больных; 10% пациентов перенесли в прошлом инфаркт миокарда (ИМ); гипертоническая болезнь была диагностирована у 58% больных. Постоянный кардиостимулятор (ААI режим стимуляции) был имплантирован 24% пациентов основной группы.

Группа сравнения была представлена 16 женщинами и 21 мужчиной. Несмотря на то, что возраст всех исследуемых пациентов можно рассматривать как сопоставимый (лица пожилого возраста), больные без СССУ оказались моложе пациентов основной группы (65 ± 1 год, $p < 0,03$). Средние значения ФВ в группе сравнения составили $51,9 \pm 2,0\%$; ХСН I функционального класса отмечалась в 19, II функционального класса — в 18 случаях. Исключая выраженность ХСН, клинический статус больных группы сравнения оказался тяжелее: так, стенокардия напряжения II-III функционального класса регистрировалась у 70% пациентов, 46% больных перенесли в прошлом ИМ, гипертоническая болезнь была выявлена в 86% случаев.

В стандартную терапию пациентов входили ингибиторы АПФ, мочегонные и антиагреганты. Бета-блокаторы получали больные с имплантированными ПЭКС и 70% пациентов группы сравнения. После стабилизации медикаментозной терапии у всех больных оценивалась переносимость физических нагрузок.

Таблица 1

Одышка и сердцебиение у больных исследуемых групп при выполнении теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) (M±m)

ТШХ	Основная группа (n=38)	Группа сравнения (n=37)	Достоверность различий
Пройдено метров	387±12	344±20	(критерий Манна-Уитни) p<0,023
Интенсивность жалоб (сумма баллов по Боргу)	6,0±0,8	5,3±0,9	p>0,05
ЧСС (уд/мин), исходно	59±1	76±1	p<0,001
ЧСС (уд/мин), 6-я минута	63±1	79±2	p<0,001
ЧСС (уд/мин), ВП	61±1	73±2	p<0,001
Ощущение выраженности сердцебиения (баллы по Боргу)	0,7±0,2	1,0±0,2	p>0,05
ЧД (в/мин), исходно	15±0,1	19±0,7	p<0,001
ЧД (в/мин), 6-я минута	16±0,3	21±0,7	p<0,001
ЧД (в/мин), ВП	15±0,2	19±0,6	p<0,001
Ощущение выраженности одышки (баллы по Боргу)	1,4±0,2	1,3±0,3	p>0,05

зок с помощью теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Интенсивность возникавших при выполнении теста жалоб (одышки, сердцебиения, общей усталости, усталости ног, головокружения, болей) ранжировалась по 11-балльной шкале Борга и суммировалась [11]. В обеих группах с помощью неспецифической экспериментально-психологической методики SF-36 и специфического для больных с ХСН Миннесотского опросника (MLHFQ) изучалось связанное со здоровьем качество жизни [1, 5].

Психический статус пациентов исследовался следующим образом: уровень депрессии и тревоги оценивался в соответствии с самооценочными шкалами депрессии Зунга и тревожности Спилбергера [2]. Для определения ведущих механизмов «совладания» (копинг-поведения) со сложной стрессовой ситуацией, обусловленной хронической соматической патологией, применялся опросник Хейма [8], диагностика защитных психологических механизмов проводилась с помощью методики Келлермана-Плутчика [3]. Торонтская алекситимическая шкала (TAS) использовалась для оценки выраженности алекситимии – устойчивой личностной характеристики, проявляющейся в неспособности субъекта выражать и регулировать причиняющие страдания эмоции [6].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica.

Результаты и обсуждение

За 6 минут нагрузочной пробы больные с CCCУ проходили большую дистанцию, чем пациенты группы сравнения, однако выраженность жалоб, сопровождавших ТШХ, у больных обеих групп достоверно не различалась. Несмотря на терапию бета-блокаторами, исходно, на 6-й минуте пробы и через 3 минуты восстановительного периода (ВП), у пациентов группы сравнения значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) были закономерно выше, чем у больных с CCCУ. У пациен-

тов основной группы также регистрировалась меньшая частота дыхания (ЧД) как исходно, так и при выполнении пробы (табл. 1).

Следует отметить, что у больных с CCCУ регистрировалась связь результатов пробы с возникающими в момент ТШХ субъективными ощущениями, а у пациентов группы сравнения – с возрастом и величиной ФВ (табл. 2).

Таким образом, несмотря на старший возраст и преобладание в группе женщин, результаты нагрузочной пробы у больных с CCCУ были лучше, чем у пациентов группы сравнения, что, скорее всего, является следствием более тяжелого клинического статуса последних. Однако, большую переносимость ТШХ больными с CCCУ, можно рассматривать и как следствие регистрируемой у них умеренной брадикардии, физиологически целесообразной при выполнении физических нагрузок [7].

При исследовании психического статуса и качества жизни больных были получены следующие данные. Вопреки представлениям современных исследователей о частых аффективных нарушениях у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [4], уровень депрессии у больных основной группы и группы сравнения был низким (53±1,4 балла и 51±1,6 балла, соответственно). Однако, как прочие хронические соматические больные, все испытуемые были высокотревожны (личностная тревожность составляла 51±1,3 балла у пациентов с CCCУ и 54±1,8 балла у больных группы сравнения). Ситуативная (реактивная) тревога (т.е., аффективная реакция на происходящие в настоящий момент события – пребывание в стационаре, обострение заболевания) была более выражена в группе сравнения (47±2,1 балла против 41±1,4 балла у пациентов с CCCУ, p<0,01), что, скорее всего, может быть отражением переживаний больных с большими функциональными нарушениями и меньшей переносимостью физических нагрузок.

Таблица 2

Корреляционная связь результатов ТШХ

Показатели (основная группа)	Коэффициент корреляции Спирмена	Достоверность различий
ТШХ(метры) – сердцебиение (баллы по Боргу)	-0,424	p =0,008
ТШХ(метры) – усталость ног (баллы по Боргу)	-0,407	p =0,011
ТШХ(метры) – головокружение (баллы по Боргу)	-0,403	p =0,012
ТШХ(метры) – сумма баллов (по Боргу)	-0,346	p =0,033
Показатели (группа сравнения)	Коэффициент корреляции Спирмена	Достоверность различий
ТШХ(метры) – ФВ,%	-0,476	p=0,019
ТШХ(метры) – возраст (года)	-0,378	p=0,028

Обращала на себя внимание связь результатов ТШХ и уровня реактивной тревоги в основной группе (коэффициент корреляции Спирмена – 0,37; p=0,02).

У пациентов рассматриваемых групп неспособность к вербализации возникающих чувств и эмоций была выражена в разной степени. Так, у больных с СССУ регистрировалась выраженная алекситимия (79±2 балла), в то время как в группе сравнения отмечалась лишь склонность к алекситимии (74±2 балла, p<0,05). Полученные данные подтверждают представление об алекситимии как динамической характеристике личности, меняющейся в зависимости от клинической картины заболевания: чем выраженной функциональные нарушения, тем тяжелее переживания, которые пациент вынужден высказывать в виде увеличивающегося количества жалоб, снижая, таким образом, алекситимический радикал.

Хроническое заболевание сердечно-сосудистой системы повлияло и на стратегии «совладания» (копинга) больных с жизненными трудностями (рис.1, 2). В поведенческой сфере почти у половины (47%) пациентов основной группы регистрировались неконструктивные копинг-механизмы: больные избегали решений возникших проблем, либо изолировались, оставаясь наедине с собой; 34% больных с СССУ использовали относительно конструктивные механизмы копинг-поведения, отвлекаясь от трудностей, погружаясь в иные дела и заботы. Конструктивное поведение демонстрировали лишь 13% пациентов с СССУ.

В группе сравнения также достаточно часто преобладало неконструктивное копинг-поведение: 42% больных изолировались и избегали решений проблем. В 25% случаев пациенты группы сравнения относительно конструктивно справлялись с трудностями, отвлекаясь от них. В отличие от больных с СССУ, в группе сравнения конструктивные поведенческие копинг-механизмы демонстрировали 31% больных (обращаясь к окружающим за советом, в сотрудничестве с другими людьми, либо в альтруистических заботах разрешая свои проблемы).

В когнитивной сфере у 50% пациентов с СССУ и 54% больных группы сравнения ре-

гистрировались конструктивные копинг-механизмы: чаще всего пациенты сохраняли самообладание, либо анализировали затруднительную ситуацию. Относительно конструктивные копинг-механизмы в когнитивной сфере демонстрировали 13% больных основной и 19% больных группы сравнения. Неконструктивные копинг-механизмы регистрировались в 39% случаев у больных с СССУ (чаще – игнорирование проблем) и в 26% случаев у пациентов группы сравнения (чаще – смирение).

В эмоциональной сфере у всех больных почти с одинаковой частотой регистрировались как конструктивные (чаще – оптимизм), так и неконструктивные копинг-механизмы (чаще – подавление эмоций в себе). Кроме того, в эмоциональной сфере 16% пациентов обеих групп демонстрировали относительно конструктивные копинг-механизмы (чаще – эмоциональная разгрузка).

Таким образом, у исследуемых пациентов были зарегистрированы, в основном, однотипные стратегии «совладания» с жизненными трудностями, что свидетельствует о существовании единых механизмов адаптации к витальной угрозе тяжелого хронического сердечно-сосудистого заболевания.

Механизмы психологической защиты пациентов оценивались в соответствии с методикой Келлермана-Плутчика. Выяснилось, что для преодоления жизненных трудностей больные с СССУ чаще использовали следующие поведенческие стереотипы: примитивную «регрессию» (p<0,005), заменяющую решение сложных задач привычными стереотипны-

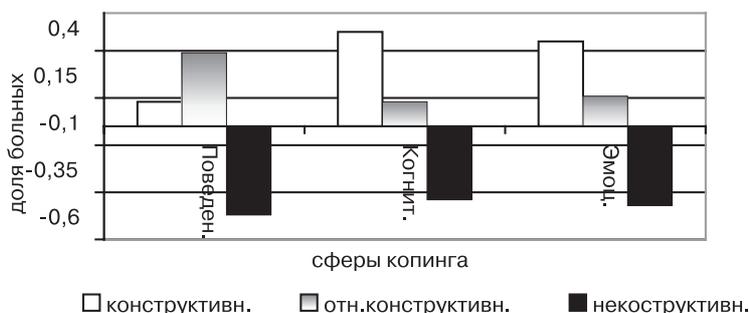


Рис. 1. Копинг-механизмы больных с СССУ.

Таблица 3

Корреляционная связь результатов ТШХ и психологических механизмов адаптации у больных группы сравнения

ТШХ(метры)	Коэффициент корреляции Спирмена	Достоверность различий
Реактивные образования (Плутчик-Келлерман)	0,47	p =0,005
Регрессия (Плутчик-Келлерман)	0,54	p =0,037

ми простыми действиями, и «замещение», смещающего напряжение на «безопасные» для пациента объекты, однако не способствующего достижению поставленной цели (p<0,02). По-видимому, обеднение адаптационных стратегий психологической защиты у больных с СССУ можно объяснить инволюционными изменениями.

Пациенты группы сравнения, напротив, стремились к «интеллектуализации» и рациональным рассуждениям по поводу тревожащих их событий, демонстрируя, таким образом, преобладание зрелых механизмов психологической защиты (p<0,05). Обращала на себя особое внимание регистрируемая у больных группы сравнения связь результатов ТШХ и психологических адаптационных механизмов, подтверждающая значимость психологических факторов для физического функционирования данного контингента пациентов (табл. 3).

По данным методики MLHFQ, качество жизни групп больных – основной и сравнения – не различалось, составив 24±2,5 балла и 19±1,9 балла, соответственно. В соответствии с результатами неспецифического опросника SF-36 (рис. 3), качество жизни больных с СССУ было выше, чем у пациентов группы сравнения по шкалам «свобода от боли» (BP) и «социальное функционирование» (SF). Регистрировалась корреляционная связь результатов ТШХ и оценки своего физического функционирования (шкала PF) у больных группы сравнения (коэффициент корреляции Спирмена = 0,47; p= 0,005).

Скорее всего, более высокое качество жизни больных с СССУ объясняется у них отсутствием высокого класса тяжести стенокардии напряжения и выраженных функциональных нарушений. Причиной неудовлетворенности пациентов группы сравнения социальным функционированием может стать несоответствие уровня притязаний и физических возможностей у соматически неблагополучных, тревожных, но пытающихся активно адаптироваться к изменяющейся жизненной ситуации больных.

Выводы

В настоящем исследовании не было выявлено дополнительного отрицательного влияния СССУ на соматический и психический статус пациентов с сочетанием СССУ

и ХСН. Больные с СССУ не только проходили за 6 минут нагрузки большую дистанцию, но и демонстрировали меньшую реактивную тревогу и большую удовлетворенность своим качеством жизни.

Примитивизация механизмов психологической защиты у данной категории более пожилых пациентов, по-видимому, является следствием инволюционных изменений.

Связь результатов нагрузочной пробы с показателями качества жизни и механизмами психологической адаптации подтверждает большую значимость психических факторов для функционирования у высокотрвожных, менее алекситимичных, эффективно адаптирующихся, но соматически более тяжелых больных группы сравнения.

Вместе с тем, зарегистрированные у пациентов с СССУ и ХСН тревожность, неспособность дифференцировать возникающие жалобы, не всегда адекватные поведенческие реакции могут рассматриваться в качестве основных мишеней дополнительного специализированного вмешательства психотерапевтов и психологов, направленного на индивидуализацию и увеличение эффективности проводимого лечения.

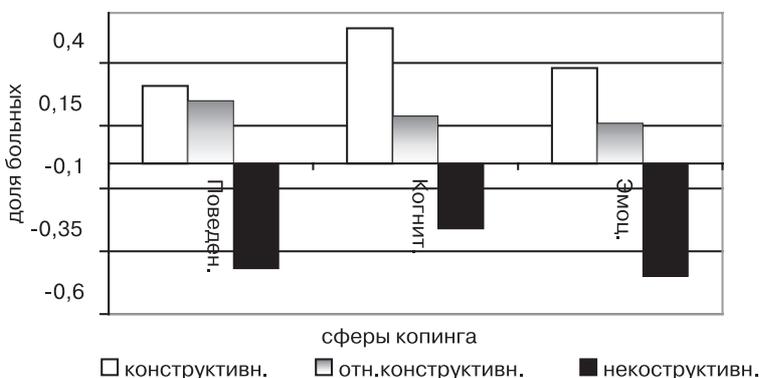


Рис. 2. Колинг-механизмы больных группы сравнения.

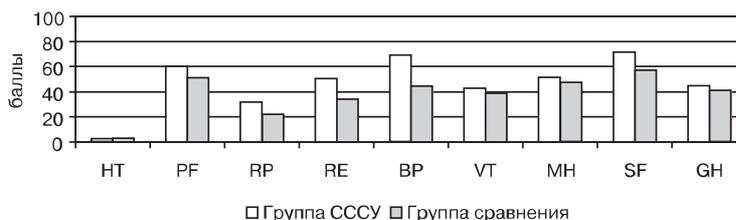


Рис. 3. Качество жизни больных (методика SF-36)

Литература

1. Андреева Г.Ф., Оганов Р.Г. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив.-2002.-Т.74.-N 1.-С.8-16.
2. Ахмеджанов Э.Р. Психологические тесты.- «Лист», М.-1996.-320с.
3. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. и соавт. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. Пособие для врачей и психологов. С.-Пб.,1999, 49с.
4. Гарганеева Н.П., Тетенов Ф.Ф. Психосоматическая ориентация в общей врачебной практике // Клиническая медицина.-2001.-Т.79.-N8.-С.60-63.
5. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В. и соавт. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения // Сердечная недостаточность.-2000.-Т.1.-N2.-С.74-80.
6. Грекова Т.И., Провоторов В.М., Кравченко А.Я. и соавт. Алекситимия в структуре личности больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина.-1997.-Т.75.-N 11.- С.32-33.
7. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. СПб.: «Гиппократ».-1995.-448с.
8. Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Недошивин А.О. Механизмы психической адаптации больных в ситуации соматогенной витальной угрозы // Обозрение психиатрии и мед. психологии им В.М. Бехтерева.-2002.- N 2.-С.4-7.
9. Полубоярова Н.М., Алексеева Л.А., Преображенский Д.В. и соавт. Этиология хронической сердечной недостаточности и причины смерти больных старших возрастных групп // Журнал Сердечная недостаточность.-2002.-Т.3.-N 2912).-С.74-75.
10. Hsueh C.W., Lee W.L., Chen Y.T., Ting C.T. The incidence of coronary artery disease in patients with symptomatic bradyarrhythmias // Jpn. Heart. J.-2001.-V.42.-N4.-P.417-423.
11. McBurney H. Cardiac rehabilitation // Physiotherapy for respiratory and cardiac problems / Ed. by Pryor J.A., Webber B.A. Second edition. Churchill Livingstone.1998.-P.387-411.

Abstract

Sick sinus syndrome (SSS) and chronic heart failure (CHF) are combined quite often, that explains the need for complex study of their effects on adaptation status in such patients. To assess quality of life (QoL) and psychological status in patients with SSS and ischemic CHF. Six-minute walking test was performed; depression, anxiety, alexithymia levels, QoL, coping mechanisms and lifestyle index were assessed in 75 patients with coronary heart disease (CHD), associated with NYHA class I-II CHF, with or without SSS. In CHF patients, no additional adverse effects of SSS on somatic, psychological status and QoL were observed.

Keywords: sick sinus syndrome, chronic heart failure, psychological status, quality of life, mechanisms of adaptation.

Поступила 12/10-2005

ИЗУЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Третьяков А.Ю.

Белгородский государственный университет

Резюме

Изучены особенности течения артериальной гипертензии при шизофрении с использованием клинических и патологоанатомических данных. Показано, что в группах пациентов, больных шизофренией, гипертензия диагностируется гораздо реже, чем в общетерапевтической группе, и для начальной артериальной гипертензии характерно умеренное развитие, независимо от режима психотропной терапии. При психозах преобладает вторая и третья степень артериальной гипертензии, которая ассоциируется с патологией почек или атеросклерозом. Тяжелое течение шизофрении и значительный дефект личности связаны с небольшой интенсивностью начальных форм соматической патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, шизофрения, психоз, патология почек, атеросклероз.

Одним из способов решения теоретических и прикладных задач, связанных с проблемой артериальной гипертензии (АГ), является популяционное моделирование. Изучение заболевания в контексте с его антропогенной природой есть, в первую очередь, оценка центральных механизмов регуляции и участия высшей нервной деятельности в формировании гипертензии. Лучше разобраться в связи нозологии с категорией психического статуса человека позволяет анализ специфики болезни при шизофрении. Психозу свойственны искажение мотивационной иерархии и дефект личности, что делает его удобной моделью в познании тех терапевтических заболеваний, где психосоматические механизмы реализуются более всего [2]. Цель настоящей работы состоит в изучении особенностей распространения и течения АГ у больных шизофренией, выяснении степени влияния на соматическую болезнь активной тактики психотропной терапии, а также в определении сопряженности заболевания с тяжестью психиатрической патологии.

Материалы и методы

Группа больных шизофренией, страдающих АГ, состояла из 102 человек (37 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 32 до 73 лет (средний возраст — $55,7 \pm 10,3$ лет), из них 43 испытуемых находились на амбулаторном и 59 — на стационарном лечении (5 пациентов в психиатрическом интернате, остальные — в психиатрической больнице). Контрольная группа (99 психически здоровых лиц с АГ) сформирована методом случайного подбора из среды больных поликлиники и соматического стационара (исключая кардиологический, нефрологический и эндокринологический). В программу обследования входило ультразвуковое исследование сердца (в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях с использованием рекомендаций Американского эхокардиографичес-

кого общества [10]) с определением общепринятых морфометрических показателей: толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд), толщины межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), конечного систолического и диастолического размера ЛЖ (КСР, КДР). Вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле R. Devereux et al. (значения менее 216 г считались нормальными) и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{\text{ММЛЖ}}{\text{ППТ}} \text{ (г/м}^2\text{)},$$

где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по методу Dubois, с использованием калькулятора поверхности тела. Из параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, регистрировали максимальную скорость потока E раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_e), максимальную скорость потока A предсердного диастолического наполнения ЛЖ (V_a), отношение скоростей пиков E и A (V_e/V_a) и DTe — время замедления потока E . Всем больным осуществлялось ультразвуковое исследование аорты и магистральных артерий.

Дополнительно проведен анализ патологоанатомических данных у лиц, страдавших АГ, умерших в психиатрическом (31 человек) и соматическом (40 человек) стационаре.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ STATISTICA 5,0 и Биостатистика для Windows (по книге S. Glantz).

Результаты

При анализе частоты встречаемости АГ в когорте больных шизофренией (595 человек) и в соматической группе (335 обследованных) показано, что у первых болезнь распространена значительно меньше ($p < 0,001$) и составляет 17,1% (102 человека).

Сравнительный анализ внутри психиатрической когорты позволил установить, что среди пациентов психиатрического интерната, где находятся лица со значительным дефектом личности и финальными стадиями болезни, АГ встречается еще реже ($p=0,004$).

Ассоциированными патологическими состояниями АГ при шизофрении являлись ишемический инсульт (один человек), транзиторные церебральные ишемии (4 пациента), три случая ретинопатии III степени и один – сахарного диабета II типа. У 2-х испытуемых (2,0%) АГ сопутствовало ожирение (индекс массы тела – 31,5 и 32,4) андрогенного типа. Курящих в психиатрической выборке было 48 человек (47,1%). Повышение уровня общего холестерина плазмы и ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ диагностированы у 6 (5,9%) и 36 (35,3%) пациентов с психозом.

Важным условием правильности суждений о присутствии АГ у больных шизофренией является, во-первых, адекватная оценка гипотензивного эффекта терапии психотропными средствами, в первую очередь, нейролептиками (особенно группы фенотиазинов) при их целенаправленном противорецидивном использовании. И, во-вторых, исключение известных влияний на значения АД вегетативного компонента позитивных психопатологических синдромов (депрессивного, галлюцинаторно-бредового и т.д.) в их кульминационную фазу, как и кратковременного повышения давления, связанного с процедурой госпитализации в психиатрическую больницу (для многих пациентов являющейся психотравмирующей ситуацией).

При поступлении в стационар во время развернутой психотической реакции у многих больных (приблизительно у 40%) регистрировалось повышение АД. Поэтому, заключение об АГ выносилось только, если гипертензия сохранялась и после выхода из острой фазы психоза или удерживалась дольше 7 дней нахождения в больнице (количество таких случаев уменьшилось, примерно, в 2,5 раза).

Дополнительно свидетельствовали о соматической патологии ультразвуковые и электрокардиографические признаки гипертрофии ЛЖ, а также объективные анамнестические данные, получаемые на основе анализа имеющихся медицинских документов (когда такая возможность представлялась).

В целом, гипертензия, связанная с кратковременной вегетативной реакцией, лишь на время вносит затруднение в диагностику истинного заболевания. Существенно сложнее бывает выявить АГ, когда ложноотрицательный результат и нормальные цифры АД обусловлены комплексной противорецидивной нейролептической терапией. Для того, чтобы определить степень участия данного фактора у пси-

хических больных, а, значит, правильно интерпретировать все последующие результаты, было выбрано два тактических приема.

Первый состоял, с одной стороны, в анализе встречаемости АГ, средних значений АД у той части больных шизофренией (32 человека), где в лечении за последние 4-8 недель использовались психофармакологические препараты (в том числе, нейролептики), для которых в терапевтической дозе нетипично вазоактивное действие. К ним относятся трифлуоперазин (трифтазин), тиопроперазин (мажептил), тиоридазин (сонапакс), френолон, антидепрессанты (амитриптилин), транквилизаторы [1]. Однако, факт не абсолютной безучастности перечисленных средств в отношении АД [7] определил далее проведение анализа преимущественно среди лиц, где 4 недели психотропные лекарства полностью не применялись (106 человек). Большинство данных клинических случаев – это пациенты со значительным дефектом личности и длительным, многолетним, анамнезом шизофрении.

Общее число всех больных составило 138, из которых только 22 – с АГ; среди остальных (457 человек с активной тактикой лечения психоза) гипертоническая болезнь диагностирована у 80, что свидетельствует о примерно равном распределении соматического процесса ($p=0,803$). Цифры САД и ДАД в выборках с редуцированным и полным режимом использования психотропных средств соответственно составили – $158,2 \pm 10,7$ и $90,9 \pm 6,8$ мм рт.ст.; $154,6 \pm 14,9$ и $86,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. Следовательно, АД у больных, обходящихся без психотропных средств или вазоактивных нейролептиков, было лишь немного выше ($p > 0,05$).

Второй подход заключался в проведении сравнительного изучения распространенности соматической патологии у стационарных и амбулаторных больных. Последних отличают меньшие дозы и не всегда регулярный прием психотропных средств. В нашей работе из всей психиатрической когорты 216 человек были пациентами диспансера, 379 – стационара, а диагностика АГ в каждой из выборок составила, соответственно, 45 и 57 случаев ($p=0,127$). Значения САД и ДАД у амбулаторных ($157,9 \pm 11,4$ мм рт.ст. и $89,6 \pm 8,2$ мм рт.ст.) и стационарных ($155,1 \pm 15,6$ мм рт.ст. и $87,8 \pm 9,5$ мм рт.ст.) больных с АГ также совпали.

Оба предложенных подхода дают право говорить об отсутствии существенного препятствия, которое создавала бы психофармакологическая терапия на факт диагностики АГ при шизофрении. Другое дело – правильная оценка степени выраженности гипертензии у конкретного больного. Для этого каждый пациент, по решению психиатра, в один из благоприятных периодов течения психоза на короткий срок

Таблица 1

Степень тяжести и риск АГ в выборках больных шизофренией и соматической группе

Степень и риск АГ	Психиатрические больные (n = 102)			Соматическая группа (n = 99)	p2
	Амбулаторное лечение шизофрении (n = 38)	Стационарное лечение шизофрении (n = 64)	p1		
1-я степень, n	24	43	0,979	32	0,008
2-я степень, n	11	18	0,880	53	0,026
3-я степень, n	3	3	0,847	14	0,125
Риск 1, n	4	2	0,315	–	0,049
Риск 2, n	17	18	0,328	10	0,002
Риск 3, n	20	34	0,883	81	0,068
Риск 4, n	–	7	0,112	8	0,970

Примечание: p1 – достоверность различий внутри выборок; p2 – достоверность различий между выборками.

полностью освобождался от приема психотропных средств. Регистрируемые к 3-5 дню такого перерыва цифры АД принимались за основные. Структура АГ в 2-х выборках представлена в табл. 1.

Отдельно изучены случаи 1-й степени АГ (при параноидной форме шизофрении) и проведено сравнение структурно-функциональных показателей ЛЖ у лиц с указанными вариантами лечения психоза. Первую группу составили пациенты, не получавшие в последние 4 недели психотропные средства, а также использующие нейролептики лишенные гипотензивных свойств, 2-ю – больные с обычной практикой терапии вазоактивными нейролептиками.

Как известно, с возрастом релаксационная способность миокарда снижается, что отражается на фазово-временной структуре трансмитрального диастолического потока [5, 9]. В этой связи для исследования были отобраны пациенты только старше 55

лет. Сравнение проводилось с сопоставимой по возрасту и полу выборкой терапевтического стационара (3-я группа).

Представленные данные свидетельствуют, что между группами больных шизофренией, помимо отсутствия различий АД, не прослеживалось достоверных сдвигов основных морфометрических показателей ЛЖ (табл. 2). Также не отличались значения V_e , V_a , V_e/V_a . Что касается соматической группы, то здесь нарушения гемодинамических параметров существенно превосходили те цифры, которые отмечены в когорте больных эндогенным психозом. Значимость увеличения ДАД и структурных характеристик ЛЖ в данной выборке распространялась на оба типа лечения шизофрении. Показатели ММЛЖ, ТМЖПд, ТЗСЛЖд и КДР в терапевтической и психиатрической когортах в среднем различались, соответственно, на 11,3%, 6,9%, 6,8% и 2,5%. В то же время, подобная разница не прослежена для показателя

Таблица 2

Степень АГ (1-я), структурно-функциональные характеристики ЛЖ у больных шизофренией с разными формами психотропной коррекции и в соматической группе

Показатели	Группа больных шизофренией с АГ			Соматическая группа (n = 18)
	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 26)	p	
САД, мм рт.ст.	143,6±5,0	141,6±3,7*	0,380	147,2±4,6
ДАД, мм рт.ст.	81,4±3,6*	82,0±4,1*	0,099	86,1±5,0
ТМЖПд, см	1,06±0,09*	1,08±0,09*	0,395	1,17±0,15
ТЗСЛЖд, см	1,02±0,04*	1,03±0,05*	0,241	1,10±0,06
ТМЖПС, см	1,2±0,10	1,23±0,09	0,340	1,21±0,1
ТЗСЛЖС, см	1,1±0,09	1,11±0,10	0,417	1,17±0,10
КДР, см	5,06±0,08*	5,08±0,09*	0,363	5,15±0,10
КСР, см	3,97±0,10	4,0±0,10	0,534	39,8±0,10
ММЛЖ, г	230,9±27,3*	238,8±27,5*	0,474	267,4±41,1
ИММ, г/м ²	128,9±11,9	136,2±12,4	0,330	135,8±19,1
V_e , см/с	68,8±2,4*	69,0±2,8*	0,841	64,3±3,2
V_a , см/с	65,8±3,1*	65,2±3,2*	0,907	68,8±1,7
V_e/V_a	1,05±0,07*	1,06±0,09*	0,891	0,94±0,07
DTe, мс	207,1±9,9	202,0±4,4*	0,045	209,4±8,7

Примечание: * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия при множественном сравнении с соматической группой по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Таблица 3

Два варианта течения АГ 2-й степени у больных шизофренией в сопоставлении с соответствующей группой соматического стационара

Показатели	Группа больных шизофренией с АГ			Группа больных АГ терапевтического стационара, (n = 53)
	1-я подгруппа, n = 18	2-я подгруппа, n = 11	p	
САД, мм рт.ст.	170,9±5,1	163,6±5,0	<0,001	163,4±4,8
ДАД, мм рт.ст.	100,3±5,5	82,7±4,7*	<0,001	91,4±4,0
ТМЖПД, см	1,13±0,08	1,06±0,08*	0,02	1,15±0,14
ТЗСЛЖД, см	1,12±0,07	1,03±0,1	0,009	1,05±0,13
ТМЖПС, см	1,25±0,10	1,21±0,10	0,408	1,20±0,11
ТЗСЛЖС, см	1,12±0,10	1,13±0,10	0,331	1,12±0,11
КДР, см	5,2±0,10	5,06±0,13*	0,04	5,2±0,13
КСР, см	4,00±0,11	3,99±0,10	0,589	3,97±0,10
ММЛЖ, г	271,8±34,4	226,8±37,4*	0,003	255,3±39,6
ИММ, г/м ²	148,1±19,1	129,8±19,2	0,019	137,3±19,4
Ve, см/с	55,8±2,5	66,2±3,2*	0,001	56,3±2,5
Va, см/с	82,2±2,2	62,6±2,3*	<0,001	81,8±1,6
Ve/Va	0,68±0,05	1,06±0,09*	<0,001	0,69±0,04
DTe, мс	231,1±7,6	211,8±8,7*	<0,001	229,3±8,8

Примечание: * – статистически значимые (p<0,05) различия при множественном сравнении с соматической группой по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони.

ИММ, величину которого определяют не только значения ММЛЖ, но и площадь поверхности тела, слагающаяся из критериев роста и веса испытуемого (они находятся в обратной зависимости от ИММ). В нашем изучении у психических больных часто фиксировался дефицит веса, следовательно, при достоверно меньших значениях ММЛЖ, фактор гипотрофии, по всей видимости, был решающим в приближении уровня показателя ИММ к параметрам соматической группы. Эти же условия, вероятно, имели непосредственное отношение к такому сочетанию значений КДР, ТМЖП и ТЗСЛЖ, что главные типы гипертрофии ЛЖ не совсем соответствовали общепопуляционным данным при таких значениях АД [8].

Так, среди вариантов вновь сформированной геометрии ЛЖ, преобладали концентрическая форма (у 17 человек) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (в 8 случаях). Важно добавить, что медикаментозную коррекцию АГ практиковали 11 человек 3-й группы, 6 из них лечились регулярно. При этом среди больных шизофренией не было ни одного пациента, где бы осуществлялась целенаправленная гипотензивная терапия.

В дальнейшем дифференцирование оставшейся психиатрической когорты по типам лечения психотропными препаратами не проводилось. Картина АГ 2-й степени у больных шизофренией менялась. Среди них имело место внутригрупповое распределение (p<0,05). В 1-й, большей подгруппе (18 человек), обозначенной как «систолю-диастолический» тип болезни, САД превышало 170 мм рт.ст. вкуче с увеличением значений ДАД выше 100 мм рт.ст.; во 2-й

группе (11 человек), названной «умеренно-систолическим» вариантом, САД и ДАД в среднем соответствовали 163,6 мм рт.ст. и 82,7 мм рт.ст. (табл. 3). Как следствие такой разности, в первом случае ТМЖПД, ТЗСЛЖД, КДР достоверно превышали аналогичные показатели в подгруппе с более легким течением болезни, соответственно, на 6,2%, 8,0% и 2,7%, а ММЛЖ и ИММ – на 16,6% и 12,4% (p<0,05). При сопоставлении с группой психически здоровых испытуемых с той же степенью АГ, отмечено, что АД, морфометрические показатели и диастолическая способность ЛЖ не отличались от значений когорты с «систолю-диастолическим» типом гипертонии при шизофрении (1-я подгруппа). Однако, во 2-й подгруппе больных с психозом показатели ТМЖПД, КДР, ММЛЖ менялись меньше, как и релаксационная способность ЛЖ, существенно отличаясь от указанных характеристик терапевтического контингента (разница средних для Ve, Va и DTe составила 9,9 см/с, 19,2см/с и 17,5 мс, p<0,05).

Главными формами гипертрофии ЛЖ здесь были эксцентрический вариант (9 случаев) и концентрическое ремоделирование (2 случая), тогда как в 1-й подгруппе соотношение эксцентрического, концентрического типов и концентрического ремоделирования приближалось к показателям у соматических больных. Перечисленные формы гипертрофии встречались, соответственно, у 9, 6 и 3 человек.

Течение АГ 3-й степени, значения структурно-функциональных характеристик (и варианты ремоделирования ЛЖ) между психиатрической и терапевтической выборками не имели существенных различий.

Обсуждение

Первое, что характерно для соматической патологии у больных шизофренией — преобладание, в сравнении с терапевтической группой, лиц с 1-й ($p=0,008$) и 2-й степенью гипертензии ($p<0,03$), 1-й — 2-й категорией риска ($p<0,05$). Причем, объяснить данную особенность, апеллируя только к факту использования нейролептиков при психозе, не удается: средние значения АД у больных с АГ, получающих и не получающих вазоактивные нейролептики, примерно одинаковы. Также существенно не различаются цифры САД и ДАД при АГ в группах, где больные принимают психотропные средства постоянно или эпизодически ($p>0,05$).

Совпадение величин АД в ситуации различных режимов психотропной терапии согласуется с результатами исследований других авторов [1, 7]. Дело в том, что в фармакологическом эффекте перечисленных средств, в первую очередь нейролептиков, необходимо различать два вида ответных реакций: кратковременные и долгосрочные. Первые связаны с практикой однократного или непродолжительного использования препаратов. К ним, в частности, относится неодинаковое по силе для каждого из нейролептиков адренолитическое действие, определяющее снижение давления и тахикардию. Однако в дальнейшем, при продолжении лечения, АД возвращается к первоначальному уровню, даже если суточная доза некоторых из них остается максимально высокой. Среди причин такого явления называются отсроченные эффекты психотропных средств, связанные, например у аминазина, с уменьшением почечного кровотока и последующей задержкой натрия и воды в организме [7].

При сопоставлении показателей терапевтической выборки можно констатировать, что психозу свойственно (в нашем случае параноидной форме) доброкачественное течение 1-й степени АГ с меньшей выраженностью САД и ДАД, незначительной структурно-функциональной трансформацией ЛЖ на фоне естественной (нелекарственной) эволюции АГ, когда целенаправленная гипотензивная коррекция исключалась. Однако, в случае 2-й степени АГ, подобное правило распространялось лишь на меньшую часть больных шизофренией, а у большинства проявления соматического заболевания были подобны тем, что фиксировались среди психически здоровых гипертоников.

Для ответа на вопрос, с чем могут быть связаны данные различия, проведен анализ, с одной стороны, сроков дебюта каждой из нозологий, с другой — особенностей течения психоза в случае конкретного варианта тяжести АГ. Обращал на себя внимание тот факт, что 1-ю подгруппу («систолю-диастолическая» форма 2-й степени гипертензии) составля-

ли психические больные старше 50 лет (средний возраст — $58,4\pm 5,7$ лет) с началом АГ преимущественно на фоне уже имеющейся шизофрении, в то время как течение психического заболевания не имело какой-либо закономерности.

Во 2-й подгруппе («умеренно-систолический» тип гипертензии), у 9 из 11 пациентов, у которых удалось провести объективную ретроспективную оценку на основе медицинской документации, примерно такое же повышение АД регистрировалось и до появления психоза. Общей характеристикой шизофрении здесь было сравнительно доброкачественное ее течение. Свидетельствовали о том продолжительные эпизоды ремиссии с возможностью ограничиваться амбулаторными видами лечения, отсутствие грубых дефектов личности, незначительно лимитированная социальная жизнь пациента. В качестве дополнения сюда же можно отнести и критерий относительно короткого анамнеза шизофрении. Так, только у одного человека длительность психоза превышала 3-х летний срок.

Из данных амбулаторных карт 46 пациентов с 1-й степенью АГ (всего таких испытуемых было 67) выяснено, что болезнь здесь присутствовала еще до начала шизофрении. При этом заболевание у 31 (67,4%) из них имело все черты более интенсивного течения с наличием 2-й (26 человек) и 3-й (5 больных) степени повышения АД, неустойчивости гипертонии и частыми эпизодами кризовых атак (11 человек), необходимости регулярного гипотензивного лечения (18 случаев), ЭКГ-признаками гипертрофии ЛЖ. Еще у 4-х больных документированы цереброваскулярные осложнения АГ. Таким образом, с развитием психоза присутствующая до этого агрессивная эволюция АГ трансформировалась в благоприятный вариант, о чем дополнительно свидетельствует отсутствие систематической практики гипотензивной терапии.

Все по иному в отношении шизофрении. У перечисленных больных с 1-й степенью АГ (в том числе, у большинства из тех, у которых не удалось получить объективных сведений о соматических заболеваниях, имевшихся у них до психической патологии) психоз имел не только давнюю историю (анамнез у 43 пациентов превышал 12 лет, у остальных 24 — 9 лет), но протекал с частыми обострениями и формировал значительный дефект личности. Для 37 человек дефект личности достигал уровня регресса, что определяло социальную дезадаптацию больных и необходимость (для 5 пациентов) последующего, после психиатрического стационара, пребывания в психиатрическом интернате.

Говоря об АГ, следует отметить важную особенность у испытуемых с отсроченным от начала шизофрении дебютом болезни, заключающуюся в час-

том присутствии симптомов поражения аорты и магистральных артерий. Систолический шум над аортой, уплотнение или кальциноз ее стенки, визуализация атеросклеротической бляшки в устьях и зонах артериальных бифуркаций обнаружены у 15 человек 1-й подгруппы со 2-й степенью и у 4 – с 3-й степенью АГ. Ранее было сказано, что возраст больных превышал 50 лет, тем не менее, высказаться категорично только за атеросклеротическую природу роста АД и формирования патологии сразу нельзя. Как известно, данные изменения могут быть не только причиной, но и следствием самой гипертензии [4].

В индивидуальном порядке (особенно при невозможности точно установить время появления АГ и сосудистых изменений) окончательно разобраться в том, а значит, верно интерпретировать причину болезни, трудно. Однако, используя когортный анализ при допущении равных условий тяжести, длительности болезни и возраста логично предположить, что в той из групп, где именно атеросклероз является фактором гипертензии, там соответствующих случаев изменений артерий должно быть больше. И, наоборот, необязательность сосудистых поражений в ситуации первичной АГ будет сочетаться с меньшим числом таких больных в популяции.

Подобное сравнение с сопоставимой по указанным критериям терапевтической группой позволило показать существенно меньшее распространение атеросклеротических изменений аорты и ее ветвей среди психически здоровых пациентов ($p=0,012$). Но статистическая достоверность еще не есть безусловность правила, тем более, что здесь существует несколько противоречий. Во-первых, сравнительно молодой возраст данной категории больных, когда только 6 из 24 испытуемых были старше 65 лет. Во-вторых, не совсем типичная для сенильной формы АГ конкордантная динамика систолического и диастолического АД (табл. 3). И, наконец, отсутствовала статистически значимая разница диагностики атеросклеротических изменений в магистральных сосудах по результатам патологоанатомических исследований между психиатрической и терапевтической группой.

На следующем этапе работы выполнена ретроспективная оценка результатов патологоанатомической экспертизы в выборке больных, где при жизни диагностировалась 2-я или 3-я степень АГ. Оказалось, что у 25 человек, страдавших шизофренией (всего их было 31), обнаружены те морфологические изменения, которые могут быть тесно связаны с симптоматическими формами гипертензии (соответствующих находок в группе умерших в терапевтическом стационаре, исключая данные кардиологического, нефрологического и эндокринологического отделений, только 7 ($p=0,002$). Так, в 5 случаях

выявлено поражение почек в результате вторичного амилоидоза, развившегося на фоне туберкулеза легких, в 3-х – опухоль почечной паренхимы (две аденокарциномы и ангиосаркома). Два заключения свидетельствовали о нефролитиазе в сочетании с пиелонефритом, столько же – о диффузном (мембранозном и мезангиально-пролиферативном) гломерулонефрите и одно – об атеросклеротическом стенозе правой почечной артерии. Самой частой патологией при шизофрении, по данным экспертизы, являлся двухсторонний пиелонефрит, зарегистрированный в 12 случаях (исключая тех, что сочетались с нефролитиазом).

Нетрудно заметить характерную связь, какую имеют с АГ 2-3 степени при психозе нераспознанные ранее, первичные или вторичные заболевания почек. Поэтому диагностический поиск данных нозологических форм был продолжен и в клинической группе гипертоников с шизофренией. Оказалось, что у 2-х человек со 2-й степенью АГ (один из подгруппы с «умеренно-систолической» гипертензией) при ультразвуковом исследовании выявлена мочекаменная болезнь, трое в течение длительного времени страдали туберкулезом легких, один – сахарным диабетом II типа, у одного больного с 3-й степенью гипертензии диагностирован поликистоз почек. Еще у 6 пациентов (4 – со 2-й и 2 – с 3-й степенью АГ) выявлена гипоиозостенурия, в 2-х случаях сочетающаяся с увеличением креатинина в крови выше 140 мкмоль/л. Таким образом, более трети испытуемых со 2-й (преимущественно «систолю-диастолической» формой) или 3-й степенью АГ имели те или иные признаки, свойственные пиелонефриту или метаболической нефропатии. Для сравнения: среди контингента терапевтических больных подобные состояния встречались лишь у 9 человек ($p<0,05$): 7 – с нефролитиазом, в том числе, при подагре, 2 – с врожденной аномалией строения почек.

В ближайшие 6-11 месяцев острый инфаркт миокарда и язвенное кровотечение явились причинами смерти 2-х больных из психиатрической когорты (ранее у них фиксировалась 1-я степень гипертензии). Общим для умерших было девиантное поведение при жизни в форме злоупотребления алкоголем, когда вторым психиатрическим диагнозом выступал хронический алкоголизм, а гистологическая картина в почках, по результатам патологоанатомической экспертизы, соответствовала диффузному мезангиально-пролиферативному гломерулонефриту с интенсивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция и склерозом стромы. Такие изменения считаются наиболее частыми проявлениями алкогольного поражения этих органов [6].

Следует добавить, что хронический алкоголизм,

так же, как и курение, широко представлен среди психических больных. В нашем исследовании он констатирован у 19 человек (18,6%) при этом у 11 болезнь квалифицировалась 2 и 3 стадией с частыми алкогольными эксцессами и транзиторным мочевым синдромом в первые дни пребывания в стационаре.

Резюмируя вышеприведенные данные, можно констатировать, что механизмы симптоматических (атеросклеротических или нефрогенных) форм АГ максимально реализуются, когда заболевание развивается на фоне уже имеющейся шизофрении.

Далее необходимо решить, в какой мере соматическая болезнь зависит от болезни психической, а перед тем напомнить сказанное ранее: среди лиц с финальными стадиями психоза (пациенты психиатрического интерната) АГ встречается значительно реже, чем у лиц с более сохранной психикой. Установить тип связи между двумя заболеваниями позволяет соотнесение ведущих характеристик тяжести каждой из нозологий. О злокачественности шизофрении традиционно свидетельствуют два критерия — показатель качества достигаемой ремиссии и степень дефекта личности больного.

Сопоставление величины среднего АД осуществлено с показателем качества формирующейся ремиссии при психозе. Последнее оценивалось по классификации ремиссий М.Я. Серейского, где каждая из градаций (А, В, С, D и ноль-ремиссия) получала свой ранг, выраженный в баллах. Чтобы исключить влияние фактора неоднородности шизофрении, в анализ включена только параноидная форма. Так, ремиссия А предполагает полный выход из данного состояния, ей присваивается самый низкий балл [1]. Наоборот, достижению только внутрибольничной ремиссии (тип D) или отсутствию выхода из психоза (ремиссия ноль) присваивается 4 и 5 баллов. В тех случаях, когда расстройства психики носили не четко определенный характер, типа А-В, В-С, С-D, D-0, они квалифицировались соответ-

ственно, как 1,5; 2,5; 3,5 и 4,5 балла. Предложенный способ позволил установить значимую корреляционную связь между показателями в той группе больных, где соматическое заболевание дебютировало первым и относилось к категории первичной АГ: $r = -0,69$, $p < 0,05$. В противоположной ситуации, у пациентов с преимущественным началом шизофрении и сопутствующим атеросклерозом или заболеванием почек, аналогичной зависимости не выявлено.

Таким образом, клинические данные свидетельствуют, что АГ при шизофрении встречается реже, чем в общетерапевтической выборке и характеризуется умеренным повышением АД совместно с незначительной структурно-функциональной трансформацией ЛЖ вне зависимости от режима психотропной терапии. Гипертензия 2-3-й степени часто ассоциируется с атеросклерозом или патологией почек (первичной и вторичной).

Выводы

1. АГ при шизофрении характеризуется доброкачественной трансформацией, о чем свидетельствует преобладание среди психических больных лиц с 1-й степенью гипертензии и незначительной структурно-функциональной перестройкой ЛЖ (на фоне не всегда адекватной гипотензивной терапии), а также меньшее распространение заболевания, чем в общей соматической группе.

2. Агрессивная эволюция АГ у больных шизофренией ассоциирована с патологией почек или атеросклерозом магистральных артерий.

3. Тяжелое течение психоза и значительный дефект личности сочетаются с малой интенсивностью первичной АГ, а фактор психотропной терапии для последней не является определяющим — иначе говоря, первичная АГ, трактуемая в связи со свойствами высшей нервной деятельности, есть прерогатива сравнительно сохранной психики человека.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина; 1988.
2. Бройтигам В. П., Кристиан М. Рад. Психосоматическая медицина: пер. с англ. М.: ГЭОТАР медицина, 1999.
3. Добжанский Т. Вопросы внутренней патологии у психических больных: Пер. с пол. М.: Медицина; 1973.
4. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб: Фолиант; 2002.
5. Митьков В. В. Руководство по ультразвуковой диагностике т.5. М.: Видар, 1999.
6. Николаев А.Ю. Поражение почек при алкоголизме. В кн.: Нефрология / Под ред. М.Е.Тареевой. М.: Медицина, 1995.- с.281-298.
7. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 1988.
8. Шляхто Е. В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце. — 2004. — № 5. — С. 18-26.
9. Abergel E., Tase M., Bohlader C. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy?// Am. J. Card. 1995; 75: 489-503.
10. Sahn D., De Maria A., Kisslo J. et al. The committee on M-mode standartization of the American Society of Echocardiography Recommendations regarding quantization in M-mode echocardiography: result of a serve of echocardiography measurements// Circulation 1978; 58: 1072-1083.

Abstract

Arterial hypertension (AH) features in schizophrenia were studied by clinical and pathoanatomical methods. In schizophrenic patients, AH was diagnosed later than in internal disease patients; early stages of AH were characterized by moderate progression, regardless of psychotropic therapy regimen. In psychoses, Stage II-III AH was prevalent, being associated with kidney disease and atherosclerosis. Severe schizophrenia and personality defects were linked to moderate severity of initial somatic pathology.

Keywords: Arterial hypertension, schizophrenia, psychosis, kidney pathology, atherosclerosis.

Поступила 19/07-2005

**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.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН ПРИ ВЕГЕТАТИВНО-ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Мкртчян В.Р.

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

Резюме

Работа была предпринята с целью установить изменения уровня эстрадиола, прогестерона, тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного гормонов, пролактина, трийодтиронина и тироксина при вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии (ВДМ) различного генеза.

Уровень гормонов изучался у 52 больных вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофией при патологическом климаксе в менопаузе: у 45 женщин с фибриомой матки, у 36 – на фоне предменструального синдрома и у 42 – на фоне посткастрационного синдрома.

Средний уровень эстрадиола при ВДМ различного генеза приближается к нижней границе нормы. Частота отклонений от нормы в содержании эстрадиола при патологическом климаксе, миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах встречается более чем в 50 % случаев в подавляющем большинстве в сторону снижения. Высокий процент больных с нормальным содержанием эстрадиола во всех четырех группах указывает на то, что уровень данного гормона хотя и играет важную роль в генезе ВДМ, но не является единственным фактором ее становления.

Содержание прогестерона и тестостерона у женщин с ВДМ, скорее всего, не играет существенной роли в ее возникновении.

При миоме матки и, в меньшей степени, при предменструальном синдроме наблюдаются случаи более частого повышения ЛГ.

При предменструальном синдроме и, особенно, при миоме матки у больных ВДМ отмечается частое повышение уровня ФСГ. Однако, насколько это значимо в становлении ВДМ при данных патологиях, остается неясным.

Средний уровень пролактина у больных ВДМ с миомой матки превышал диапазон нормативных показателей и был достоверно выше, чем при других исследованных причинах ВДМ.

Содержание гормонов щитовидной железы во всех группах не выходило за пределы нормы и не могло играть существенной роли в становлении ВДМ.

Ключевые слова: вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия, патогенез различной этиологии, гормональный профиль, женщины.

Одним из широко распространенных некоронарогенных заболеваний сегодня является вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия (ВДМ) [4, 8]. Известно, что заболевают и теряют трудоспособность при этом лица среднего возраста, достигшие периода профессиональной зрелости, которые могли бы еще долго и плодотворно трудиться. Поэтому данная проблема является не только медицинской, но и социальной, и экономической.

Особенностью ВДМ является то, что этот клинический синдром проявляется на фоне различных заболеваний: патологического климакса, фибриомы матки, предменструального, посткастрационного синдромов и дисфункции яичников, не связанной с возрастной перестройкой, что говорит об имеющейся общности патогенетических механизмов, приводящих к синдрому ВДМ [2, 6]. Однако причины возникновения миокардиодистрофии при столь различных заболеваниях до сегодняшнего дня не определены и, соответственно, нет обоснованных вариантов каузальной терапии.

В литературе имеется множество указаний на причастность половых и гипофизарных гормонов к формированию ВДМ и на чувствительность миокарда к действию катехоламинов [1, 3, 5]. Однако четких представлений о том, какие же конкретные сдвиги в уровне гормонов или их взаимодействии ведут к формированию ВДМ, нет.

Целью работы явилось изучение изменений в гормональном профиле, обуславливающих возникновение ВДМ на фоне различных заболеваний.

Материал и методы

В исследование было включено 175 женщин с диагнозом ВДМ различного генеза, средний возраст – 50 лет. Первую группу составили 52 женщины в возрасте от 34 до 65 лет, средний возраст – 52 года, с диагнозом патологический климакс в менопаузе с явлениями ВДМ. Во вторую группу вошли 45 больных миомой матки в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст – 48,3 года, с ВДМ. В третью группу было включено 36 женщин с предменструальным синдромом с приз-

Средний уровень гормонов в сыворотке крови у больных ВДМ различного генеза (M±m)

Группа	Климакс патологический		Миома матки		Предменструальный синдром		Посткастрационный синдром		Достоверность различий по Стьюденту для выборок произвольного объема							
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	p1,2	p1,3	p1,4	p2,3	p2,4	p3,4		
Гормон	45	45,3±15,43 σ = 103,5	39	187,4±43,74 σ = 273,1	32	175,0±36,83 σ = 208,3	42	20,1±2,39 y = 15,4	0,002	0,000	0,122	0,833	0,000	0,000		
Эстрадиол	37	2,14±0,992 σ = 6,078	36	6,39±1,580 σ = 9,477	24	12,60±4,836 σ = 23,690	30	1,48±0,175 σ = 0,957	0,028	0,013	0,514	0,162	0,006	0,013		
Прогестерон	40	0,63±0,072 σ = 0,455	36	0,68±0,065 σ = 0,389	24	0,73±0,081 σ = 0,398	33	0,74±0,084 σ = 0,484	0,623	0,359	0,331	0,594	0,574	0,973		
ЛГ	44	35,96±2,669 σ = 17,70	39	15,30±2,240 σ = 13,99	32	10,04±2,553 σ = 14,44	39	38,02±2,120 σ = 13,24	0,000	0,000	0,553	0,126	0,000	0,000		
ФСГ	44	66,12±4,535 σ = 30,08	39	25,92±4,290 σ = 26,79	32	17,48±4,815 σ = 27,24	42	84,23±4,384 σ = 28,41	0,000	0,000	0,005	0,194	0,000	0,000		
Пролактин	45	259,9±19,99 σ = 134,1	40	546,2±109,40 σ = 683,4	35	298,2±19,75 σ = 115,1	42	195,1±11,97 σ = 77,6	0,007	0,185	0,008	0,040	0,001	0,000		
ТТГ	45	2,36±0,271 σ = 1,818	40	2,29±0,155 σ = 0,969	32	2,27±0,299 σ = 1,690	42	1,64±0,127 σ = 1,068	0,825	0,831	0,021	0,926	0,002	0,037		
Т3	45	5,60±0,134 σ = 0,898	40	5,53±0,125 σ = 0,781	32	5,84±0,107 σ = 0,605	42	6,22±0,165 σ = 1,068	0,706	0,197	0,004	0,072	0,001	0,073		
Т4	45	13,85±0,542 σ = 3,635	40	13,34±0,292 σ = 1,825	35	14,42±0,515 σ = 3,004	42	15,46±0,583 σ = 3,778	0,431	0,460	0,046	0,064	0,002	0,196		

наками ВДМ в возрасте от 28 до 52 лет, средний возраст – 45,7 года. Четвертую группу больных с посткастрационным синдромом с явлениями ВДМ составили 42 женщины в возрасте от 47 до 70 лет, средний возраст – 52,8 года.

В исследование включали больных, находившихся на стационарном лечении в разных отделениях 3 корпуса ЦКБ МПС, часть больных проходила обследование и лечение в амбулаторных условиях на кафедре клинической фармакологии и терапии на базе 3 корпуса ЦКБ МПС, исследования гормонального профиля проводились в МСЧ №60 г. Москвы.

Постановка диагноза вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофии проводилась на основании данных клинической картины, анамнеза, электрофизиологических изменений по данным ЭКГ, холтеровского суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрии. Во время обследования больные не получали лекарственных средств. Большинству больных женщин никогда не проводилась заместительная гормональная терапия, лишь трое получали половые гормоны более чем за полгода до начала обследования. Гормональный профиль изучался по уровню эстрадиола, прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), лактотропного (ЛТГ), тиреотропного гормонов (ТТГ), а также уровням трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4).

Гормональный статус у исследуемых больных изучали путем определения уровня гормонов в сыворотке крови. Кровь брали из локтевой вены натощак. После центрифугирования сыворотку для исследования хранили в холодильнике в закрытых пробирках при температуре – 10-20° С. Определение проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате фирмы «Джонсон и Джонсон» системы VITROS Есі –автомат. В качестве нормы использовались нормативные показатели фирмы «Джонсон и Джонсон».

Анализ результатов исследования проводился с использованием современных методов вариационной статистики. Достоверность различия средних значений оценивалась критерием Стьюдента (t) или критерием Фишера (F). В тех случаях, когда целесообразно было сравнивать характер распределения индивидуальных данных, использовались непараметрические критерии: хи-квадрат (χ²) и точный метод Фишера (ТМФ). Все расчеты проводились по алгоритмам, предложенным С. Гланцем (1999).

Результаты и обсуждение

Средний уровень гормонов в сыворотке крови у больных ВДМ различного генеза представлен в таблице. Из приведенных данных видно, что средний уровень эстрадиола в группе с патологическим климаксом был достоверно ниже, чем у больных с миомой матки и предменструальным синдромом, и не отли-

чался от группы с посткастрационным синдромом. Уровень эстрадиола в группах с миомой матки и предменструальным синдромом статистически значимо не отличался, но был достоверно выше, чем в группе с посткастрационным синдромом. В группе с предменструальным синдромом содержание гормона было достоверно выше, чем при посткастрационном.

По нормативным данным, уровень эстрадиола в постменопаузе должен был составлять 19,7-141 пмоль/л. Как видно из приведенных в таблице данных, средний уровень эстрадиола при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме соответствовал норме, хотя и был на нижней ее границе при посткастрационном синдроме.

В группах с миомой матки и предменструальным синдромом нормативы в фолликулиновую фазу составляли 97,5-592 пмоль/л, лютеиновую фазу – 120-738 пмоль/л, а в преовуляторный пик – 685-1404 пмоль/л. Поэтому в качестве нормы для данных групп нами были приняты значения от 97,5 до 1404 пмоль/л. Из приведенных в таблице данных видно, что средний уровень эстрадиола в группе с миомой матки и предменструальным синдромом был в пределах нормы, хотя так же, как и в группе с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом, приближался к ее нижней границе.

Учитывая описанные различия в содержании эстрадиола между группами, нами был проанализирован уровень эстрадиола внутри каждой группы по сравнению с нормативными показателями.

Из 45 больных ВДМ с патологическим климаксом у 23 уровень эстрадиола был ниже нормы, у 3 – выше и лишь у 19 соответствовал нормативным показателям. В группе с миомой матки снижение уровня эстрадиола выявлено у 24 женщин, нормальный уровень – у 15; при предменструальном синдроме сниженное содержание этого гормона определялось у 16 больных, нормальное – также у 16. В группе ВДМ с посткастрационным синдромом из 42 случаев только в 12 содержание данного гормона было нормальным, а в 30 – сниженным. Как видно из приведенных данных, во всех группах достаточно часто встречалось отклонение от нормы в содержании эстрадиола в сторону снижения и лишь при патологическом климаксе отмечено редкое повышение содержания эстрадиола. Мы проанализировали частоту отклонений от нормы в содержании эстрадиола между группами. В группе ВДМ с патологическим климаксом она составила 57,8%, с миомой матки – 61,5%, с предменструальным синдромом – 50%, с посткастрационным синдромом – 71,4%. Встречаемость отклонений от нормы в содержании эстрадиола между группами с ВДМ различного генеза статистически значимо не отличалась ($\chi^2 = 0,016$, $p = 0,899$). Не было статистически значимых различий и по частоте отклонений от нормы в

содержании эстрадиола и между каждыми двумя группами.

Средний уровень прогестерона, приведенный в таблице, во всех четырех группах не выходил за пределы нормы. Нормативные показатели прогестерона в фолликулиновую фазу составляют 0,39-5,40 нмоль/л, преовуляторную – 1,23-18,7 нмоль/л, среднюю лютеиновую фазу – 19,1-76,2 нмоль/л, лютеиновую фазу – 35,5-137 нмоль/л. Как видно из приведенных в таблице данных, уровень прогестерона при ВДМ на фоне патологического климакса был достоверно ниже, чем при миоме матки и предменструальном синдроме, и не отличался от такового у больных с посткастрационным синдромом. Содержание прогестерона у больных ВДМ с миомой матки не отличалось от больных с предменструальным синдромом и было выше, чем у больных с посткастрационным синдромом. Соответственно, уровень данного гормона при предменструальном синдроме был достоверно выше, чем при посткастрационном.

Однако, учитывая сохранность менструального цикла у больных миомой матки и предменструальным синдромом, описанные значимые различия в уровне прогестерона по сравнению с группами с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом представляются закономерными. Тем более, что при анализе содержания прогестерона внутри групп его уровень выходил за пределы нормы лишь у единичных больных. Таким образом, нами не выявлено существенных изменений в содержании прогестерона при ВДМ различного генеза.

Нормативное содержание тестостерона у женщин составляет 0,198-2,67 нмоль/л. Из приведенных в таблице данных видно, что средний уровень тестостерона во всех четырех группах не выходил за пределы нормы и не выявлялось никаких значимых различий в его содержании между группами.

Можно думать, что не содержание тестостерона является определяющим в формировании ВДМ при изучаемых заболеваниях.

Из приведенных в таблице данных видно, что средний уровень ЛГ в группе с патологическим климаксом был достоверно выше, чем в группах с миомой матки и предменструальным синдромом и не отличался от группы с посткастрационным синдромом. Уровень ЛГ в группе с миомой не отличался от группы с предменструальным синдромом и был достоверно ниже, чем при посткастрационном синдроме. Соответственно и содержание ЛГ при предменструальном синдроме было достоверно ниже, чем при посткастрационном. Однако средний уровень ЛГ во всех четырех группах не выходил за пределы возрастной нормы. Нормативные показатели для ЛГ в постменопаузе составляют 13,1-86,5 mIU/ml, при сохраненном цикле в фолликулиновую фазу – 2,58-12,1 mIU/ml, в

лютеиновую фазу — 0,833-15,5 mIU/ml. Нами при сохраненном цикле за норму принимался уровень 0,833-15,5 mIU/ml. Таким образом, статистически значимые различия в среднем уровне ЛГ между группами были в большей степени обусловлены возрастными нормативами. Анализ уровня ЛГ внутри каждой группы показал, что при патологическом климаксе содержание ЛГ было ниже нормы лишь у 4 женщин, у остальных оно соответствовало нормативным показателям, а в группе с посткастрационным синдромом ЛГ был в пределах нормы у всех больных. В группе с миомой матки у 12 больных содержание ЛГ было выше нормы, в группе с предменструальным синдромом ЛГ был повышен у 4 женщин. Таким образом, отмечалось разнонаправленное изменение в содержании ЛГ между группами с патологическим климаксом и миомой и предменструальным синдромом. Сравнение различий частоты отклонений от нормы в содержании ЛГ между группами проводилось с помощью точного критерия Фишера, т.к. в группе с посткастрационным синдромом случаев отклонения от нормы в содержании ЛГ не было, и пользоваться методом χ^2 не представлялось возможным. Достоверные отличия в частоте отклонений уровня данного гормона от нормы были получены между группой с миомой матки по сравнению с климактерическим и посткастрационным синдромами ($p < 0,001$ в обоих случаях) и близкие к достоверным — с группой с предменструальным синдромом ($p = 0,089$). Достоверными были отличия и между группой с предменструальным и посткастрационным синдромами ($p = 0,037$).

Нормативные показатели ФСГ составляли в фолликулиновую фазу 1,98-11,6 mIU/ml, в лютеиновую фазу 1,38-9,58 mIU/ml. Таким образом, при сохраненном менструальном цикле за норму нами принимались значения от 1,38 до 11,60 mIU/ml, для больных в менопаузе — 21,5-131 mIU/ml.

Из приведенных в таблице данных видно, что в группах ВДМ с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом средние уровни ФСГ не выходили за пределы возрастной нормы [7, 9]. В группах ВДМ с миомой матки и предменструальным синдромом среднее значение существенно превышало пределы нормативных показателей.

При сравнении средних уровней ФСГ между группами отмечалось достоверное более высокое среднее значение в группе с патологическим климаксом, по сравнению с группами с миомой матки и с предменструальным синдромом, и достоверно более низкое значение ФСГ в группе с патологическим климаксом, по сравнению с посткастрационным синдромом. Достоверных различий средних уровней ФСГ между группами с миомой матки и предменструальным синдромом не было. Среднее значение гормона в

группе с посткастрационным синдромом было достоверно выше, чем при миоме матки и предменструальном синдроме. Однако, несмотря на приведенные различия, наибольший интерес представляло повышение среднего уровня ФСГ в группах с миомой матки и предменструальным синдромом по сравнению с возрастными нормативами.

Нами была проанализирована частота отклонений от нормы в содержании ФСГ по группам. В группе ВДМ с патологическим климаксом содержание ФСГ было ниже нормы у 4 (9,1%) больных, в остальных группах пониженного уровня гормона не было ни в одном случае. Наоборот, определялось повышение ФСГ при миоме матки у 23 (58,9%) больных, предменструальном синдроме — у 10 (31,2%), посткастрационном синдроме — у 3 (7,1%). Анализ процентов встречаемости отклонений от нормы в содержании ФСГ между группами показал статистически значимые различия ($\chi^2 = 90,515$, $p = 0,000$). При этом, встречаемость отклонений от нормы в содержании ФСГ при миоме матки и предменструальном синдроме достоверно отличалась от группы с патологическим климаксом ($\chi^2 = 53,496$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 13,781$, $p < 0,001$ соответственно), и процент отклонений от нормы при миоме и предменструальном синдроме в сторону повышения уровня гормона был достоверно выше. Различий в частоте отклонений от нормы уровня ФСГ между группой с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом не было. Частота повышенного содержания ФСГ при миоме была достоверно выше, чем при предменструальном синдроме ($\chi^2 = 14,727$, $p = 0,0001$) и при посткастрационном синдроме ($\chi^2 = 58,820$, $p = 0,0001$), а при предменструальном синдроме выше, чем при посткастрационном ($\chi^2 = 17,186$, $p = 0,0001$).

По нормативным показателям содержание ЛТГ должно составлять 64-395 mIU/l [10]. Средний уровень пролактина в группе ВДМ с патологическим климаксом, предменструальным и посткастрационным синдромами не выходил за пределы нормы. В группе с миомой матки он превышал норму. Анализ достоверности различий средних показателей, что в группе с климактерическим синдромом содержание ЛТГ достоверно ниже, чем в группе с миомой, не отличается от группы с предменструальным синдромом и достоверно выше, чем при посткастрационном синдроме. Содержание гормона в группе с миомой матки было достоверно выше, чем при предменструальном и посткастрационном синдромах. Уровень ЛТГ при предменструальном синдроме был достоверно выше, чем при посткастрационном. Анализ частоты отклонений от нормы содержания пролактина показал, что в группе с патологическим климаксом он был повышен у 5 больных (11,1%), с миомой матки — у 12 (30,0%), с предменструальным синдромом — у 12

(34,3%), а в группе с посткастрационным синдромом не выходил за пределы нормы. Таким образом, из-за отсутствия отклонений в группе с посткастрационным синдромом, мы не могли пользоваться критерием χ^2 и пользовались точным критерием Фишера для оценки различий в частоте отклонений от нормы уровня пролактина между группами. Частота отклонений в группе с патологическим климаксом достоверно отличалась от группы с миомой матки ($p=0,05$) и с предменструальным синдромом ($p=0,01$). Фактически, достоверными были и различия в частоте отклонений между группой с патологическим климаксом и посткастрационным синдромом ($p=0,056$), однако в данном сравнении повышение пролактина при патологическом климаксе встречалось чаще. Различий в частоте повышения пролактина между группами с миомой матки и предменструальным синдромом не было ($p=0,8$). Повышение данного гормона при миоме матки и предменструальном синдроме встречалось достоверно чаще, чем при посткастрационном синдроме ($p=0,0001$ в обоих случаях).

Нормативное содержание тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови составляло 0,465-4,68 mIU/l. Как видно из приведенных в таблице данных, среднее содержание ТТГ не выходило за пределы нормы ни в одной из групп. Однако наблюдались достоверные различия в средних уровнях содержания гормона между группами. Содержание ТТГ было достоверно ниже при посткастрационном синдроме, по сравнению с группами с патологическим климаксом, миомой матки и предменструальным синдромом. Достоверных различий среднего содержания гормона между последними тремя группами выявлено не было. Отклонений от нормы в содержании ТТГ ни в одной группе не отмечалось.

Нормативное содержание свободного Т₃ в норме составляет 4,26 – 8,10 pmol/l. Приведенные в таблице данные указывают, что среднее значение гормона ни в одной из групп не выходило за пределы нормы. Однако средний уровень Т₃ в группе с посткастрационным синдромом был достоверно выше, чем при патологическом климаксе и миоме матки и приближался к достоверно более высокому уровню, по сравнению с предменструальным синдромом ($p=0,073$). Близким к достоверному был и более высокий средний уровень гормона при предменструальном синдроме, по сравнению с группой с миомой матки. Ни в одной из групп содержание Т₃ ни в одном случае не выходило за пределы нормы.

Нормальное содержание свободного тироксина (Т₄) в сыворотке крови составляет 10,0 – 28,2 pmol/l. Приведенные в таблице данные указывают, что ни в одной из групп среднее содержание гормона не выходило за пределы нормы. Хотя средний уровень Т₄ в группе с посткастрационным синдромом был досто-

верно выше, чем в группах с климактерическим синдромом и миомой матки, и не отличался от группы с предменструальным синдромом. Различия в содержании гормона при миоме матки, по сравнению с группой с предменструальным синдромом, были близки к достоверным ($p=0,064$). Анализ частоты отклонений от нормы содержания гормона внутри каждой группы женщин показал, что лишь при патологическом климаксе в 4 случаях отмечалось снижение его уровня, в остальных группах уровень Т₄ ни в одном случае не выходил за пределы нормы.

Заключение

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что средний уровень эстрадиола при ВДМ различного генеза приближается к нижней границе нормы. Частота отклонений от нормы в содержании эстрадиола при патологическом климаксе, миоме матки, предменструальном и посткастрационном синдромах встречается более чем в 50 % случаев в подавляющем большинстве в сторону снижения. Высокий процент больных с нормальным содержанием эстрадиола во всех четырех группах указывает на то, что уровень данного гормона хотя и играет важную роль в генезе ВДМ, но не является единственным фактором ее становления при возникновении данного синдрома.

Содержание прогестерона и тестостерона у женщин с ВДМ, скорее всего, не играет существенной роли в ее возникновении.

При миоме матки и, в меньшей степени, при предменструальном синдроме наблюдаются случаи более частого повышения ЛГ, чего не встречается при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме.

Средний уровень ФСГ у больных ВДМ с миомой матки и предменструальным синдромом превышает нормальный уровень. Частота повышенного содержания ФСГ достоверно выше при миоме матки, чем при патологическом климаксе, предменструальном и посткастрационном синдромах. И достоверно выше при предменструальном синдроме, чем при патологическом климаксе и посткастрационном синдроме. Таким образом, при предменструальном синдроме и, особенно, при миоме матки у больных ВДМ отмечается частое повышение уровня ФСГ. Однако насколько это значимо в становлении ВДМ при данных патологиях остается неясным.

Средний уровень пролактина у больных ВДМ с миомой матки превышал диапазон нормативных показателей и был достоверно выше, чем при других исследованных причинах ВДМ. И, хотя уровень пролактина в остальных группах не превышал норму, его среднее содержание при предменструальном синдроме и патологическом климаксе было достоверно выше, чем при посткастрационном синдроме. Частота

повышения содержания пролактина была достоверно выше при предменструальном синдроме и миоме матки, по сравнению с патологическим климаксом и, особенно, посткастрационным синдромом.

Содежание ТТГ, Т₃ и Т₄ во всех группах не выходило за пределы нормы. И, хотя содержание ТТГ в

группе с посткастрационным синдромом было достоверно ниже по сравнению с остальными группами, в этой же группе отмечался и наиболее высокий средний уровень Т₃ и Т₄. Таким образом, содержание ТТГ, Т₃ и Т₄ не могло играть существенной роли в становлении ВДМ.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) // М. Медицина, 2002, 752с.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию // М, изд. Медицинское информационное агентство, 2001, 685с.
3. Поповичи Д., Сэхлян В. Гормоны и сердечно-сосудистая патология // М, Медицина, 1969, 1, с. 50
4. Иванов А.И. Вегетативно-дисгормональная миокардиодистрофия // М., ЦОЛИУВ, 1979, 18 с.
5. Баранов В.Г., Арсеньева М.Г., Раскин А.М. Физиология и патология климактерия // Л. Медицина 1965, 268 с.
6. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология // Л. Медицина, 1983, 480с.
7. Воробьев А.И., Шишкова Т.В., Коломойцева И.П. Климактерическая кардиопатия. В кн.: Кардиалгии - М., Медицина 1980 с.97-168.
8. Попов В.Г., Розова Н.К., Аксенова Г.А. и др. Варианты клинической картины и течения вегетативно-дисгормональной дистрофии миокарда // Тер. архив, 1982, №3, с.9-14.
9. Кротова Н.Е. О климактерической кардиопатии // Клинич. мед., 1978, №10, с. 40-44.
10. Балан В.Е. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при физиологическом и патологическом климактерии / дисс....канд.мед.наук. М.1984-130с.

Abstract

The aim of the study was to identify the changes in estradiol, progesterone, testosterone, luteotropic (LTH), follicle-stimulating (FSH), thyreotropic (TTH) hormones, prolactin, triiodothyronine (T3), and thyroxine (T4) in autonomic-dyshormonal myocardiodystrophy (ADM) of various ethiology.

Hormone levels were measured in 52 menopausal women with pathological climax, women with uterine fibromyoma (n=45), premenstrual syndrome, PMS (n=36), and with post-castration syndrome (n=42).

Mean estradiol level in ADM of various genesis was close to lower norm limit. Estradiol level disturbances were identified in more than 50% of all cases, typically manifesting in lower concentrations. High prevalence of normal estradiol levels in all four groups was an evidence of ADM pathogenesis complexity.

Progesterone and testosterone levels were also not significant in ADM development. In uterine myoma and, to a lesser extent, in PMS, increased LTH levels were more prevalent. In PMS and, especially, in uterine myoma, FSH levels were usually elevated. Nevertheless, the role of these disturbances in ADM pathogenesis is still understudied.

Mean prolactin level in myoma patients was higher than normal or that in ADM of another genesis. TTG, T3, and T4 levels in all four groups were normal, and couldn't play a significant role in ADM development.

Keywords: autonomic-dyshormonal myocardial dystrophy, various ethiology, hormonal profiles, women.

Поступила 7/09-2005

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА (СООБЩЕНИЕ 1)

(Анализ данных Государственного регистра сахарного диабета Республики Башкортостан)

Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У.

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра терапии ИПО; Медицинский информационно-аналитический центр МЗ РБ, Уфа

Резюме

Изучена распространенность артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) 1 типа в Республике Башкортостан (РБ) у лиц старше 18 лет по критериям ВОЗ/МОАГ, 1999. Использованы данные Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) РБ. Распространенность АГ при СД 1 типа составляет у женщин 52%, у мужчин – 37,0%. При СД 1 типа выявлена взаимосвязь женского пола с повышением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 1 типа, эпидемиологическое исследование.

В настоящее время установлено, что больные сахарным диабетом (СД) чаще страдают артериальной гипертензией (АГ), чем лица без диабета [3,7,9,10,13]. Исследования, посвященные изучению АГ у больных диабетом, чаще проводят при 2 типе данного заболевания [11, 14].

На основании анализа данных Государственного регистра СД (ГРСД), относительно недавно появились сообщения об особенностях эпидемиологии сердечно-сосудистых поражений при СД 1 типа [4,5,8]. Возможности эпидемиологических исследований СД в республике Башкортостан (РБ) существенно расширились, благодаря созданию в республике в 2001 году ГРСД.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности АГ в РБ при СД 1 типа у мужчин и женщин в зависимости от степени АГ и возраста.

Материал и методы

Анализ данных ГРСД РБ при СД 1 типа в возрасте 18 лет и старше проведен за период 2001-2004 г. При формировании регистра были зафиксированы все случаи СД 1 типа среди населения республики. На каждого больного врачами-эндокринологами поликлиник была заполнена Карта регистрации. С 2002 г. и по настоящее время осуществляется ежегодное обновление базы данных регистра. Анализ регистрируемой и фактической распространенности АГ среди взрослой популяции больных СД 1 типа в РБ проводился на основании информации, указанной в Картах регистрации и наблюдения (раздел 4, пункт 14 – «Гипертония» и раздел 3, пункт 6 – «АД», соответственно). Степень достоверности различий определя-

ли с помощью критерия Стьюдента, для оценки наличия связи между изменениями клинических данных и параметров артериального давления (АД) определяли коэффициент корреляции Спирмана. За статистически значимое принималось $p < 0,05$.

Согласно данным ГРСД на 1 января 2005 г. в РБ состояло на учете 4240 больных СД 1 типа в возрасте 18 лет и старше. СД 1 типа страдали 51,8% женщин и 48,2% мужчин ($p < 0,05$), средний возраст мужчин составил $41,7 \pm 0,3$, женщин – $45,5 \pm 0,3$ лет.

Результаты и обсуждение

Распространенность АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.) у взрослых больных СД 1 типа в РБ составляет 43,0%, причем у женщин она выше в 1,4 раза в сравнении с мужчинами (52,0% и 37,0%, соответственно).

Отметка о наличии АГ (раздел 4, пункт 14 – «Гипертония» ГРСД) была зафиксирована лишь у 24,5% больных СД 1 типа (женщины – 29,5%, мужчины – 17,3%), что составляет 55,5% больных с показателями АД, позволяющими отнести их к категории больных, течение диабета у которых осложнилось АГ. В нашем исследовании получены более высокие значения распространенности АГ у больных СД 1 типа, особенно среди лиц женского пола, в сравнении с данными по России других авторов, которые выявляли АГ при этом типе диабета от 13,9% до 28,9 – 38% [1,4,8].

Распространенность АГ по параметрам клинического систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) при СД 1 типа в РБ в 2 раза превышает учитываемую по разделу «Гипертония» ГРСД, что согласуется с литературными данными. Например, по данным Сунцова Ю.И. с соавт., регистрируемая АГ при СД 1 типа составляет 14%, фактическая же, при про-

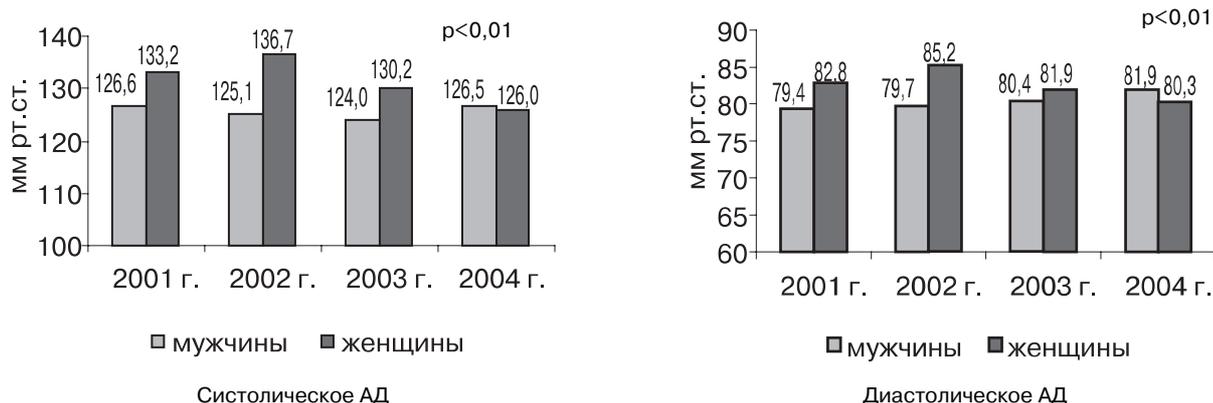


Рис. 1. Средние значения клинического систолического и диастолического АД при сахарном диабете 1 типа у лиц, формирующих показатель заболеваемости (2001-2004 гг.).

ведении контрольных эпидемиологических исследований – 38%, то есть выявляется лишь у 1/3 больных [8]. Заниженные данные о распространенности АГ, по-видимому, могут быть следствием использования для оценки гипертензии раздела 4, пункта 14 – «Гипертония» ГРСД, который заполняют врачи-эндокринологи поликлиник.

В нашем исследовании доля больных с уровнем АД, соответствующим целевому значению при СД (менее 130/80 мм рт.ст.) в РБ, составляет 20,5% среди мужчин и 16% среди женщин.

Средний уровень АД у больных, формирующих показатель заболеваемости СД 1 типа и у мужчин, и у женщин, регистрировался в пределах нормального АД в 2001 – 2004 годах (рис.1). Динамика среднего уровня САД и ДАД не имела определенных закономерностей и не зависела от мужского или женского пола.

В 2001 г. у женщин САД и ДАД были статистически незначимо выше в сравнении с мужчинами, в 2002, 2003 гг. – статистически значимо выше, а в 2004 г. у женщин эти параметры регистрировались ниже в сравнении с мужчинами. По-видимому, исходный уровень АД не зависит от мужского или женского пола в дебюте СД 1 типа.

Анализ АД у лиц, формирующих показатель распространенности, показал, что среднее АД при СД 1 типа сохраняется в пределах нормальных значений за весь период наблюдения (рис. 2). Выявлено статистически значимое превышение средних уровней клинического САД и ДАД у женщин, по сравнению с мужчинами, за весь период наблюдения ($p < 0,001$). Средние значения клинических измерений САД как у мужчин, так и у женщин в 2004 г., по сравнению с 2001 г. (начало наблюдения), достоверно ниже ($p < 0,001$). Динамика среднего уровня ДАД имеет различия в зависимости от пола: у женщин отмечено статистически значимое снижение ДАД в 2004 г., по сравнению с 2001 г. ($p < 0,001$), у мужчин различий по годам не выявлено. Женский пол статистически значимо положительно коррелирует с уровнем САД ($r = 0,17$, $p < 0,001$) и слабее – с уровнем ДАД ($r = 0,13$, $p < 0,001$).

Динамика среднего уровня АД за 2001 – 2004 гг. у лиц, формирующих показатель распространенности, имеет тенденцию к снижению. Имеются противоречивые данные о взаимосвязи мужского и женского пола с АГ при СД 1 типа: в одних работах показана большая распространенность АГ у женщин [2,4]; дру-

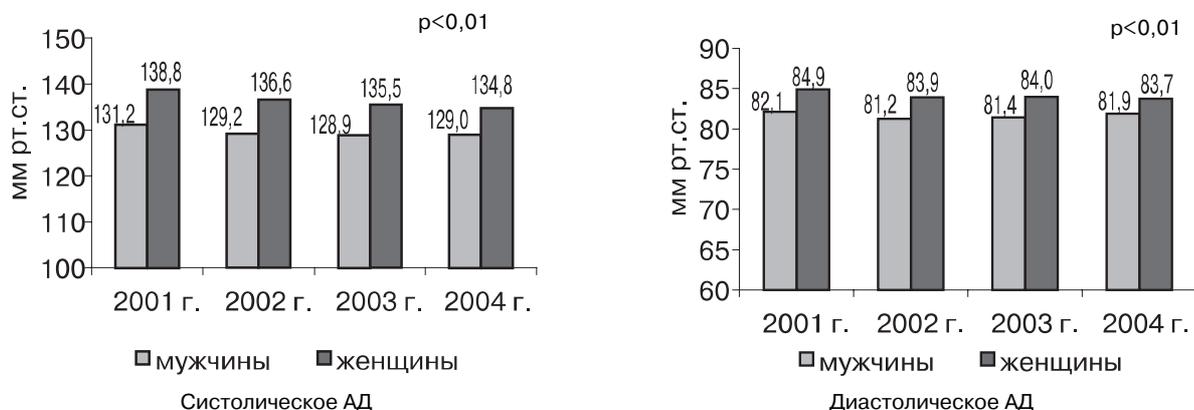


Рис. 2. Средние значения клинического систолического и диастолического АД при сахарном диабете 1 типа у лиц, формирующих показатель распространенности (2001-2004 гг.).

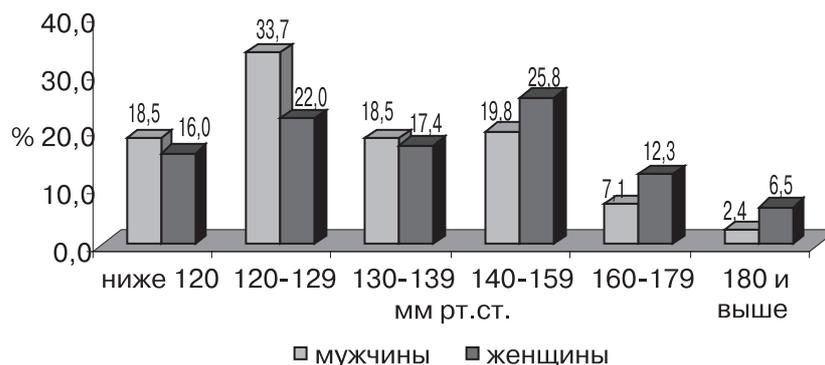


Рис. 3. Гистограмма распределения больных сахарного диабета 1 типа в зависимости от уровня систолического АД.

гие авторы отмечают наличие связи между 10-летней заболеваемостью АГ при СД 1 типа и мужским полом – вероятность развития АГ у мужчин при СД 1 типа была в 1,6 раза выше, чем у женщин [12]. Учитывая отсутствие различий уровня АД у мужчин и женщин в дебюте СД 1 типа и появление статистически значимого превышения средних уровней клинического САД и ДАД у женщин, по сравнению с мужчинами, в динамике заболевания можно предположить неблагоприятное влияние женского пола на течение СД 1 типа.

Распределение САД по уровню давления у мужчин и женщин имеет различный характер (рис. 3). Среди мужчин наиболее часто САД регистрировалось в пределах 120–129 мм рт.ст. (33,7%). Примерно равные доли занимали интервалы 140–159 мм рт.ст. (19,8%), ниже 120 мм рт.ст. (18,5%) и 130–139 мм рт.ст. (18,5%). Более высокие значения САД были отмечены в 9,5% случаев: в пределах 160–179 мм рт.ст. – 7,1% и 180 мм рт.ст. и выше – 2,4%.

Среди женщин наибольший процент больных характеризовался значениями САД, относящимися к интервалу 140–159 мм рт.ст. (25,8%). Далее в порядке убывания следуют интервалы 120–129, 130–139 и ниже 120 мм рт.ст. (22,0%, 17,4% и 16,0%, соответственно). У женщин уровень АД 160 мм рт.ст. и более регистрировался чаще по сравнению с мужчинами; ин-

тервал 160–179 мм рт.ст. – в 12,3% и 180 мм рт.ст. и выше – в 6,5% случаев. Таким образом, если у мужчин при СД 1 типа наиболее часто САД регистрируется в пределах нормального АД, то у женщин – в интервале АГ 1 степени.

Менее выраженные различия в зависимости от пола были выявлены при анализе распределения клинических измерений ДАД (рис. 4). Как среди мужчин, так и среди женщин, наибольшую долю составили больные с уровнем ДАД в пределах 80–89 мм рт.ст. (48,4 и 42,1%, соответственно). Показатели ДАД ниже 80 мм рт.ст. имели 24,0% мужчин и 19,0% женщин. Значительно чаще среди женщин, чем среди мужчин, регистрировалось ДАД более 90 мм рт.ст.: 90–99 мм рт.ст. – 21,9% (мужчины – 17,6%); 100–109 мм рт.ст. – у 13,7% (мужчины – 8,7%); 110 мм рт.ст. и выше – у 3,3% (мужчины – 1,3%). Распределение уровней САД у мужчин и женщин имеет различный характер, менее выражены различия уровней ДАД.

Согласно классификации уровней АД 1999 г. ВОЗ/МОАГ [6,7], частота различных категорий АД у больных СД 1 типа (n=4240, период наблюдения 2004 г.) распределялась следующим образом. Оптимальное АД было зарегистрировано в 13% случаев, нормальное АД – в 29%, высокое нормальное – в 13%; АГ 1 степени выявлена нами у 25% больных, АГ 2 степени – у 14%, АГ 3 степени – у 6%.

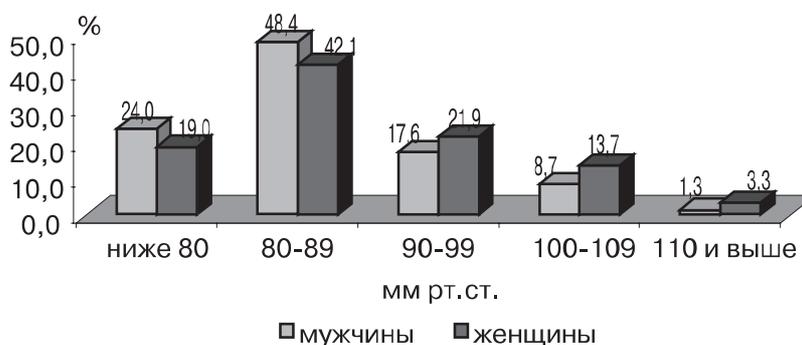


Рис. 4. Гистограмма распределения больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня диастолического АД.

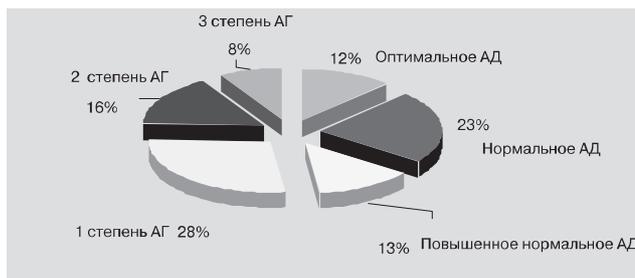


Рис. 5. Категории артериального давления (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.) при сахарном диабете 1 типа у мужчин и женщин.

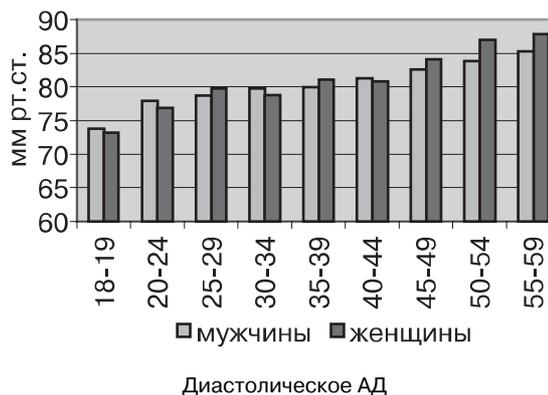
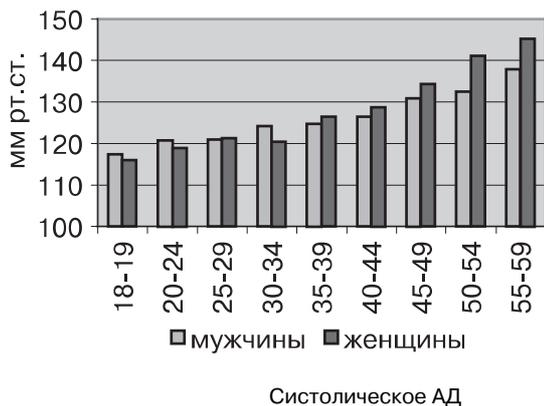


Рис. 6. Средние значения клинических измерений систолического и диастолического АД у больных сахарным диабетом 1 типа старше 18 лет в зависимости от возраста.

Выявлены различия распределения категорий АД в зависимости от мужского и женского пола (рис.5). АГ 1 и 2 степени встречается у женщин в 1,2 – 1,5 раза чаще в сравнении с мужчинами, 3 степень АГ регистрируется у женщин в 2,7 раза чаще.

Согласно нашим данным, происходит закономерный рост показателей АД с увеличением возраста больных. Так, в возрастных группах 30–34 лет и старше значения САД были статистически значимо выше, чем в группе лиц 18–19 лет, как среди мужчин, так и среди женщин ($p < 0,001$). Что касается ДАД, то статистически значимые различия ($p < 0,001$) в уровне были выявлены у мужчин в возрастных группах 18-19 лет и 20-24 лет и старше; у женщин – 18-19 лет и 25-29 лет и старше (рис. 6).

Максимальная распространенность АГ в старших возрастных группах при СД 1 типа показана и другими авторами [1].

Выявлена корреляционная зависимость между возрастом и клиническими значениями АД. Наиболее отчетливая связь отмечена для САД ($r=0,51$, $p < 0,001$), менее сильная корреляционная зависимость выявлена с уровнем ДАД ($r=0,37$, $p < 0,001$). При корреляционном анализе возраста и категорий АД (оптимальное, нормальное, высокое нормальное и АГ 1,2,3 степеней) в популяции больных СД 1 типа выявлена взаимосвязь средней силы ($r=0,5$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о достаточно высокой распространенности АГ при СД 1 типа в РБ, особенно у женщин; фактическая распространенность АГ превышает регистрируемую более чем в 2 раза, что необходимо учитывать при организации лечебных и профилактических мероприятий у больных диабетом в республике.

Выводы

1. Распространенность АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), по данным ГРСД, у взрослых больных СД 1 типа в РБ составляет 43%, АГ 1 степени – 25%, АГ 2 степени – 14%, АГ 3 степени – 6%.

2. У женщин при СД 1 типа распространенность АГ выше в 1,4 раза в сравнении с мужчинами (52% и 37%, соответственно), и у них регистрируется более высокий уровень клинического САД и ДАД ($p < 0,001$); женский пол при СД 1 положительно коррелирует с уровнем САД и ДАД ($r=0,17$, $p < 0,001$ и $r=0,13$, $p < 0,001$, соответственно). Целевое АД при СД 1 типа у женщин, в сравнении с мужчинами, достигается реже (16 и 20,5%, соответственно).

3. При СД 1 типа выявляется взаимосвязь возраста и клинического АД, наиболее выраженная для САД ($r=0,51$, $p < 0,001$), менее сильная – для ДАД ($r=0,37$, $p < 0,001$).

Литература

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. Государственный регистр сахарного диабета: распространенность инсулин-зависимого диабета и его осложнений // Проблемы эндокринологии. – 1997. – №2. – С.10 – 13.
2. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета (пособие для врачей). – М., 2003. – 68 с.
3. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Терапевтический архив. – 1998. – № 10. – С.15 – 20.
4. Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И., Рыжкова С.Г. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра // Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 41. – № 4. – С. 8 – 11.
5. Онучин С.Г., Бизяева О.С. Частота встречаемости диабетической нефропатии и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом в г. Кирове на ноябрь 2003 года // Третий Всероссийский диабетологический конгресс (тезисы докладов). – Москва. – 2004. – С. 92.
6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2004.
7. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г. // Артериальная гипертензия, 2004, №2, с. 65 – 97.
8. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Болотская Л.Л. Значение государственного регистра больных сахарным диабетом в развитии диабетологической службы // Сахарный диабет. – 2002. – №1. – С. 28 – 31.
9. Шестакова М.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения // Сахарный диабет. – 1999. – № 3. – С. 19–23.
10. Chair H., Sowers J.R. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes // Hypertension. – 1994. – V.23. – P.145–148.
11. Chowdhury TA, Kumar S, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in patients with type 2 diabetes: a review of the recent evidence // J. Hum. Hypertens. 1999;13: 803–811.
12. Klein R., Klein B.E.K., Lee K.E. et al. The incidence of hypertension in Insulin-dependent diabetes // Arch. Intern. Med. – 1996. – V.156. – P.622–627.
13. Sowers J., Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension: emerging therapeutic perspectives // Cardiovasc. Drug Rev. – 1995. – V.13. – P. 149 – 210.
14. Tarnow L, Rossing P, Gall MA et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V // Diabetes Care 1994; 17: 1247–1251.

Abstract

Arterial hypertension (AH) prevalence in patients with Type I diabetes mellitus (DM) aged after 18 years (by 1999 WHO criterions) in Bashkortostan Republic was studied. Dates of DM State Registry (DMSR) Bashkortostan's Republic were used. AH prevalence in Type I DM is composed among women 52%, among men - 37%. In Type I DM, was observed association women's sex with AH increase.

Keywords: Arterial hypertension, Type I diabetes mellitus, epidemiologic study.

Поступила 14/09-2005

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

МОДЕРНИЗАЦИЯ ШКАЛЫ SCORE ОЦЕНКИ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ

Батюшин М.М.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению», кафедра внутренних болезней № 1

Резюме

Разработана модификация шкалы оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистой смертности SCORE. Основанием для этого явились результаты ретроспективного десятилетнего исследования популяционной группы из 270 семей (1513 обследованных). Из 73 учтённых смертей 51 была обусловлена сердечно-сосудистой патологией. В качестве дополнительного фактора была использована количественно определённая наследственная отягощённость по сердечно-сосудистым заболеваниям. Смертность от инфаркта миокарда в группе высокого генотипического риска была в 13 раз выше, чем в группе низкого риска, смертность от мозгового инсульта – в 21,4 раза выше. Модификация шкалы позволяет повысить точность прогноза за счёт привлечения к оценке наследственной отягощённости по сердечно-сосудистым заболеваниям, достоверно влияющей на риск смерти. Усиление влияния наследственной отягощённости на сердечно-сосудистую смертность происходит по мере возрастания величины десятилетнего риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, генетическое прогнозирование, модификация шкалы оценки десятилетнего риска.

Современная система прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) опирается на результаты крупных эпидемиологических исследований. Инструментами прогнозирования являются шкалы риска и таблицы стратификации риска. Шкала риска SCORE является в настоящее время общепринятой в странах Европы и Российской Федерации (РФ) моделью оценки риска сердечно-сосудистой смертности (ССС)[3]. В создании проекта SCORE принимало участие 205 тыс. человек из 12 Европейских стран. В течение 10 лет наблюдения за репрезентативной выборкой умерло 7934 человека от ССЗ, из которых 5652 человека умерло от ишемической болезни сердца (ИБС). РФ вошла в данный проект благодаря совместному Советско-Американскому исследованию, результаты которого были опубликованы в 1977 г.[2]. (Collaborative US-USSR study, 1977). В шкалу риска SCORE были включены такие факторы риска (ФР), как курение, пол, возраст, систолическое артериальное давление (САД), общий холестерин (ОХС). Помимо этого, учитывалась разница во влиянии перечисленных ФР на СССР, по которой страны-участники проекта подразделялись на страны с высоким и низким риском СССР. РФ отнесена к стране с высоким риском СССР. Это объясняется тем, что не все ФР, влияющие на СССР, были учтены в исследовании, их суммарное влияние и распространённость в тех или иных странах учитывалось с помощью суммарных корректировочных коэффициентов. Дополнительный учёт наследственной отягощённости

(НО) в оценке смертности больных с ССЗ может изменить величины риска в шкале SCORE, повышая точность прогноза. Отсутствие учёта данного фактора в шкале SCORE обусловлено традиционной методикой НО, не позволяющей чётко стратифицировать риск СССР, зависящий от данного ФР. Создание новой методологии оценки НО – количественной оценки – создаёт благоприятные условия для модернизации шкалы риска SCORE.

Материал и методы

С целью модернизации шкалы риска СССР – SCORE было проведено ретроспективное десятилетнее исследование 270 семей популяции Ростовской области (1513 обследованных, из которых 759 лиц мужского и 754 – женского пола, средний возраст составил $48,7 \pm 1,2$ лет). Анализ включал в себя получение подробной информации об умерших лицах на протяжении десяти лет. Количество смертей в популяционной группе составило 215. Из анализа исключались лица старше 67,5 лет, которых оказалось 142. Это было обусловлено тем, что в шкале SCORE присутствует возрастная группа 65 лет, а шаговый возраст между группами составил 2,5 года. Таким образом, было включено 73 умерших. Медицинская документация (свидетельство о смерти, амбулаторные карты, выписные эпикризы из историй болезни) была проанализирована в 63 случаях, в 38 случаях были опрошены участковые терапевты, проводившие лечение пациентов, при этом в 10 случаях это был единствен-

ный источник информации. Определение степени НО производилось с помощью вычисления генотипических значений систолического и диастолического артериального давления (Г-САД и Г-ДАД) по известным методикам (Михайлов Н. В. и соавт.) [1]. Высокой считалась НО при Г-САД \geq 140 и/или Г-ДАД \geq 90 мм рт ст.

Статистическая обработка проводилась с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office 2000Pro» for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166. Кроме того, для статистического анализа применялись компьютерные программы «STATISTICA 6.0», «ПРОКАРД-ПРОГНОЗИРОВАНИЕ».

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что из 1298 обследованных артериальной гипертензией страдали 382 человека (29,4%), ишемической болезнью сердца – 48 человек (3,7%), сахарным диабетом – 33 больных (2,5%). При этом, нефатальный мозговой инсульт развился у 14 больных (1,1%), инфаркт миокарда – у 20 больных (1,5%), хроническая сердечная недостаточность – у 10 больных (0,77%), хроническая почечная недостаточность – у 7 больных (0,54%), нефросклероз – у 2 больных (0,15%).

Из 73 умерших 51 умер от ССЗ, что составило 69,9%, 24 – от других причин. В большинстве случаев умершие от ССЗ больные страдали ишемической болезнью сердца (42 больных), 9 больных страдали артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Среди причин смерти, кроме ССЗ, встречались опухолевые заболевания (14 больных), хроническая почечная недостаточность (3 больных), цирроз печени (1 больной), травма (1 больной), пневмония (1 больной). У 4 больных причину смерти установить не удалось.

При расчёте величин НО по ССЗ в популяции было установлено, что из 51 умершего от ССЗ 42 имели при жизни высокий генотипический риск развития ССЗ, 9 – низкий риск. В популяционной когорте 296 обследованных имели высокий генотипический риск, из них 254 – выживших. Низкий генотипический риск отмечен у 1053 обследованных, из которых выживших – 1044. Таким образом, в течение 10 лет умерли от ССЗ 14,2% лиц, имевших высокий генотипический риск ССЗ, и только 0,85% лиц – с низким генотипическим риском. Разница в ССС позволила вычислить коэффициент, определяющий, во сколько раз различается смертность от ССЗ в зависимости от НО по ССЗ, который составил 16,7.

Смертность от инфаркта миокарда в группе высокого генотипического риска была в 13 раз выше, чем в группе низкого риска и составила 6,1 и 0,47%, соответственно. Смертность от мозгового инсульта в группе высокого генотипического риска была в 21,4

раза выше, чем в группе низкого риска и составила 8,1 и 0,38%, соответственно. Можно предположить, что высокий генотипический риск сопровождается повышением вероятности развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и, соответственно, осложнений этих заболеваний – мозгового инсульта и инфаркта миокарда. Таким образом, влияние генотипического риска на смертность не может быть изучено без учёта ССЗ и их нефатальных осложнений. А эти ССЗ и их осложнения зависят от таких факторов риска, как избыточный вес, гиперхолестеринемия, возраст и т.д. Учитывая вышесказанное, шкала SCORE предполагает определение риска развития ССС с учётом уже заложенных в шкалу рисков в зависимости от пола, возраста, величины общего холестерина, САД (рис. 1).

При введении в шкалу SCORE дополнительного ФР – НО по ССЗ (генотипического риска развития ССЗ), каждый из показателей шкалы, определяющий % ССС в течение 10 лет, преобразовывался. Для преобразования были введены переменные. За x_1 , x_2 и $x_{и}$ приняты значения показателя шкалы при низком, высоком генотипическом риске, а также исходное значение. Последнее определялось по исходной шкале SCORE до её преобразования. Построив систему уравнений

$$\begin{cases} \frac{x_1 + x_2}{2} = x_{и} \\ \frac{x_2}{x_1} = 16,7, \end{cases}$$

преобразовали:

$$\begin{cases} x_2 = 2 \times x_{и} - x_1 \\ x_2 = 16,7 \times x_1. \end{cases}$$

Подставив значение x_1 в ранее выведенное в уравнение, получили:

$$x_2 = 16,7 \times x_1.$$

Пользуясь полученными уравнениями, были рассчитаны значения риска ССС в зависимости от низкого (x_1) и высокого генотипического риска развития ССЗ (x_2) для каждого показателя исходной шкалы SCORE. На рис. 2 и 3 представлены номограммы модифицированной шкалы риска SCORE.

Поскольку были получены данные о влиянии НО по ССЗ на риск десятилетней ССС, внесение данного ФР в шкалу оценки риска является оправданным.

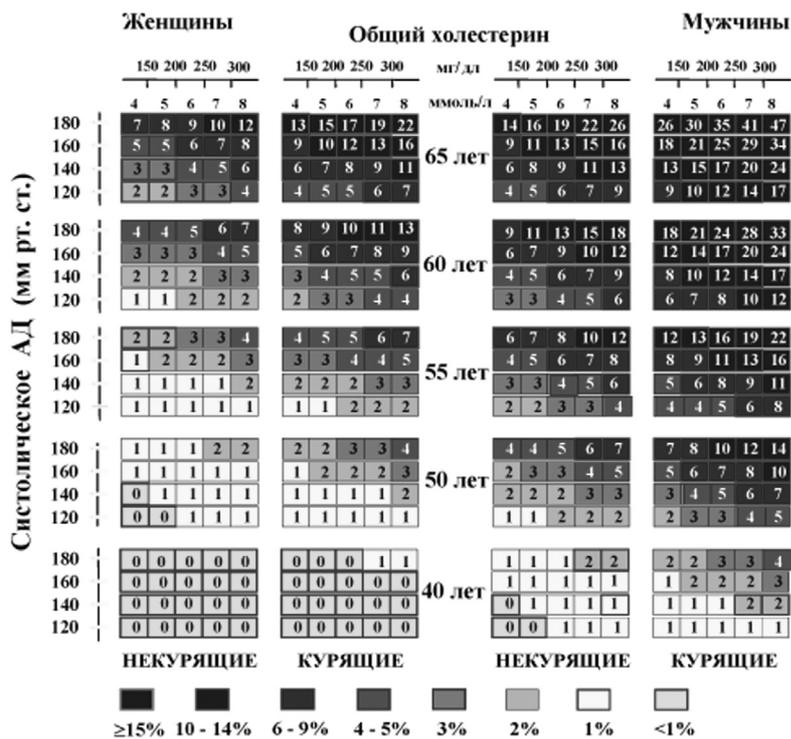


Рис. 1. Шкала SCORE (Conroy R.M. et al., 2003).

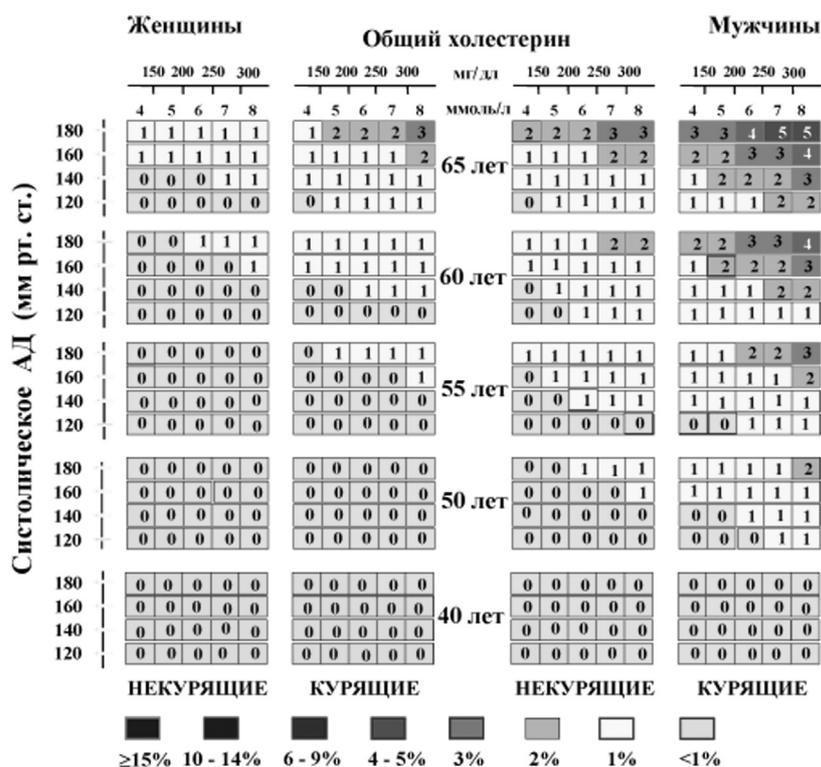


Рис. 2. Модифицированная шкала SCORE для больных с низким генотипическим риском развития ССЗ (низкая НО по ССЗ).

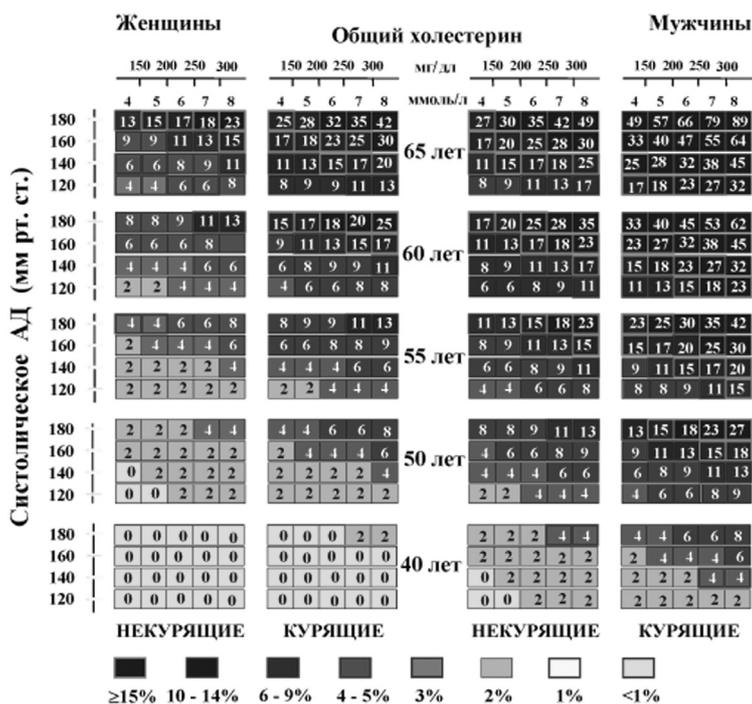


Рис. 3. Модифицированная шкала SCORE для больных с высоким генотипическим риском развития ССЗ (высокая НО по ССЗ)

Это оправдывает возможность использования в практике здравоохранения модифицированных шкал SCORE.

Модифицированная шкала SCORE включает в себя три немодифицируемых ФР – пол, возраст и НО по ССЗ, в отличие от исходной шкалы, содержащей два немодифицируемых ФР. Количество модифицируемых ФР не изменилось. Разница в максимальных величинах риска между группами с высокой и низкой НО по ССЗ составляет 42%. При этом, низкие градации величин риска практически не зависят от величины НО. Усиление влияния НО на ССС происходит по мере возрастания величины десятилетнего риска. Генетически детерминированная доля риска возрастает по мере нарастания негативного влияния других, учитываемых в шкале SCORE, ФР. Степень этого прироста также возрастает по мере роста суммарного риска ССС.

Разработанные модификации шкалы SCORE повышают точность прогноза развития ССС за счёт включения в оценку ФР, достоверно влияющего на ССС. Несмотря на преимущества представленных модифицированных вариантов шкалы SCORE, она имеет ряд недостатков. Для анализа влияния НО на ССС использовался ретроспективный анализ, однако

сам проект SCORE включал в себя проспективный анализ ССС. Помимо этого, величина анализируемой выборки в исследовании меньше величины общей выборки и национальных выборок проекта SCORE, т.е., различия в методологических подходах к оценке ФР, включённых в шкалу SCORE, формируют определённую методическую ошибку, учёт которой требуется при использовании модифицированной шкалы SCORE.

Выводы

При проведении ретроспективного популяционного исследования были разработаны модифицированные шкалы SCORE, которые могут использоваться для оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистой смертности.

Модификация шкалы позволяет повысить точность прогноза за счёт привлечения к оценке наследственной отягощённости по сердечно-сосудистой заболеваемости, достоверно влияющей на риск сердечно-сосудистой смертности.

Усиление влияния наследственной отягощённости на сердечно-сосудистую смертность происходит по мере возрастания величины десятилетнего риска.

Литература

1. Михайлов Н.В., Сафонов Д.В., Шлык С.В., Терентьев В.П. Медико-генетическое прогнозирование в кардиологии. Ростов-на-Дону: РостГМУ. 1996. – 67 с.
2. Collaborative US-USSR study on the prevalence of dyslipoproteinemias and ischemic heart disease in American and Soviet population. Prepared by the US-USSR Steering Committee for Problem Area 1: the pathogenesis of atherosclerosis// Am. J. Cardiol. 1977. – V. 40. – P. 260 – 268.
3. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project// Eur. Heart J. 2003. – V. 24. – P. 987 – 1003.

Abstract

Ten-year cardiovascular death risk scale SCORE was modified, according to the results of 10-year retrospective population study in 270 families (1513 individuals examined). Among 73 registered deaths, 51 were due to cardiovascular disease. Additionally, quantitative assessment of hereditary cardiovascular risk was performed. In high genotypic risk group, myocardial infarction mortality was higher by 13 times than in low-risk group, stroke mortality – higher by 21.4 times. Scale modification helped to improve prognosis precision, by considering hereditary risk of cardiovascular pathology, that significantly affects mortality risk. Hereditary factors affected cardiovascular mortality more, as 10-year risk increased.

Keywords: Cardiovascular mortality, genetic prognosing, ten-year risk scale modification.

Поступила 10/04-2005

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

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser. The address bar shows <http://cardio.medi.ru/>. The page title is "Сайт для врачей-кардиологов". The main content area includes several news items:

- На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антитромбоцитарного эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы.** Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81мг) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина. [The 28th International Stroke Conference. Abstract P291.](#)
- Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.**
- Столбовые клетки: новые клеточные технологии в медицине** В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных столбовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)
- В декабрьском номере журнала Circulation 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). Основные положения в русском переводе здесь...**
- В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA, 2002;288:2981-2997] были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов** [Подробнее...](#)
- Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго...** Основные материалы на русском языке [здесь...](#)
- В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.**

The sidebar on the right lists "Сердечно-сосудистые средства" (Cardiovascular drugs) with a list of products including: Ингибиторы АПФ (Каптолен, Коверекс, Мозек, Моноприл, Тензиомил, энalapрил, Берлиприл 5, Инворил, Корприл, Эналаприл-акри), Антагонисты рецепторов ангиотензина (Атакан, Теветен), and Бета-адренблокаторы (Акришпол, Анаприлин, Атенолол-акри, Вискен, Коргард, Небитет ретард, Обидан, Сандонорм, метопролол).

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Кувырдина Н.О., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Чуркина Н.В., Комиссарова Т.А., Евдокимов В.В., Шахова Н.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет; кафедра терапии № 1 ФПДО, ГКБ № 52, Москва

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем имеют огромное медико-социальное значение, определяя высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире.

В России за последние 30 лет показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний не имеют тенденции к снижению. Около 90 % всех случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, в развитии которых ведущую роль играет атеросклероз и артериальная гипертензия [1]. Что касается хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), то она занимает 4-е место в структуре причин смертности, и прогнозируется дальнейшее увеличение смертности от ХОБЛ [2].

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у злостных курильщиков, – явление распространенное, и в старших возрастных группах сочетание дыхательной и коронарной недостаточности превосходит частоту любой другой нозологической констелляции [3, 4, 5]. Отмечено, что клинические проявления ИБС на фоне хронических заболеваний легких отличаются от классического описания симптомов коронарного заболевания и определяют известные трудности в диагностике, требуя более тщательного обследования и затрудняя выбор адекватной терапии [3, 4]. Кроме того, имеются данные о том, что у больных ИБС выявляются респираторные нарушения в 30-90 % случаев, особенно тяжелые расстройства наблюдаются у больных острым инфарктом миокарда. В плане прогноза судьбу таких больных определяет скорость прогрессирования сердечной недостаточности и легочной гипертензии.

На сегодняшний день важным достижением кардиологии является широкое внедрение в практику лечения больных ИБС с ХСН ингибиторов АПФ, эффективность которых с благоприятным влиянием на клиническое течение, прогноз и качество жизни, доказана крупномасштабными исследованиями (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT). В то же время, согласно статистическим данным, достоверное снижение

смертности у больных ХСН вызывает лишь эналаприл, тогда как влияние других иАПФ на выживаемость проявляется на уровне положительной тенденции, не достигая статистически значимых величин [14].

Проблема диагностики и лечения ХСН в отдельности у больных ИБС и у больных с хроническим легочным сердцем (ХЛС) изучена достаточно полно. Однако, практически нет исследований, посвященных ведению больных с сочетанными формами коронарной, сердечной и дыхательной недостаточности. По мнению некоторых авторов, сочетание ХОБЛ и ИБС приводит к развитию синдрома взаимного отягощения и требует особых подходов в лечении данной патологии [6, 9, 10].

К настоящему времени установлено, что гипоксия у больных ХОБЛ приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Негативные эффекты ангиотензина II (АП) – основного действующего начала РААС, опосредуемые через АТ1-рецепторы: системная вазоконстрикция, ведущая к увеличению нагрузки на сердце и повышение потребности миокарда в кислороде, ишемия почек, задержка натрия и воды, развитие отеочного синдрома, потенцирования активации альдостерона, симпатно-адреналовой системы (САС), вазопрессина, эндотелина, оказывая непосредственно токсическое повреждающее действие на кардиомиоциты, стимулируя реакцию генетического ответа и клеточного роста, ведущие к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов, активации апоптоза [16]. Все перечисленное способствует прогрессированию системной и легочной гипертензии, вызывая структурно-функциональные изменения сердечной мышцы обоих желудочков. Исходя из этого, патогенетически оправдано применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в терапии больных с сочетанной кардиопульмональной патологией.

Действительно, имеются данные о положительном влиянии иАПФ лизиноприла на течение ХСН у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС [9].

В представленном исследовании мы оценили эф-

фективность включения Берлиприла (Berlin-Chemie, Германия) — эналаприла малеата — липофильного ингибитора АПФ в комплексную терапию ХСН у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ. Эналаприл обладает пролонгированным действием (в течение 12-24 ч.). Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. Эналаприл всасывается (до 60%) в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, где образуется активный метаболит — эналаприлат. Начало действия обусловлено самим эналаприлом и проявляется через 1-2 ч., а затем наступает действие эналаприлата, которое становится максимальным через 3-4 ч. Стабильные концентрация и эффект наблюдаются к концу 1-й недели и сохраняются в дальнейшем. Выводятся эналаприл и эналаприлат почками [14].

Цель исследования: комплексное изучение клинической эффективности применения берлиприла в составе комбинированной терапии (диуретики, М-холинолитики, сердечные гликозиды и нитраты при необходимости), его влияние на качество жизни, показатели безболевого ишемии миокарда (ББИМ), гемодинамики, ремоделирования, на тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных ИБС с ХСН II-III функционального класса (ФК) в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

Обследовано 42 больных (33 мужчин и 9 женщин) с ХСН II-III ФК по классификации NYHA, в возрасте от 50 до 75 лет, средний возраст — $65,1 \pm 2,7$ года. У всех обследованных больных была диагностирована ХОБЛ среднего и тяжелого течения, в соответствии с GOLD (2003 г.) и ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. Дыхательная недостаточность I степени была зарегистрирована у 30 больных, II степени — у 12 больных. Для наблюдения отбирались больные с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45 % по данным эхокардиографии.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, достигалась стабилизация клинического состояния больного, появлялся стабильно положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и возникала возможность эффективной терапии *per os*. На этом этапе пациенты распределялись в две группы.

Первую группу составили 32 пациента (24 мужчины и 8 женщин) в возрасте $63,1 \pm 4,7$ лет, из них 20 (62,5%) больных — курильщики.

Больные 1-й группы получали эналаприла малеат (Берлиприл, «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия) в таблетках по 5 мг в дополнение к комплексной терапии. Подбор дозы препарата проводился методом титрования. Берлиприл назначался в условиях стационара с начальной дозы 2,5 мг, а у 11

больных (из-за склонности к гипотонии) — с 1,25 мг, под тщательным контролем клинического состояния пациента, с учетом цифр артериального давления (АД) и суточного диуреза. Целевой была доза 10 мг в сутки (средняя по группе доза — $7,8 \pm 1,1$ мг/сут). Сердечные гликозиды назначались 15 больным (46,9%) с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия II-III ФК была определена у 9 (28,1%) больных.

Вторая группа (контрольная) состояла из 10 человек, средний возраст — $65,3 \pm 3,5$ года (9 мужчин и 1 женщина, из них 7 больных были курильщиками), которым назначалась стандартная терапия ИБС и ХОБЛ без добавления берлиприла (из-за непереносимости иАПФ). Дигоксин получали 5 больных с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II-III функционального класса имели 6 человек. Период наблюдения за пациентами составлял 4 месяца. Больные обеих групп исходно по основным клиническим характеристикам не отличались между собой, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем.

Клиническая эффективность различных схем терапии изучалась на основании динамики проявлений ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева и функционального класса ХСН (по NYHA).

Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ).

Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ осуществлялось эхокардиографическим методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим) и одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающего с компьютерной программой Spida 5.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда ББИМ проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъем сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Изучение тромбоцитарного гемостаза проводилось по методу Борна в модификации В.Г. Лычева.

Для определения реологических свойств крови, плазмы использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2. Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом.

Таблица 1

Динамика клинического состояния, функционального класса сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке на фоне терапии (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=10)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ФК ХСН (NYHA)	2,6 ±0,2	1,9±0,1*	2,4±0,1	2,2±0,1
Качество жизни (MLHFQ), баллы	55±5,2	32±6,4**	53±6,0	50±5,8
Тест 6-минутной ходьбы, метры	300±30	395±25*	325±25	375±25

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01 - достоверность изменений относительно исходных значений.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ “STATISTICA 5.1” (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Берлиприл хорошо переносился больными. Отказов от приема препарата не было.

За время наблюдения в обеих группах отмечалось улучшение клинического течения заболевания, улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, однако положительная динамика показателей была более выраженной в 1-й группе и носила достоверный характер (табл. 1).

К концу наблюдения на фоне приема Берлиприла достоверно уменьшились систолическое и диастолическое артериальное давление на 9,4% и 9,2%, соответственно, при этом средние показатели не выходили за пределы нормальных значений, что важно для больных с ХСН, склонных к гипотонии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, эпизоды ББИМ исходно зарегистрированы у 29 (69%) больных. К завершению этапа наблюдения на фоне дополнительного приема Берлиприла отмечалось достоверное уменьшение как количества, так и продолжительности эпизодов ББИМ на 23% и 18%, соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей носила недостоверный характер. Полученные результаты указывают на то, что Берлиприл обладает антиишемическим эффектом, связанным с вазопротективными свойствами препарата. Ангиопротекция осуществляется за счет уменьшения гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, улучшения функции эндотелия в результате снижения АП, альдостерона, вазопрессина и повышения брадикинина, простагландинов и предсердно-натрийуретического фактора [15].

По результатам эхокардиографического исследования можно констатировать, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка. При прогрессировании ХСН у больных с кардиопульмональной патологией еще

больше нарастает нагрузка на сердце, обусловленная повышением общего периферического сосудистого сопротивления, сопротивления легочных и коронарных сосудов, что приводит к дальнейшей гипертрофии миокарда. Кроме того, прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования легочной гипертензии.

К концу периода наблюдения в 1-й группе терапия Берлиприлом способствовала уменьшению размеров левого и правого желудочков, индекса массы миокарда (ИММ), улучшению систолической функции левого желудочка, уменьшению степени легочной гипертензии. Отмечалось увеличение ФВ ЛЖ, в среднем на 20,1%, по сравнению с контролем (12,5%); уменьшение степени легочной гипертензии в группе Берлиприла составило 16,7%, а в контрольной группе – 5,7%, что свидетельствует о способности Берлиприла влиять на структурно-функциональное состояние сердца (табл. 2).

Таким образом, Берлиприл оказывает положительное влияние на центральную и периферическую гемодинамику, уменьшая пред- и постнагрузку, снижает давление в артериях большого и малого кругов кровообращения.

В изученных группах больных ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах под влиянием терапии наблюдалось улучшение показателей ФВД, однако в 1-й группе отмечалась более выраженная динамика основных параметров ФВД: так, прирост ОФВ1 составил 14,8%, а во 2-й группе – 12,6% (табл. 3).

Положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, по данным спирометрии, на фоне приема иАПФ, по-видимому, обусловлена снижением давления в легочной артерии, что приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани.

Нами исследовались агрегационные свойства тромбоцитов, реологические показатели крови у 40

Таблица 2

Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных ИБС с ХСН II-III ФК через 4 месяца лечения (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=10)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ЛП, мм	4,0±0,1	3,82±0,05	4,1±0,02	4,0±0,01
КДР, мм	6,6±0,15	5,9±0,12	6,7±0,16	6,2±0,14
КСР, мм	5,2±0,12	4,6±0,11	5,3±0,12	4,9±0,12
ИКДО, (мл/м ²)	121,5±10,4	103,4±6,7*	123,8±12,4	117,4±10,3
ИКСО, (мл/м ²)	83,0±8,5	68,6±5,3*	86,4±9,3	77,8±9,1
ФВ, %	35,5±0,7	42,4±3,2*	32,8±4,3	35,4±4,0
ПЖ, мм	3,01±0,02	2,8±0,05*	3,1±0,08	3,0±0,06
ИММ, (г/м ²)	134,8±8,6	115,9±6,7*	136,3±10,1	129,7±9,4
сДЛА, мм рт.ст.	22,2±0,8	18,5±1,0**	21,0±0,5	19,8±0,7
ОПСС (дин*с/см ⁵)	1371,9±69,8	1221,1±65,2*	1348,1±89,3	1301,5±87,2

Примечание: *p<0,05; ** p<0,01 - достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 3

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне комплексной терапии (M±m)

Показатель (%)	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=10)	
	Исходно	Через 4 месяца	Исходно	Через 4 месяца
ФЖЕЛ	64,4± 4,2	69,3±3,9	63,3±3,9	70,1±4,0*
МОС 25	63,2±3,0	72,5±3,0*	65,1±3,2	72,1±4,0
МОС 50	53,8±3,0	61,8±2,7*	51,6±2,0	60,2±2,5*
МОС 75	39,5±2,5	64,9±2,4*	42,8± 2,3	65,2±2,0*
ОФВ 1	48,4±2,8	55,6±2,0*	47,8±1,5	54,7±1,8*
ОФВ1/ ФЖЕЛ	72,9±3,4	80,2±3,1*	74,0±3,5	80,1±2,9

Примечание: *p < 0,05 - достоверность изменений относительно исходных значений.

больных с ХСН II-III ФК на фоне сочетанной кардиореспираторной патологии. Исходно наблюдалось повышение интенсивности спонтанной и индуцированной АДФ (2 мкМ) агрегации. Через четыре месяца комплексной терапии в 1-й группе отмечено достоверное снижение спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 25,8% и 18,0%, соответственно. Во 2-й группе изменения указанных показателей не достигли статистической значимости.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение реологических свойств крови. Вязкость крови на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующая состояние в артериях крупного и среднего калибра, изначально умеренно повышенная, в 1-й группе уменьшилась на 8,3% и 8,2%, соответственно. Во 2-й группе отмечалось менее выраженное уменьшение этих показателей – на 4,9% и 5,1%, соответственно. На скорости сдвига 20 оборотов в секунду, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, до начала терапии в обеих группах отмечалось существенное увеличение вязкости крови. После 4-х месяцев лечения в 1-й группе произошло более выраженное уменьшение этого показателя, которое составило 23%. Одновременно наблюдалось улучшение исходно нарушенных показателей агрегации эритроцитов на 9,3%. Увеличилась де-

формируемость эритроцитов на 4,0%, что, по-видимому, связано с улучшением вязкоэластических свойств мембран клеток. Однако в целом показатели вязкости крови не достигли нормальных величин ни на одной из скоростей сдвига.

Изменения агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови, по-видимому, можно объяснить как улучшением показателей центральной гемодинамики, так и антиагрегационным эффектом Берлиприла, который связан с угнетением активности циклооксигеназы тромбоцитов и способностью тормозить деградацию брадикинина.

У 34 больных были исходно выявлены нарушения липидного спектра крови. Учитывая потребность в постоянной терапии диуретиками, которая, как известно, может привести к прогрессированию дислипидемии, нами изучалась динамика показателей липидного спектра плазмы крови на фоне комплексной терапии. К окончанию периода наблюдения ни в одной из групп не выявлено статистически достоверных изменений липидного профиля. Однако в 1-й группе наблюдалась благоприятная тенденция в виде снижения общего холестерина (ОХС) на 6,7%, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) – на 3,6%, 2,5% и 6,7%, соответственно, повысилось содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на

8,1%. Во 2-й группе отмечалась статистически недостоверная тенденция к негативным изменениям уровня липидов крови. Уровень ОХС, ЛПНП и ЛПОНП повысился на 4,2%, 3,1% и 2,4%, соответственно, ЛПВП и триглицеридов остался без изменений. Таким образом, отсутствие негативных изменений липидного спектра у больных ИБС с исходным нарушением липидного обмена и получающих постоянную терапию диуретиками, мы сочли проявлением благоприятного влияния Берлиприла.

Выводы

1. Включение иАПФ Берлиприла в состав комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние больных, их качество жизни, повышая толерантность к физической нагрузке, уменьшает коли-

чество и продолжительность эпизодов ББИМ.

2. Применение Берлиприла в составе комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики и параметров структурно-функционального состояния сердца, приостанавливая процессы дезадаптивного ремоделирования, уменьшает выраженность легочной гипертензии.

3. Берлиприл улучшает исходно измененные показатели тромбоцитарного гемостаза, липидного спектра и реологических свойств крови у больных с ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ.

4. Применение Берлиприла в составе комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ способствует приросту показателей функции внешнего дыхания, достоверно увеличивая объем форсированного выдоха за 1с и максимальные объемные скорости.

Литература

1. Оганов Р. Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. - №2. – с. 4-10.
2. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с.
3. Карпов Р. С., Дудко В. А., Кляшев С. М. Сердце – легкие. – Томск, 2004, 605 с.
4. Синопальников А. И., Алексеев В. Г. Особенности клинического течения ИБС у больных с сопутствующей бронхальной астмой старших возрастных групп // Терапевтический архив. – 1989. - № 3. – с. 114-118.
5. Кулешов Н. И. Особенности гемодинамика кардиореспираторной системы и коррекции гипертензии малого круга кровообращения у лиц с ХНЗЛ в ассоциации с ИБС: автореферат дисс. к.м.н. – Омск, 1999.
6. Лазебник Л. Б. Диагностика и лечение ИБС у больных с ХОБЛ: автореферат дисс. д.м.н. – Москва, 1990.
7. Филиппова Е. В., Маев И. В., Выгонова Е. С. Функция легких при ИБС // Кардиология. – 1993. - № 2. – с. 66-71.
8. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда – 2-е изд. – М., 1998. - 398 с.
9. Цветкова О.А. Лечение легочного сердца у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС // Русский медицинский журнал. – 2005.- т.13.-№7.- 425-427.
10. Цветкова О.А. Лечение хронического легочного сердца у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС лизиноприлом и амлодипином // Сердечная недостаточность. 2004 – т.5.-№2.- с. 89.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHU workshop report. Publication Number 2701, 2003: 1-100.
12. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии иАПФ на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с ХСН // Кардиология. – 1996. - №10. – с.57-62.
13. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицин В.Е. и соавт. Влияние иАПФ эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Кардиология. – 1997. - №2. – с.4-9.
14. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническое легочное сердце. – М.: «Риафарм», 2001. - 342 с.
15. Зиц С.В. Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. – М.: «МЕДпресс», 2000. – 125 с.
16. Swedberg K., Eneroth P. et al. Hormones regulating cardiovascular function in with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. //Circulation. -1990. 82. 1730-36 p.

Поступила 4/10-2005

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э.

Московский государственный медико-стоматологический университет, 52 КДЦ Минобороны России, Москва

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с мерцательной аритмией (МА) – актуальная проблема современной кардиологии. Наиболее опасным осложнением МА является ишемический инсульт (ИИ), частота которого в структуре всех тромбоэмболий (ТЭ) составляет 91%. Относительный риск ИИ при МА без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в среднем в 6 раз [14]. У пациентов с МА 2/3 инсультов носят кардиоэмболический характер, однако до 25% ИИ при МА имеют атеротромботическую природу, связанную с атеросклерозом сосудов головного мозга и/или атероматозом дуги аорты [1,8]. Также не следует забывать о роли артериальной гипертензии (АГ) и атеросклеротического поражения сонных артерий. Значение АГ в патогенезе цереброваскулярных заболеваний чрезвычайно велико, около 12% пациентов имеют атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий.

Источником артериальных ТЭ в большинстве случаев служит тромбоз ушка левого предсердия (ЛП). МА способствует расширению полости ЛП и замедлению кровотока в его ушке, что приводит к образованию внутрисердечных тромбов (10-15%). Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) является независимым предиктором ТЭО при МА.

Чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) является методом выбора в диагностике тромбоза ушка ЛП. Благодаря этому методу, в последние годы расширились представления о патогенезе ТЭ при МА [20]. Наличие тромба в ушке ЛП является предиктором транзиторных ишемических атак (ТИА), что подтверждает гипотезу о тромбоэмболическом генезе ТИА при МА [19]. К эхокардиографическим факторам риска (ФР) относят тромб или выраженное спонтанное эхоконтрастирование (СЭ) в левом и правом предсердиях, атероматоз грудного отдела аорты. Независимыми предикторами СЭ являются расширение ЛП, дисфункция ЛЖ, снижение кровотока, а также повышение фибриногена и высокий гематокрит.

В качестве факторов, способствующих тромбообразованию при мерцательной аритмии, рассматривают стагнацию крови в предсердии, увеличенное содержание факторов свертывания крови и натрийуретического пептида, вызывающего повышение гематокрита [17].

При МА отмечаются нарушения в системе гемостаза: повышение в крови фибриногена, Д-Димера, фибринопептида А, эндотелиальных факторов свертывания, нарушается функция тромбоцитов. Нарушения в системе гемостаза проявляются гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза. С возрастом гиперкоагуляция усиливается в связи с активацией свертывания крови и угнетения фибринолиза.

Непрямые антикоагулянты являются препаратами выбора для профилактики ИИ и системных эмболий при МА, что подтверждено крупными проспективными исследованиями [2,6]. Важным моментом в терапии непрямых антикоагулянтами является оценка риска ТЭ и, прежде всего, ИИ. Профилактический прием непрямых антикоагулянтов снижает относительный риск инсульта и смерти на 61% и 33%, соответственно [3]. При выборе тактики антитромботической терапии при МА с целью профилактики ИИ необходимо определять степень риска ТЭО, частота которых связана с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (табл.1). Выделяют три степени риска возникновения ТЭО при МА: низкий риск – менее 2% ИИ в год, средний – 2-5% ИИ в год, высокий – 6% и более в год [1,5].

Цель работы – изучение эффективности и безопасности длительной терапии непрямых антикоагулянтами на показатели гемодинамики и систему гемостаза у больных с МА без поражения клапанов сердца, продолжительностью от 2 до 7 лет, а также оценка риска ТЭ.

Материал и методы

В исследование были включены 58 больных (41 мужчина и 17 женщин) в возрасте от 39 до 76 лет (в среднем – $62,8 \pm 0,91$) с пароксизмальной или постоянной формой МА, имеющих не менее одного фактора риска ТЭ. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась АГ – у 28 (48,3%) пациентов, в сочетании с ИБС – у 29,3%. Инсульт или ТИА в анамнезе имелись у 8 (13,7%) больных.

С целью выявления причины МА, наличия ФР тромбоэмболий, все больные прошли клинико-инструментальное обследование (общий анализ крови, ПВ, АЧТВ, общий анализ мочи, анализ кала на скрытую кровь, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, g-ГГТ) и почек (креатинин), ультразвуковое исследование брюшной

Таблица 1

Стратификация риска развития ТЭ и антикоагуляция у больных с МА без поражения клапанов сердца [16].

Риск ТЭ	Факторы риска	Лечение
высокий (8-12% ИИ в год)	возраст > 75 лет; перенесенные в прошлом ТИА или нарушение мозгового кровообращения, или системные эмболии, сахарный диабет, АГ (САД > 160 мм Нг), ИБС, тиреотоксикоз, сердечная недостаточность, дисфункция ЛЖ	МНО(2,0-3,0) Варфарин
средний (4% ИИ в год)	возраст >65 лет, сахарный диабет, АГ, ИБС, заболевания периферических артерий	МНО(2,0-3,0) Варфарин или аспирин (75-300 мг)
низкий (1% ИИ в год)	возраст <65 лет, отсутствие ФР	Аспирин (75-300мг)

полости, почек, ЭхоКГ, при необходимости проводилась эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), что позволило выявить противопоказания к назначению варфарина или факторы риска кровотечений – такие, как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность (уровень креатинина в крови выше 200 мкмоль/л). Результаты протромбинового теста оценивали с помощью международного нормализованного отношения (МНО), позволяющего контролировать эффективность и безопасность применения прямых антикоагулянтов. МНО учитывает влияние используемого тромбoplastина на величину протромбинового времени (ПВ). Для характеристики активности различных тромбoplastинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ).

$$\text{МНО} = (\text{ПО})^n$$

где ПО = ПВ пациента / ПВ донора

n – величина МИЧ, используемого тромбoplastина

Различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий уровень МНО – 2,5-3,5, средний – 2,0-3,0, низкий – 1,6-2,0.

Критерии исключения: поражения клапанов сердца, тиреотоксикоз, нарушения памяти, наличие противопоказаний к назначению варфарина – геморрагический диатез, цереброваскулярные геморрагии, аневризмы, сосудистые аномалии; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровотечения любой локализации, злоупотребление алкоголем, портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода, нарушения функции печени и почек, гематурия, тяжелая АГ, неопластические процессы, анемия, хирургические вмешательства и травмы с обширной кровоточащей поверхностью, непереносимость (диарея, повышение активности печеночных ферментов, некроз кожи и других тканей вследствие локальных тромбозов) или аллергия (кожная сыпь, отек, лихорадка, крапивница) на препарат. Учитывалось, что риск кровотечения увеличивается при одновременном использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), амиодарона, тироксина, хинолонов, симвастатина и др. Риск для больных язвенной болезнью в анамнезе оценивали индивидуально.

В исследовании в качестве непрямого антикоагулянта применяли варфарин (фирма Nycomed), доза которого подбиралась под контролем МНО. Решение о назначении препарата принималось с учетом частоты рецидивов МА и других факторов, предрасполагающих к эмболиям. Начальная доза препарата составляла 2,5-5 мг/сут. Более низкие стартовые дозы назначались лицам старше 60 лет, пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), АГ, а также при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект варфарина. Коррекция дозы проводилась с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью учитывалась суммарная недельная доза препарата (27,5-37,5 мг). Контроль МНО проводился на 3, 5, 7 сутки после начала приема варфарина, далее – 1 раз в неделю до получения МНО (2,0-3,0) дважды в терапевтическом диапазоне, затем 1 раз в месяц в течение 2-х лет наблюдения. При избыточной гипокоагуляции или повышенной кровоточивости дозу варфарина уменьшали или отменяли на 1-2 дня под контролем ежедневной коагулограммы до достижения терапевтического уровня МНО, далее – ежемесячно.

Наиболее серьезным осложнением при лечении непрямыми антикоагулянтами являются кровотечения (частота которых колеблется от 0,9% до 26,5%), связанные не только с изменениями свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров. К угрожающим жизни кровотечениям относили внутричерепное кровоизлияние, а также кровотечения, сопровождающиеся большой кровопотерей (Нт менее 20%), приводящие к тяжелым органным поражениям – инсульту, инфаркту миокарда и др. Серьезными считали желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), выраженную гематурию, кровохарканье.

К малым кровотечениям относили носовые, геморроидальные, кровоточивость десен, микрогематурию, подкожные гематомы, симптоматическую анемию, хронические кровопотери. Учитывали факторы, повышающие риск кровотечений: интенсивность антикоагуляции, сопутствующую терапию, возраст больных, так как антикоагулянтная терапия неизбежно увеличивает риск кровотечений, особенно у пожилых больных [12].

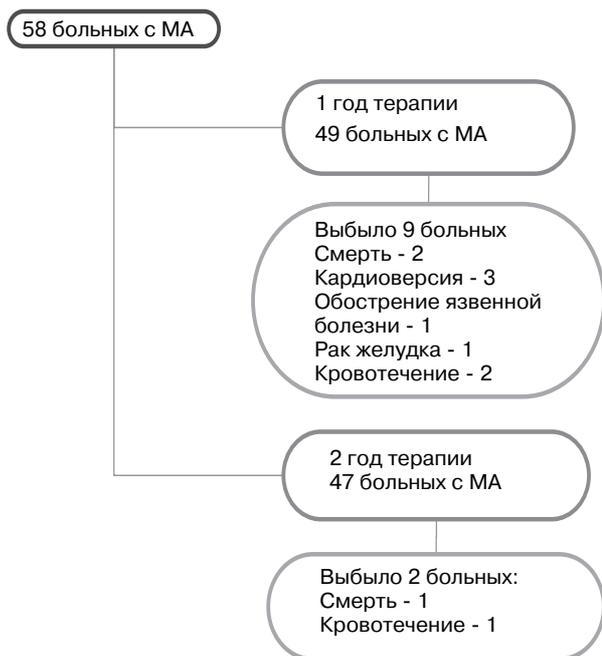


Рис. 1. Результаты 2-летнего ведения больных с МА.

Пациенты наблюдались два года. Полное плановое обследование проводилось через 6 месяцев, затем ежегодно. Оценивали данные ЭхоКГ, коагулограммы, переносимость и побочные действия препарата. При развитии ТЭ и геморрагических осложнений, обострении ИБС, прогрессировании недостаточности кровообращения, выраженной гематурии, обострении язвенной болезни и др., больные госпитализировались.

Основными конечными точками были системные ТЭ, большие жизнеугрожающие и серьезные кровотечения, сосудистая смерть.

Статистический анализ проводился с использованием программы “STATISTICA 5.5” параметрическими методами с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm m$). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты 2-х летнего наблюдения за больными с МА, принимающими варфарин, представлены на рис.1. За время наблюдения: один больной был исключен в первый месяц терапии в связи с диагностированием опухоли желудка; у 1 больного варфарин был отменен через 7 месяцев терапии в связи с обострением язвенной болезни желудка и плохой переносимостью препарата; трое больных были исключены из исследования в связи с успешным проведением кардиоверсии и сохранением синусового ритма. Из-за развития геморрагических осложнений варфарин был отменен 3 больным: желудочно-кишечное кровотечение, гематурия, меноррагии. За время наблюдения умерло 3 больных: внезапная сердечно-сосу-

Таблица 2
Клиническая характеристика больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца.

Количество больных	58
– мужчины	41
– женщины	17
Средний возраст, лет	62,8±0,91
Длительность аритмического анамнеза, годы	5,2±1,9
Форма МА, n:	
– постоянная	41
– пароксизмальная	17
Основное заболевание, n	
АГ	28
ИБС+АГ	17
Инфаркт миокарда в анамнезе	9
Дилатационная кардиопатия	1
Отсутствие выявленных сердечно-сосудистых заболеваний	3
Факторы риска ТЭ:	
- возраст старше 65 лет, n	18
-перенесенные ТЭ, всего, n	12
ИИ	5
ПНМК	3
системные эмболии	2
повторные ТЭ	2
АГ, n	45
НК, n	23
ИБС, n	26
СД, n	14
увеличение ЛП > 4.0 по данным ЭХОКГ, n	36
Наличие двух и более ФР ТЭ, n	34
Размер ЛП, мм (средний)	46,7±4,4
ФВ ЛЖ, %	51,7±8,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,7
МНО до начала терапии варфарином	1,14±0,03
Среднее значение МНО на протяжении 2-х лет наблюдения	2,32±0,07
Максимальное значение МНО	4,36±0,11
Эпизоды бессимптомного повышения МНО > 4,0%	12,1%
Частота геморрагий за 2 года наблюдения, %	18,9%
Ежегодная частота всех кровотечений, %	9,5%

дистая смерть, фатальный ИИ, прогрессирующая сердечная недостаточность.

Клиническая характеристика больных с МА представлена в табл.2. Среди пациентов высокого риска инсульт и ТИА в анамнезе достоверно чаще отмечались при постоянной форме МА, чем при пароксизмальной (17% и 5,8% больных, соответственно, $p < 0,05$). Внутривенные тромбы были выявлены у 5 (8,6%) больных с МА неклапанной этиологии. В анамнезе у них чаще встречались АГ и инфаркт миокарда. При пароксизмальной МА внутрисердечные тромбы не были выявлены ни в одном случае, а при постоянной

форме МА – у 12,2%, причем у большинства из них отмечалась тахисистолическая форма МА.

Влияние сниженной ФВ на функцию ЛП и его ушка, а также местная активация свертывания крови создают условия для тромбообразования, что позволяет объяснить значимость недостаточности кровообращения в формировании и сохранении тромба.

За два года терапии варфарином был отмечен один эпизод ТЭ (0,8% в год). Средняя частота случаев смерти, не связанной с ТЭ, составила 1,72% в год. Фатальный ИИ произошел на первом году терапии у больного 64 лет с длительной АГ при среднеинтенсивном уровне гипокоагуляции (колебания индивидуального МНО=2,5-2,6).

В течение 2-х летнего периода наблюдения примерно у 87% больных МНО регистрировалось в терапевтических пределах (2,0-3,0), у 13% МНО было <2,0. Средние значения МНО на первом году терапии варфарином составили $2,28 \pm 0,08$, на втором – $2,34 \pm 0,07$.

Угрожающие жизни кровотечения и внутричерепные кровоизлияния не наблюдались. У одного больного развилось желудочно-кишечное кровотечение, расцененное как серьезное и потребовавшее проведение ЭГДС для установления источника кровотечения и его устранения, у другого – длительная гематурия, что потребовало отмены варфарина. Четкой связи развития геморрагических осложнений с повышением уровня гипокоагуляции не обнаружено.

Небольшие кровотечения были наиболее частыми у пациентов при среднеинтенсивном уровне антикоагуляции. Наиболее часто отмечалась кровоточивость десен -2, носовые кровотечения -3, микрогематурия -2, у одного больного наблюдалось кровоизлияние в склеру. Эпизоды малых кровотечений отмены препарата не требовали, в указанных случаях уменьшалась доза варфарина.

Таким образом, частота развития геморрагий за первый год наблюдения составила 13,7%, за второй год – 6,12%. Малые кровотечения, возникшие на первом году терапии, составили 10,3%, наибольшая их частота отмечалась в течение первого месяца – 3,4%, что связано с титрованием дозы варфарина, на втором году – 4,08%. Частота всех геморрагических осложнений составила 9,5% в год, из них больших – 1,72% в год.

В течение года наблюдалось 2 смертельных исхода: фатальный ИИ (частота ИИ на фоне варфарина составила 1% в год), в другом случае смерть наступила вследствие декомпенсации кровообращения на фоне длительно существующей АГ. На 2 году терапии зарегистрирован случай внезапной сердечно-сосудистой смерти.

У 42 пациентов за 2 года терапии варфарином не было отмечено эпизодов кровотечений, у 11 на про-

Таблица 3
Геморрагические осложнения у больных с МА за 2 года терапии варфарином

Показатель	1-й год наблюдения n=58	2-й год наблюдения n=49
Все кровотечения, %	13,7	6,12
Большие кровотечения, %:	3,4	0
-угрожающие жизни	0	0
-серьезные	3,4 (ЖКК, гематурия)	2,0 (меноррагии)
Малые кровотечения, %:	10,3	4,1
- кровоточивость десен	1,7	2,0
-носые кровотечения	3,4	2,0
-микрогематурия	3,4	0
-кровоизлияние в склеру	1,7	0

тяжении двух лет возникали различные геморрагии (табл.3). Среднее значение МНО за 2 года терапии у больных с геморрагическим осложнением было выше, чем у больных без кровотечения (МНО $2,88 \pm 0,9$ и $2,34 \pm 0,05$, соответственно). Малые кровотечения возникали как на фоне терапевтических значений МНО, так и повышенных – МНО>3,0. Развитие геморрагий на фоне адекватного уровня антикоагуляции (4 случая) были связаны с обострением хронического пиелонефрита, повышением уровня АД, приемом НПВС, самостоятельным увеличением дозы препарата.

У 7 (12,1%) больных с МА на фоне оттитрованной антикоагулянтной терапии отмечалось бессимптомное повышение МНО>4,0, потребовавшее коррекции терапии.

Обсуждение

Наличие МА, независимо от ее формы и длительности существования, является фактором риска ИИ и системных эмболий. По данным четырех крупных эпидемиологических исследований, проведенных в разных популяциях, относительный риск инсульта при МА без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в 6 раз [4,5]. МА значительно ухудшает качество и продолжительность жизни больных из-за возможного развития ТЭО, сердечной недостаточности. Нарушения внутрисердечной гемодинамики при МА в значительной степени связаны с аритмическими сокращениями желудочков, что способствует тромбообразованию в ушке ЛП[19].

Результаты нашего исследования подтвердили высокую эффективность не прямых антикоагулянтов, в частности, варфарина, в профилактике ТЭО у больных с МА, что доказано в шести проспективных рандомизированных исследованиях, мета-анализ которых обнаружил снижение относительного риска ТЭО и, прежде всего, ИИ при МА на 61% при использовании варфарина [3]. Риск развития инсульта у боль-

Показания к антикоагулянтной терапии при мерцательной аритмии



Рис.2. Антикоагулянтная терапия при мерцательной аритмии

ных, ранее перенесших ТИА, составляет: при антикоагулянтной терапии – 4 случая на 100 больных в течение года, при лечении аспирином – 10 случаев на 100 больных в год [10,12].

Частота ТЭО у наших больных составила 0,86% в год, что свидетельствует о высокой эффективности длительной терапии варфарином. Высокая частота факторов риска ТЭ у большинства наших больных (94,8%) позволила отнести их к группе высокого риска с частотой ИИ более 6% в год. По данным исследования EAFT риск повторных ТЭ у таких больных составляет 12% в год [4].

Реакция организма на варфарин весьма вариабельна и зависит от многих факторов: дозы препарата, пола и возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени, почек и др.

Антикоагулянтная терапия сопряжена с повышенным риском кровотечений, связанных не только с изменением свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров. В случаях повышения кровоточивости и возникновения кровотечения, как при выраженной гипокоагуляции, так и при нормальных лабораторных показателях, для восстановления полноценного гемостаза непрямые антикоагулянты отменяются и назначается витамин К [15].

При назначении непрямых антикоагулянтов важно определить наличие и состояние потенциальных источников кровотечений у каждого больного, применяя при необходимости дополнительные методы

диагностики. Необходимо учитывать факторы, повышающие риск кровотечений: возраст, интенсивность антикоагуляции, перенесенный инсульт, АГ, сопутствующую терапию. Предшествующий инсульт в ряде работ признан ФР развития внутричерепного кровоизлияния на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами [7]. Наиболее частыми геморрагическими осложнениями являются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия.

Частота геморрагий в нашем исследовании составила 9,5% в год, из них серьезных – 0,9%, что согласуется с результатами крупных рандомизированных исследований. По данным исследования SPAF, посвященного изучению эффективности варфарина в отношении профилактики ИИ у больных МА, частота геморрагических осложнений (половину составляли геморрагические инсульты) на терапии варфарином составила 1,5% в год, у больных старше 75 лет – 2,0% в год.

В 6,8% случаев малые кровотечения возникали на фоне оптимального уровня антикоагуляции, что согласуется с проспективным исследованием ISCOAT[15]. Развитию кровотечений также может способствовать и одновременный прием нескольких групп препаратов, взаимодействие которых трудно прогнозировать. Антикоагулянтная терапия неизбежно увеличивает риск массивных кровотечений, особенно у пожилых людей.

Оптимальный уровень лечения непрямыми антикоагулянтами лежит на границе опасности развития

кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурию, кровоточивость десен и др., что наблюдалось и у наших больных. В легких случаях кровоточивости мы снижали дозу препарата под контролем МНО или прерывали лечение на короткий срок.

Учет показаний и противопоказаний к назначению препарата, выбор адекватной схемы лечения и постоянный контроль показателей гемокоагуляции повышает безопасность антикоагулянтной терапии (рис.2.). На стабильность антикоагулянтного действия варфарина оказывает влияние множество факторов – таких, как характер питания, физическая активность, функциональное состояние печени и почек, наличие сопутствующей патологии, так и взаимодействие не прямых антикоагулянтов со многими лекарственными средствами, которые могут как усиливать, так и ослаблять антикоагулянтное действие.

Первые месяцы лечения сопряжены с более высоким риском кровотечений (до 3%) вследствие неустойчивого уровня антикоагуляции при подборе оптимальной дозы препарата. По результатам многочисленных исследований, для обеспечения эффективной антикоагулянтной профилактики системных ТЭ при МА и уменьшения риска кровотечений рекомендованы терапевтические значения МНО в диапазоне 2,0 – 3,0. Следует иметь в виду, что при $MNO < 2,0$ риск инсульта начинает увеличиваться, а при $MNO > 4,0$ – возрастает риск геморрагических осложнений. Больные старше 75 лет должны получать щадящие режимы антикоагуляции (МНО 1,6-2,0).

Терапевтические значения МНО в нашем исследовании имели 87% больных, у 13% больных пожилого возраста среднее значение МНО составляло $1,8 \pm 0,13$, что было обусловлено сопутствующей патологией, терапией, влияющей на уровень антикоагуляции, эпизодами малых кровотечений. У 7 (12,1%) больных отмечалось бессимптомное повышение $MNO > 4,0$. Более высокие средние и максимальные значения МНО наблюдались у больных с кровотечениями, отмечался шире разброс значений, что подтверждает наличие прямой зависимости развития кровотечений от интенсивности антикоагуляции. У больных с МА и высоким риском развития системных ТЭ уровень антикоагуляции по уровню МНО должен быть не менее 2,0.

Таким образом, длительная антикоагулянтная терапия варфарином у больных с МА неклапанной этиологии является эффективной в целях профилактики ТЭО, что сопоставимо с результатами крупных рандомизированных исследований. Терапия может быть достаточно безопасной при регулярном контроле за уровнем антикоагуляции. Определение МНО (ежемесячно) с учетом различных тромбопластинов повышает безопасность терапии (коррекция дозы препарата и при возможности других ФР) и снижает риск гемор-

рагических осложнений. Анализ осложнений антикоагулянтной терапии показал отчетливое преимущество варфарина в профилактике системных ТЭ у больных с МА, за исключением лиц с высоким риском геморрагий.

Угрожающие жизни кровотечения (УЖК) на фоне терапии варфарином составляют 0,83%. Большое значение при этом имеет сопоставление вероятности повторных кровоизлияний и риска развития ТЭ. У 66% больных источник кровотечений локализован в желудочно-кишечном тракте [15]. С другой стороны, высокий риск развития повторных кровотечений у значительной части больных связан с нестабильностью реакции их организма на варфарин. Меры по предотвращению обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта и достижение устойчивой переносимости антикоагулянтов способствуют снижению частоты возвратных геморрагических осложнений при терапии варфарином. У 70% больных с УЖК отмечается сочетание 2 и более ФР, в том числе наличие ишемического инсульта в анамнезе, применение аспирина и НПВС, чрезмерное употребление алкоголя, язва желудка, предшествующие желудочно-кишечные кровотечения [7].

Аспирин 325 мг является альтернативой непрямым антикоагулянтам в профилактике ТЭО у больных с МА и показан больным, у которых проведение антикоагулянтной терапии проблематично или противопоказано, а также больным с относительными показаниями к антикоагулянтной терапии. Объединенный анализ исследований (AFASAK, SPAF I-III), посвященный изучению эффективности аспирина у больных с МА, обнаружил снижение риска развития ИИ на 18% [10,12]. Сравнение эффективности аспирина и варфарина в первичной профилактике ИИ у больных с МА в исследовании SPAF II существенной разницы в частоте ИИ и системных ТЭ в группах варфарина и аспирина не выявило.

Неоспоримо преимущество варфарина перед аспирином у больных с МА и перенесенным ИИ в отношении профилактики повторных ИИ [12]. Имеются данные об эффективности комбинированной терапии варфарином и дезагрегантом – аспирином, клопидогрелем у больных с МА высокой степени риска ТЭ [18], а также сравнение аспирина и клопидогреля со стандартной терапией варфарином [11,13].

При сердечной недостаточности и кардиомиопатии высокий риск эмболии определяет показания к антикоагулянтной терапии.

Крайне интересным и перспективным в плане профилактики ТЭО у больных с МА является ксимелагатран – прямой ингибитор тромбина. К важным преимуществам препарата относится то, что он не требует регулярного лабораторного контроля и индивидуального подбора дозы при его применении, имеет мини-

мальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, однако в 6% случаев вызывает обратимое повышение печеночных ферментов [9]. Открытым остается вопрос о клинической значимости гиперферментемии (как правило, преходящей). Не изучен эффект длительной терапии ксимелагатраном. Известно, что следствием пропуска очередных доз приема препарата может стать утяжеление основного заболевания.

Варфарин в течение многих лет успешно применяется с целью профилактики и лечения тромбозов и является общепризнанным мировым стандартом для лечения больных с повышенным риском тромбообразования. Клинические исследования последних лет убедительно показали, что длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с МА уменьшает риск ИИ при оптимальном уровне антикоагуляции.

Выводы

1. МА является клиническим условием высокого риска тромбоэмболических осложнений. Частота ишемического инсульта на фоне двухлетней терапии варфарином составила 0,8% в год.

Литература

1. Панченко Е.П. Профилактика кардиоэмболического инсульта у больных мерцательной аритмии//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003.- №2(3).-С.64-69.
2. Atrial fibrillation investigators. Risk Factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials// Arch Intern Med 1994; 154: 1449-1457.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation//Eur Heart J 2001;22:1852-1923.
4. EAFT (European Atrial Fibrillation) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke// Lancet 1993; 342: 1255-1262.
5. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group//Ann Intern. Med. 1993;118:511-520.
6. Green C.J., Hadorn D.C., Bassett K. et al. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: A critical appraisal and meta-analysis // Can. J. Cardiol. 1997; v.13: 811-815.
7. Gorter J. W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT)//Neurology 1999;53:1319-1327.
8. Hart R.G., Halperin J.L., Pearce L.A., et al. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials // Ann Intern Med 2003; v.138 (10): 831-838
9. Halperin JL; Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V) //Am. Heart J. 2003 Sep;146(3):431-438.
10. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials// The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. 1999;30:1223-1229.
11. Lidell C, Svedberg LE, Lindell P, Bandh S, Job B, Wallentin L. Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation// Thromb Haemost. 2003 May; 89(5): 842-846.
12. Mant JW, Richards SH, Hobbs FD et al.; Midlands Research Consortium of General Practice. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population [ISRCTN89345269]//BMC Cardiovasc Disord.2003 Aug 26;3(1):9.
13. Muller I, Massberg S, Zierhut W et al. Effects of aspirin and clopidogrel versus oral anticoagulation on platelet function and on coagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation (CLAFIB)//Pathophysiol Haemost Thromb. 2002 Jan-Feb;32(1):16-24.
14. Nagpal S, Anderson D, Putnam W et al. Stroke prevention in hospitalized patients with atrial fibrillation: a population-based study//Can J Clin Pharmacol. 2003 Winter;10(4):197-201.
15. Pengo V, Legnani C., Noventa F. et al. ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study//Thromb Haemost 2001;85:418-422.
16. Risk stratification and anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation. Adapted from Lip et al//BMJ 2002; 325: 1022-1025.
17. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Anticoagulant therapy modifies fibrinolytic dysfunction in chronic atrial fibrillation// Haemostasis 2000; 30(4): 219-224.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation randomised clinical trial// Lancet. 1996; v.348: 633-638.
19. Stoddard M.F., Singh P., Dawn B. et al. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation//Am Heart J. 2003;145:4:1112-1118.
20. Thamilarasan M., Klin A.L. Transesophageal Echocardiography (TEE) in Atrial Fibrillation//Cardial clin 2000;18:4:1-18.

Поступила 29/05-2005

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ КУПИРОВАНИИ ПАРОКСИЗМОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *

Бунин Ю.А., Анфалова Л.К.

Российская медицинская академия последилового образования, Москва.

Резюме

В плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и безопасность пропafenона с целью медикаментозной кардиоверсии пароксизмов фибрилляции (ФП). В исследование включено 50 больных в возрасте от 28 до 69 лет (средний возраст - $53,9 \pm 9,7$ года) с пароксизмами ФП продолжительностью менее 48 часов. Методом случайной выборки больным однократно давали 600 мг пропafenона или плацебо перорально. Через 8 часов наблюдения восстановление синусового ритма в группе пропafenона было достоверно выше, чем в группе плацебо (85,7 % и 33,3 % соответственно, $p=0,001$). Время восстановления синусового ритма было, в среднем, $2,5 \pm 1,9$ часа в группе пропafenона и $3,8 \pm 1,5$ часа в группе плацебо.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, пропafenон.

Фибрилляция предсердий - наиболее часто встречаемая в клинической практике тахикардия, распространенность которой в общей популяции составляет 0,3 – 0,4% [3,4,5,12]. Частота выявления ФП увеличивается с возрастом: среди людей 50-59 лет она составляет менее 1%, а старше 80 лет – более 6% [5, 10, 19].

ФП чаще возникает при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, которые включают ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, пороки митрального клапана, дефект межпредсердной перегородки, гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию и др. Кроме того, ФП развивается при тиреотоксикозе, хронических обструктивных заболеваниях лёгких, тромбоэмболии легочной артерии, злоупотреблении алкоголем.

Наиболее эффективный и быстрый способ восстановить синусовый ритм – электрическая кардиоверсия, которая успешна приблизительно в 90% случаев. Но её недостаток заключается в необходимости применения анестезии и развитии иногда таких тяжелых осложнений, как фибрилляция желудочков и острая левожелудочковая недостаточность [11, 18]. Фармакологическая кардиоверсия хотя менее эффективна (60-80%), но проста в выполнении и не требует специальных условий для проведения. Однако, при её применении возможно развитие побочных эффектов, связанных с действием препарата [1].

Среди антиаритмических препаратов большой популярностью для восстановления синусового ритма у больных с ФП пользуется пропafenон, благодаря его эффективности и хорошей переносимости. Пропafenон – антиаритмический препарат IC класса, обладающий умеренно выраженными бета - блокирующими и кальций - блокирующими свойствами [3]. При при-

менении пропafenона происходит удлинение интервала P-Q и интервалов AH и HV, а также расширение комплекса QRS. Препарат удлиняет эффективный рефрактерный период предсердий, атриовентрикулярного узла, дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения, и в меньшей степени - желудочков. Не наблюдается каких-либо значимых изменений интервала Q-T [8, 9, 12, 16]. В то же время, остаётся недостаточно изученным вопрос о соотношении эффективности и безопасности пропafenона при пероральном купировании пароксизмов ФП.

Цель нашего исследования - оценить достоверность купирующей эффективности однократным пероральным приемом 600 мг пропafenона (Пропанорм, "PRO.MED.CS Praha a.s.") пароксизмов ФП в сравнении с плацебо и провести анализ его побочных эффектов.

Материал и методы

В исследование были включены 50 больных в возрасте от 28 до 69 лет (средний возраст - $53,9 \pm 9,7$ года) с пароксизмами ФП продолжительностью не более 48 часов. Среди них 17 женщин (34%) и 33 мужчин (66%). Группа пропafenона включала 35 больных, а группа плацебо – 15.

Критерии исключения: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, синдром слабости синусового узла и синусовая брадикардия с ЧСС менее 55 уд/мин, атриовентрикулярная блокада II – III степени, блокада ветвей пучка Гиса, синдром WPW, артериальная гипотензия с систолическим давлением < 100 мм рт. ст., нарушение функции печени и почек, выраженные обструктивные заболевания лёгких. Применение антиаритмических препаратов в предшествующие 8 часов или их длительный профи-

* Основные результаты работы доложены на EUROPACE 2005 в Праге (26 - 29 июня 2005).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Пропафенон ФП (n = 35)	Плацебо (n = 15)	p
Возраст	54,0±9,7	51,7±6,5	0,35
Пол ж/м	12/23	4/16	0,45
Длительность аритмии	5,3±5,1	4,5±4,9	0,57
ЧСС сред (уд/мин)	121,0±29,4	117,4±31,6	0,67
АГ	22 (62,8%)	12 (60%)	1,0
Порок сердца	-	1 (5%)	0,36
Дилатационная кардиомиопатия	1 (2,9%)	-	0,99
Диффузно - токсический зоб, эутиреоз.	1 (2,9%)	1 (5%)	0,96
Идиопатическая форма аритмии	11 (31,4%)	6 (30%)	0,98

Примечание: p - достоверность различий показателей между больными в группе пропафенона и плацебо.

Таблица 2

Основные эхокардиографические показатели обследованных больных

ЭхоКГ показатели	Пропафенон ФП (n = 35)	Плацебо (n=15)	p
Размер ЛП (мм)	37,7±4,1	36,7±5,2	0,43
КДР (мм)	50,6±4,4	51,1±4,3	0,87
КСР (мм)	32,9±2,7	33,8±2,3	0,22
ФВ (%)	60,5±5,7	60,1±5,4	0,80
ТМЖП (мм)	11,4±1,4	11,1±1,7	0,46

Примечание: p - достоверность различий показателей между больными в группе пропафенона и плацебо; ЛП - передне-задний размер левого предсердия; КДР - конечный диастолический размер левого желудочка; КСР - конечный систолический размер левого желудочка; ФВ - фракция выброса, ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки.

лактический приём являлись также поводом для исключения из исследования.

Больным методом случайной выборки однократно давали 600 мг пропафенона или плацебо перорально. Таблетки плацебо по внешнему виду и упаковке не отличались от истинного пропафенона. ЭКГ регистрировали до приёма препарата, через 2, 4 и 8 часов после его назначения, большинству больных проводили мониторинг ЭКГ по Холтеру. Клиническая характеристика и основные эхокардиографические показатели больных представлена в табл. 1 и 2.

Приступы аритмии сопровождалась в большинстве случаев ощущением сердцебиения, одышкой, слабостью, дискомфортом в грудной клетке. Больные группы пропафенона достоверно не отличались по клиническим характеристикам от группы плацебо: по возрасту, полу, длительности аритмического анамнеза, ЧСС.

Группы больных были сопоставимы по структуре заболеваний, среди которых преобладала артериальная гипертензия. У части больных не выявлено заболеваний сердечно-сосудистой системы, лёгких и эндокринной патологии, поэтому такая форма аритмии была отнесена к идиопатической. Один больной с диффузно-токсическим зобом II степени в стадии эутиреоза (подтверждено лабораторными методами диагностики) при первом пароксизме фибрилляции предсердий получил плацебо, при этом эффект был отмечен через 7,5 часов. При повторных приступах он

принимал 600 мг пропафенона и синусовый ритм восстановился через 1,5 часа и 45 минут.

Как видно из табл.2, больные группы пропафенона и плацебо не различались и по основным ЭхоКГ показателям.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета компьютерных программ BIOSTAT с использованием стандартных методов вариационной статистики и вычислением критерия Стьюдента. При значении $p > 0,05$ различия считались статистически незначимыми. Данные в таблицах и тексте приведены в виде $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина показателя, σ – ее стандартное отклонение.

Результаты

Сравнительный анализ, проведённый между группами пропафенона и плацебо показал, что эффективность в купировании пароксизмов ФП была достоверно выше в группе пропафенона, чем в группе плацебо: в группе пропафенона из 35 больных синусовый ритм восстановился через 2 часа у 23 больных (65,7%), через 4 часа - у 26 (74,8%), через 8 часов - у 30 больных (85,7%); а в группе плацебо из 15 больных через 2 часа - у 2 больных (13,3%, $p=0,001$), через 4 часа - у 5 больных (33,3%, $p=0,001$), через 8 часов - также у 5 больных (33,3%, $p=0,001$). Результаты исследования представлены на рис 1.

Время восстановления синусового ритма у больных с ФП в группе пропафенона составляло, в сред-

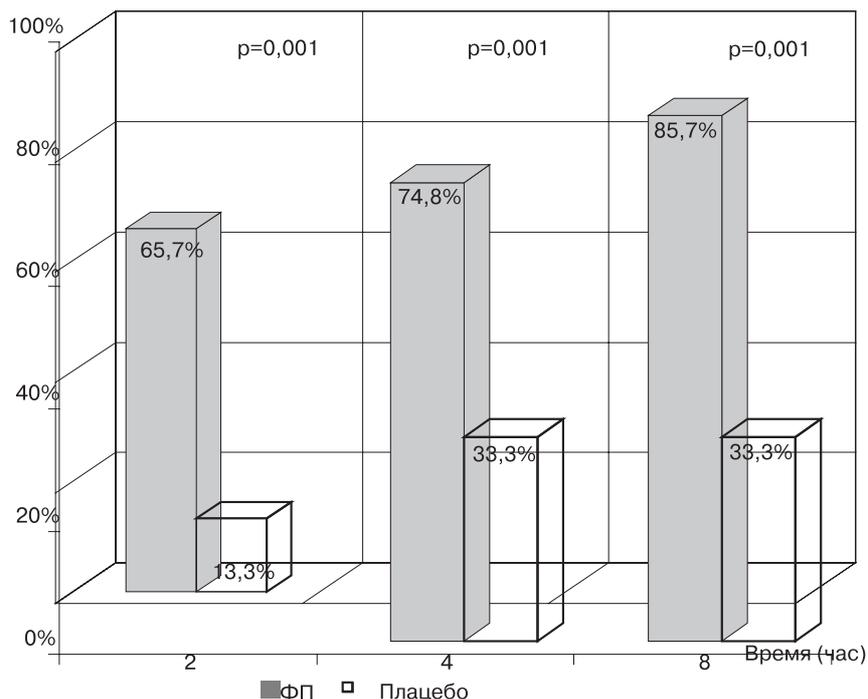


Рис. 1. Сравнение эффективности однократного перорального приёма 600 мг пропafenона и плацебо при купировании пароксизмов ФП.

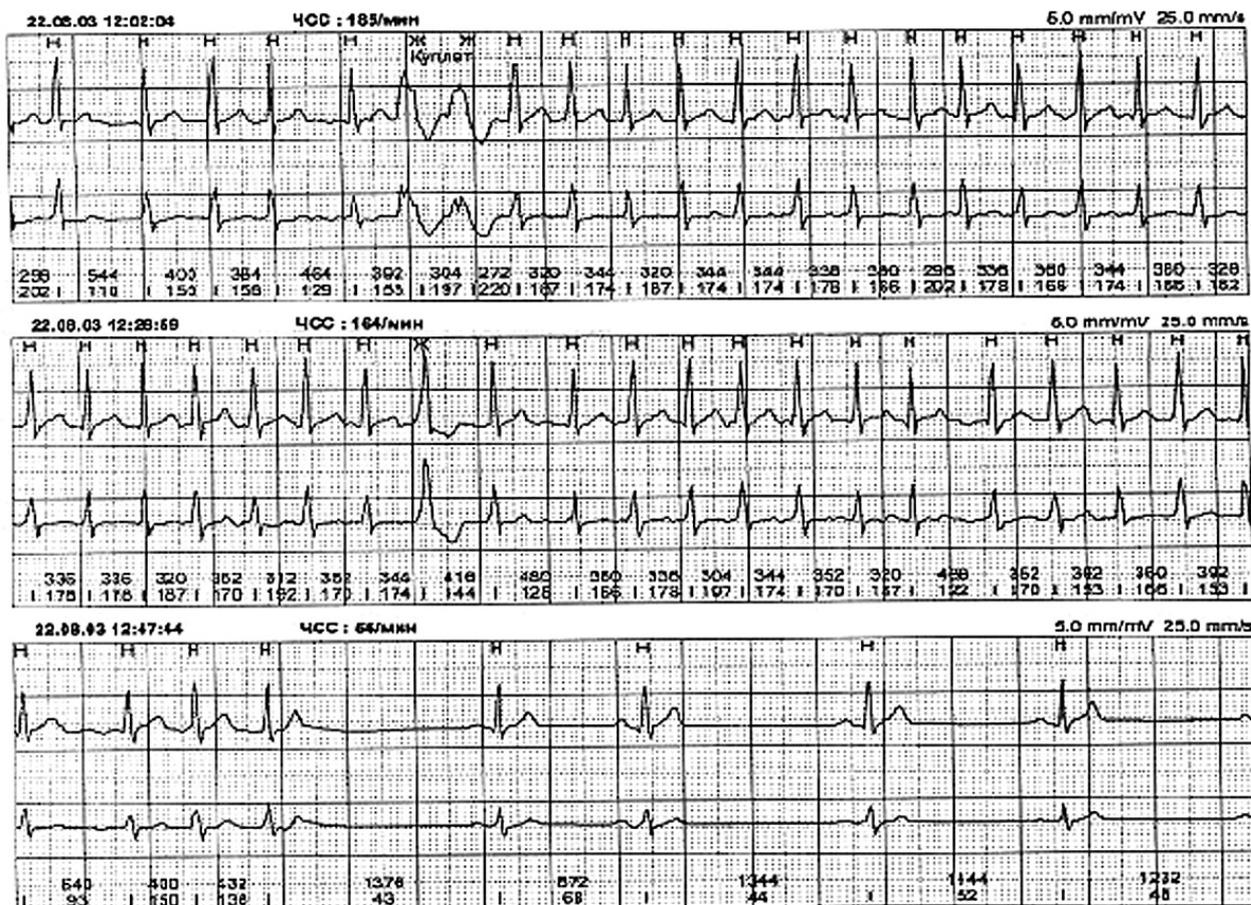


Рис. 2. Холтеровское мониторирование ЭКГ: купирование пароксизма ФП 600 мг пропafenона через 2 часа после приема. На верхней панели 6 и 7, на средней панели 8 - желудочковые комплексы с aberrантным проведением.

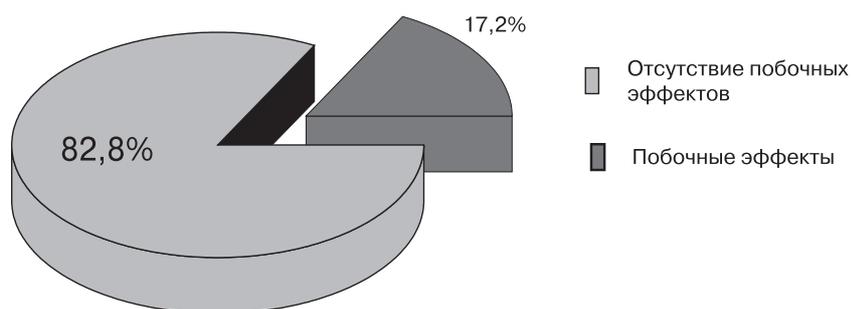


Рис. 3. Побочные эффекты пропafenона у больных с пароксизмами ФП.

нем, $2,5 \pm 1,9$ часа, а в группе плацебо - $3,8 \pm 1,5$ часа. У 4 больных через 1-1,5 часа после однократного перорального приема 600 мг пропafenона зарегистрировано аберрантное проведение суправентрикулярных импульсов на желудочки (рис. 2).

Побочные эффекты в группе пропafenона наблюдались у 6 (17,2%) больных: головокружение, тошнота, нарушение зрения или слабость (рис. 3). У одного из этих больных с гипертонической болезнью III ст. зарегистрирован переход фибрилляции предсердий с ЧСС 135 уд/мин в трепетание предсердий неправильной формы с ЧСС 110 уд/мин.

В группе плацебо побочных эффектов не наблюдалось.

Обсуждение

Лечение ФП представляет актуальную проблему клинической аритмологии. Её симптомы в значительной степени связаны с высокой частотой сокращения желудочков, которая может контролироваться с помощью применения препаратов, блокирующих проведение суправентрикулярных импульсов через атриовентрикулярный узел. Современными методами лечения ФП являются ритм-контроль и контроль за частотой желудочковых сокращений во время ФП. Однако, купирование ФП, особенно у пациентов без выраженных структурных поражений миокарда, является, по нашему мнению, целесообразным. Хотя спонтанная конверсия ритма в первые 24 часа после начала ФП отмечается у 50% больных, более ранняя нормализация синусового ритма улучшает состояние больного, ликвидируя симптомы, связанные с ФП, уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, предотвращает развитие аритмогенной кардиомиопатии и возможность электрофизиологического ремоделирования. Предсердное электрофизиологическое ремоделирование проявляется в пределах нескольких часов от начала ФП, в результате чего уменьшается рефрактерность предсердий, что способствует продолжению ФП и уменьшает успех кардиоверсии [13, 14].

В последние годы в ряде плацебо - контролируемых исследований была показана достаточно высокая эффективность и безопасность фармакологической кардиоверсии антиаритмическими препаратами IC класса - пропafenоном и флекаинидом. Купирующую эффективность однократного перорального приема пропafenона оценивали в сравнении с плацебо и другими антиаритмическими препаратами. Сообщалось о превосходстве пропafenона над плацебо, дигоксином плюс хинидином, внутривенным и пероральным введением амиодарона в течение 8 часов наблюдения [2, 4, 6, 7, 13]. В этих исследованиях было показано, что купирующая эффективность перорального приема 600 мг пропafenона в течение 8 часов у больных с ФП составляла 43 - 89%, а время восстановления синусового ритма колебалось от 2 до 4 часов. В 2001 году пропafenон рекомендован экспертами АСА/АНА/ESC для проведения фармакологической кардиоверсии ФП, продолжительностью не более 7 дней (класс рекомендации I, уровень доказательств A) [3]. В нашем исследовании эффективность перорального приема пропafenона при ФП оказалась высокой, как и в некоторых других плацебо контролируемых исследованиях [4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17].

У него не наблюдалось опасных побочных эффектов, как у антиаритмиков IA и III классов - в частности, таких как развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт". Тем не менее, препараты IC класса, замедляя скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия, приводят к нарушению внутривентрикулярной проводимости и расширению QRS. Редко возникает трансформация ФП в трепетание предсердий.

Проаритмические побочные эффекты пропafenона в плацебо-контролируемых исследованиях составляли 14-19%: ТП с АВ проведением 2:1 и 1:1, асистолия желудочков (до 5,2 сек), брадикардия, гипотония. Так, хотя трансформация ФП в ТП с высокой частотой сердечных сокращений наблюдается и в группе плацебо, но в группе пропafenона она описана достоверно чаще [6, 7]. Эта связано с тем, что пропafenон, умень-

шая частоту предсердных волн и увеличивая длину волны, способствует трансформации ФП в ТП и ускоренному атриовентрикулярному проведению.

Выводы

Медикаментозная кардиоверсия однократным пероральным приёмом 600 мг пропafenона пароксизмов фибрилляции предсердий продолжительностью менее 48 часов, которая при наблюдении в течение 8 часов составила 85,7 %, продемонстрировала высокую эффективность. Это достоверно выше, чем в

группе плацебо за тот же период наблюдения - 33,3 % ($p=0,001$).

Побочные эффекты пропafenона у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий наблюдались в 17,2 % случаев. При этом серьёзных гемодинамически значимых осложнений не наблюдалось, что позволяет безопасно применять его в амбулаторных условиях.

Таким образом, однократный пероральный приём 600 мг пропafenона безопасен и высоко эффективен в восстановлении синусового ритма у больных с ФП длительностью менее 48 часов.

Литература

1. Бунин Ю.А. Лечение тахикардии сердца. Москва, 2003. — С.15-20.
2. Хаминаева Е.О., Шевченко Н.М., Богданова Е.Я., и др. Сравнительная эффективность однократного приема внутрь амиодарона и пропafenона в купировании пароксизмального мерцания предсердий // Российский кардиологический журнал. 2003;2:49-52.
3. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation // Circulation 2001;104:2118-2150.
4. Azpitarte J., Alvarez M., Baun O., et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation // Eur. Heart J. 1997; 18:1649-1654.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on risk of death. The Framingham Heart Study // Circulation. 1998; 98:946-952.
6. Boriani G., Capucci A., Lenzi Tet al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration // Chest. 1995;108:355—358.
7. Capucci A., Boriani G., Botto G.L., et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide // Am. J. Cardiol. 1994;74:503—505.
8. Connolly S J, Kates RE, Lebsack CS et al. Clinical pharmacology of propafenone // Circulation. 1983; 68:589-596.
9. Dukes ID, Vaughan Williams EM. The multiple modes of action of propafenone // Eur. Heart J. 1984;5:115-125.
10. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation // Lancet. 1987;1:526-529.
11. Johan EP, Wåkfare. Acute treatment of atrial fibrillation. Why and when to maintain sinus rhythm // Am. J. Cardiol. 1998, march 19.
12. Kastor JA. Arrhythmias. Philadelphia: W.B.Saunders company. 1994, p 25-124.
13. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. 2001;37:542—547.
14. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms // Am. Heart J. 2003;145:787—794.
15. Kingma JH, Suttorp MJ. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil // Am. J. Cardiol. 1992;70:56A-60A.
16. Miller JM, Zipes DP. Management of the patient with cardiac arrhythmias /In Braunwald E., Zipes D., Libby P. (eds). Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B.Saunders company. 2001. P.728.
17. Reimold S, Maisel W, Antman F. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis // Am. J. Cardiol. 1998;82:66-71.
18. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation // Am. J. Cardiol. 1999;84:147R—151R.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991;22:983-988.

Abstract

In a placebo-controlled study, propafenone efficacy and safety for pharmaceutical cardioversion in atrial fibrillation (AF) paroxysms were studied. The study included 50 patients aged 28-69 years (mean age 53,9±9,7), with AF paroxysms lasting for less than 48 hours. Participants were randomized to propafenone (single dose of 600 mg, per os) or placebo. Eight hours later, sinus rhythm was restored in propafenone group more effectively than in placebo group: 85,7% and 33,3%, respectively ($p=0,001$). Mean sinus rhythm restoring time was 2,5±1,9 and 3,8±1,5 hours, respectively.

Keywords: Atrial fibrillation, cardioversion, propafenone.

Поступила 31/10-2005

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ

Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.
Волгоградский государственный медицинский университет, ГКБ № 3 г. Волгограда

Проблема повышения эффективности лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из центральных в современной кардиологии и имеет большое медико-социальное значение [1]. Последние десятилетия в России характеризуются неблагоприятной динамикой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Причём, более 4/5 всей сосудистой смертности от болезней системы кровообращения приходится на ишемическую болезнь сердца и мозга [2,3]. При этом самой неблагоприятной группой в отношении выживаемости и смертности являются пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) [4]. На сегодняшний день в России основным направлением в лечении и реабилитации больных с постинфарктной ХСН является использование фармакологических средств, немедикаментозных методов и комплекса санаторно-курортных факторов. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рассматриваются как базисные лекарственные средства для терапии ХСН [5]. В то же время, неблагоприятный прогноз диктует необходимость разработки новых подходов к лечению ХСН. В последние годы интенсивно исследуются морфофункциональное состояние ишемизированного миокарда (в том числе, после ИМ) и возможности обратимости его нарушенной функции. Большой интерес для клинициста представляют участки гибернирующего («спящего») миокарда, которые при нормализации баланса « поступление/потребление » миокардом кислорода могут восстанавливать свою функцию. Повлиять на гибернирующие участки миокарда можно путём реваскуляризации или применения лекарственных средств [6,7]. Современным и перспективным направлением в терапии ХСН является использование препаратов, не обладающих прямым инотропным эффектом, оказывающих цитопротективное действие и прямой метаболический эффект на уровне клетки и способствующих повышению эффективности работы миокарда за счет оптимизации синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. В ряде исследований установлено, что некоторые цитопротекторы, ингибирующие β -окисление жирных кислот и активирующие окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствуют улучшению тканевой микроциркуляции и редуцируют гибернированный миокард

[6,8,9,10]. Важным достоинством милдроната является наличие у него нейротропных свойств [11,12,13,14,15], дающих основание для более широких показаний включения его в комплексную терапию ХСН. В то же время, большая часть исследований, которые продемонстрировали эффективность и безопасность применения милдроната, выполнены у пациентов, не получавших в полном объёме стандартной терапии ХСН – β -адреноблокатор + ИАПФ; длительность лечения в этих наблюдениях не превышала 4-6 недель, не было изучено влияние препарата и на функциональное состояние почек [16,17,18,19]. Также нам не встретились сообщения о возможности применения милдроната у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде, когда процессы ремоделирования сердца идут наиболее активно.

Цель исследования состояла в сравнении клинической эффективности и нефротропных эффектов при применении милдроната в комплексной терапии ХСН и стандартного лечения у пациентов с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Материал и методы

В исследование включено 96 больных обоего пола (12 женщин и 84 мужчин) в возрасте от 45 до 64 лет на 15-30 сутки после перенесенного ИМ, осложнившегося развитием ХСН. Средний возраст пациентов – $54,9 \pm 4,1$ года. 56 (58,3%) больных перенесли инфаркт миокарда с зубцом Q, 40 – без зубца Q. 63 (65,6%) больных имели в анамнезе гипертоническую болезнь (ГБ). Для верификации функционального класса (ФК) была использована классификация ХСН по NYHA и тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). 9 пациентов (9,4%) имели I ФК, 65 (67,7%) отнесены ко II ФК, у 22 (22,9%) больных диагностирован III ФК ХСН. Всем, включённым в исследование, пациентам были назначены бета-АБ (метопролол тартрат), ИАПФ (лизиноприл) и дезагреганты (аспирин), 83 больных (86,5%) принимали по показаниям диуретики, а 77 (80,0%) – пролонгированные нитраты или молсидамины, 5 (5,2%) пациентов – сердечные гликозиды, 59 (61,5%) – статины (симвастатин). В исследование не включались больные при наличии противопоказаний к бета-АБ и ИАПФ, имеющие нестабильное клиническое состояние, с систолическим АД < 95 мм рт.ст., сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями, могущими повлиять на результаты исследования.

Таблица 1
Исходная характеристика больных

Параметр	Группа 1	Группа 2
	Базисная терапия + милдронат	Базисная терапия
Количество больных	32	64
Возраст, лет	55,1±4,3	54,6±3,7
Мужчины / женщины	31/5	57/7
ИМ с зубцом Q/без зубца Q	22/18	34/22
Пациенты с ГБ/без ГБ	24 /8	41/23
Ожирение	6	9

После проведения первичного обследования была проведена рандомизация с помощью метода конвертов и сформированы 2 группы больных. Группа 1 – основная (n=32), где дополнительно к стандартной терапии назначали милдронат в дозе 1,0 грамм в сутки (по 0,5 грамма утром и в обед). Группа 2 – контрольная, (n=64), в которой применяли базисную терапию ХСН. Среднесуточная доза метопролола тартрата и лизиноприла составили соответственно, в 1-й группе 46,7±3,14 мг и 10,6±1,38 мг, а во 2-й 47,9±3,57 мг и 10,9±1,19 мг (различий в дозах препаратов нет). Продолжительность исследования – 12 недель. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и применяемым дозам стандартной терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Для решения поставленных целей исследования, в начале и через 12 недель проводилось клиническое обследование пациентов, определяли ТШХ и ФК ХСН. Кроме того, проводили велоэргометрическую (ВЭМ) пробу для объективизации оценки результатов лечения, качества реабилитации, а также для определения уровня толерантности к физической нагрузке (ФН). Всем пациентам в эти же сроки наблюдения проводили эхокардиографическое исследование и

изучали функциональное состояние почек. Систолическая функция левого желудочка оценивалась по фракции выброса (ФВ ЛЖ), а диастолическая функция ЛЖ – по соотношению максимальной скорости раннего пика Е и систолы предсердия А, а также времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Также определяли локальную (сегментарную) сократимость миокарда. Ее интегральным показателем является индекс локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) [20].

Для характеристики функционального состояния почек был исследован уровень альбумина в моче методом иммуноферментного анализа [21]. Экскрецию от 30 до 300 мг/сутки считали микроальбуминурией (МАУ). Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (метод Реберга-Тареева). Функциональный почечный резерв (ФПР), который косвенно отражает состояние гиперфильтрации в функционирующих нефронах, определяли как степень увеличения базальной СКФ после стимуляции мясным белком, выраженную в процентах [22]. Концентрацию натрия в плазме и моче исследовали с помощью колориметрического метода. На основании полученных концентраций натрия в плазме и моче были рассчитаны суточная экскреция и клиренс электролитов.

До начала и после окончания 12-недельного исследования у всех пациентов была проведена оценка уровня качества жизни (КЖ) с использованием Миннесотского опросника качества жизни у больных ХСН (MLHFQ) [1].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу статистической обработки данных “BNDP” и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel, реализованные на PC IBM Pentium 166 MMX. Ста-

Таблица 2
Влияние терапии на функциональное состояние пациентов и морфофункциональные параметры сердца

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=32)			Контрольная группа – базисная терапия (n=64)			p*
	исходно	через 12 недель	p	исходно	через 12 недель	p	
ФК	2,31±0,16	1,56±0,13	0,004	2,14±0,09	1,5±0,22	0,006	0,82
Дистанция 6 мин ходьбы, м	327,3±19,5	426,2±19,9	0,005	343,3±11	424,1±27,02	0,005	0,93
Пороговая мощность, Вт	84,4±5,43	95,6±9,07	0,028	90,48±4,4	103,6±11,2	0,432	0,47
КДРЛЖ, мм	52,45±1,34	50,59±1,23	0,310	56,56±1,0	57,9±1,47	0,974	0,004
РЛП, мм	38,3±0,77	35,4±0,88	0,017	38,2±0,59	39,92±1,02	0,069	0,001
ФВ, %	54,7±1,59	58,12±1,26	0,044	52,4±1,46	53,7±2,13	0,539	0,036
Индекс локальной сократимости миокарда	2,31±0,36	2,04±0,33	0,044	2,38±0,3	2,26±0,34	0,014	0,001
Пик Е/Пик А	1,67±0,12	1,04±0,06	0,001	1,57±0,38	1,17±0,20	0,001	0,001
IVRT, мсек	138,8±7,3	124,7±6,2	0,001	137,9±7,2	129,3±5,9	0,001	0,001

Примечание: p - достоверность различий между исходными и конечными параметрами, p* - достоверность различий между конечными результатами в основной и контрольной группах.

Таблица 3

Влияние терапии на функциональное состояние почек

Показатель	Основная группа – базисная терапия + милдронат (n=32)			Контрольная группа – базисная терапия (n=64)			p*
	исходно	через 12 недель	p	исходно	через 12 недель	p	
Креатинин крови, мкмоль/л	103,3±13	104,3±10	0,731	107,3±11	106,2±11	0,573	0,413
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	110,7±11	113,3±13	0,391	112,9±10	115,5±14	0,229	0,194
% больных со сниженной СКФ	21,9	18,8	0,805	23,4	21,9	0,946	0,653
ФПР, %	-12,8±8,7	6,4±9,1	0,001	-12,5±9,1	-9,8±6,7	0,058	0,001
% больных с истощенным ФПР	75,0	15,6	0,001	76,6	54,7	0,294	0,007
МАХ, мг/сут	39,3±4,2	31,2±3,4	0,001	38,1±4,4	36,3±4,0	0,017	0,001
Сут. экскреция Na, ммоль/сут	103,1±13	181,4±19	0,001	100,6±10	134,6±11	0,001	0,001
% больных с возросшей сут экскрецией Na	-----	75,0	-----	-----	34,4	-----	0,001

Примечание: p - достоверность различий между исходными и конечными параметрами. p* - достоверность различий между конечными результатами в основной и контрольной группах.

статистически значимыми считали отклонения при p<0,05.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения среди больных 1-й и 2-й групп не было летальных исходов и повторных госпитализаций. В обеих группах выявлено значимое улучшение клинического состояния (табл. 2). Следует отметить, что более выраженные позитивные изменения в функциональном состоянии пациентов были обнаружены у больных, получавших милдронат. Об эффективности терапии говорит снижение ФК тяжести ХСН на 32,5% и 29,9%, а также увеличение дистанции ТШХ на 29,4% и 23,5% соответственно, в 1-й и во 2-й группах. Более значимым был также прирост мощности выполненной ВЭМ нагрузки у паци-

ентов основной группы по сравнению с контрольной, что свидетельствует об увеличении коронарного резерва миокарда. В основной группе также уменьшилось количество ангинозных приступов на 11,5% от исходного, а в группе контроля – на 6% (различие между группами достоверно). Это особенно важно, так как в 1-й группе обнаружено в конце 12 недель наблюдения увеличение глобальной сократимости ФВ ЛЖ на 6,3%. Полученные результаты позволяют говорить о благоприятном влиянии милдроната на метаболизм миокарда. Улучшение клинического состояния больных на фоне применения милдроната в составе базисной терапии ХСН ишемической этиологии было выявлено и рядом других исследователей [23, 24]. В 1-й группе пациентов обнаружена более благоприятная динамика ремоделирования сердца:

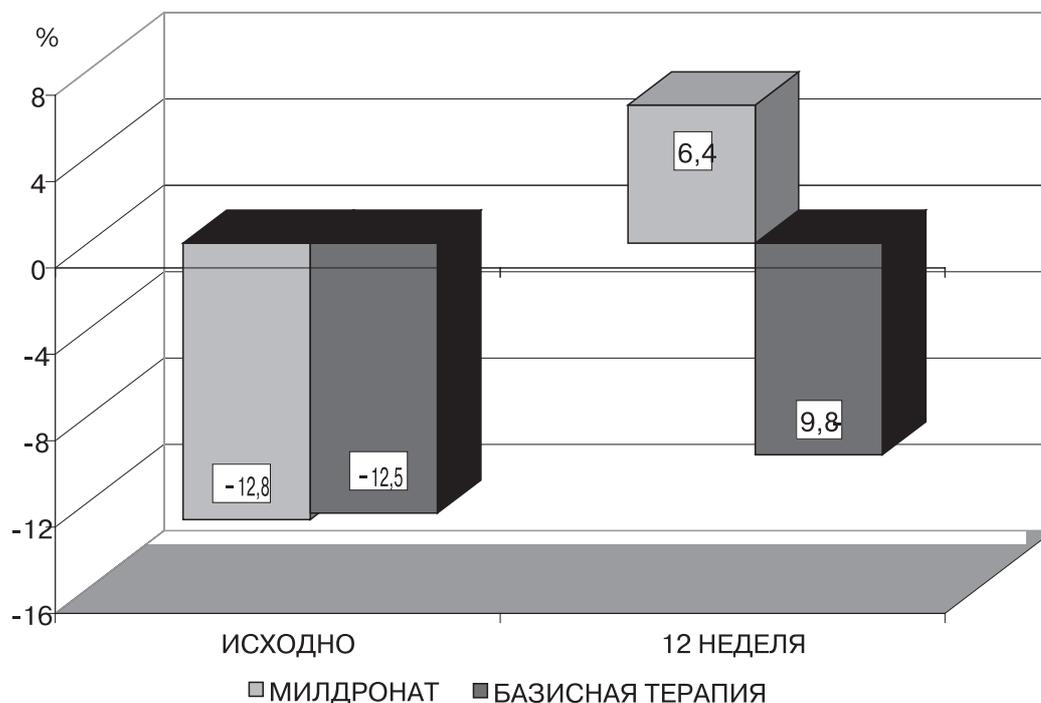


Рис. 1. Влияние терапии на функциональный почечный резерв.

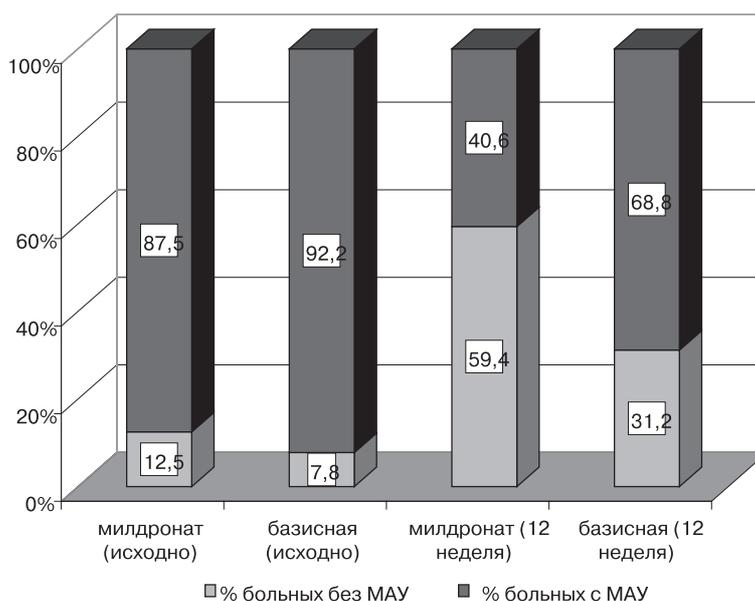


Рис. 2. Влияние терапии на частоту обнаружения микроальбуминурии (МАУ).

под влиянием милдроната наблюдалась тенденция к сокращению дилатированных полостей сердца — на 3,6% конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и размера левого предсердия, отсутствующая в контрольной группе. В конце 12-недельного наблюдения зарегистрировано достоверное снижение ИЛСМ в основной группе — на 11,7 %, а в контрольной — только на 5%, что косвенно отражает “пробуждение” миокарда, восстановление его способности к сокращению, статистически более заметно проявившейся при базисной терапии с включением милдроната. В 1-й группе пациентов, по сравнению со 2-й, значимым было улучшение диастолической функции — IVRT уменьшилось на 10,2% в группе больных, получавших милдронат, и на 6,2% — в контрольной группе.

Положительные изменения в физическом статусе и кардиогемодинамике пациентов позитивно отразились на показателях качества жизни. Сравнительная оценка показателей КЖ в двух группах свидетельствует о благоприятном влиянии добавления милдроната к стандартной терапии у больных ХСН. Согласно Миннесотскому опроснику КЖ больных с ХСН, в основной группе отмечается более выраженное улучшение КЖ — на 7,3% vs 1,7% в контрольной группе.

При изучении показателей функционального состояния почек (табл. 3) установлено, что средние значения уровня креатинина крови и СКФ достоверно не изменялись в процессе 12-недельного наблюдения. В то же время, оба варианта терапии оказали благотворное влияние на внутриклубочковую гемодинамику. Однако у больных, получавших милдронат, произошли более значительные и достоверные изменения (рис. 1) — различия в значениях ФПР между

группами на 12-й неделе наблюдения высокостепенно достоверны. Частота встречаемости больных с истощённым ФПР (прирост СКФ <5% после мясной нагрузки) в конце исследования была достоверно меньше в группе пациентов, получавших базисную терапию + милдронат (на 79,2% vs 28,6% соответственно, в 1-й и во 2-й группах), что свидетельствует об улучшении функционального состояния почечной паренхимы и появления, под влиянием милдроната, возможности увеличения почечной фильтрации при стимуляции. Микроальбуминурия (МАУ) достоверно снизилась в обеих изучаемых группах, но в группе больных, получавших милдронат, достигнут статистически больший эффект: МАУ уменьшилась на 20,6% vs 4,7% в группе больных, получавших базисную терапию. Процент больных с обнаруженной МАУ через 12 недель терапии достоверно снизился только в 1-й группе — на 53,6% vs 25,4% во 2-й группе (рис. 2). В настоящее время микроальбуминурию рассматривают как наиболее ранний и достоверный маркер сердечно-сосудистого неблагополучия, манифестации кардиоренального континуума при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и ХСН, т.е. проградентного процесса нарушения структуры и последующей гибели нефронов, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности [25-29]. Поэтому, устранение микроальбуминурии, безусловно, свидетельствует о высокой эффективности лечения. Положительное влияние терапии на функциональное состояние почек проявилось и во влиянии на канальцевый аппарат: суточная экскреция натрия достоверно увеличилась в обеих исследуемых группах, но значительно больше — в 1-й. В основной группе больных также достоверно чаще встречались пациенты с возросшей

экскрецией натрия по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о нормализующем действии милдроната на реабсорбционную способность канальцевого аппарата у больных с ХСН в раннем постинфарктном периоде.

Заключение

Добавление к стандартной терапии ХСН цитопротектора милдроната улучшает клинико-функциональное состояние постинфарктных больных: уменьшает ФК ХСН, повышает толерантность к физичес-

кой нагрузке, снижает ИЛСМ, улучшает диастолическую функцию сердца и увеличивает ФВ ЛЖ при возрастании коронарного резерва. Включение милдроната в традиционную схему терапии приводило к повышению качества жизни пациентов с ХСН. Применение в комбинированной терапии ХСН милдроната, по сравнению с базисным лечением, способствовало более выраженному улучшению функционального состояния почек, что позволяет рекомендовать его больным ХСН с исходно нарушенной функцией почек.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. // М. - Медиа Медика. - 2000. - 266с.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 4-9.
- Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). Российский кардиологический журнал 2005; 1: 5-15.
- Амосова Е. Н. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда// Украинский кардиологический журнал 1998; 1: 4 – 12.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН//Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(6): 276-298.
- Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Рыжкова Д.В. и др. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности фармакологической коррекции//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч.1: 36-48.
- Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции// Русский медицинский журнал 2000; 8 (17): 685-693.
- Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачёва Т.А. и др. Антиишемическая эффективность милдроната и его влияние на качество жизни и микроциркуляцию у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка//Бюллетень СО РАМН 2003; 110 (4): 15-21.
- Орлова Е.М., Лупанов В.П., Наумов В.Г. и др. Антиангинальная эффективность предуктала МВ и его влияние на перфузию миокарда у больных стабильной стенокардией// Кардиология 2004; 9: 23-29.
- Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца//Кардиология 2001; 8: 14-16.
- Калвиньш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения //Рига. - ПАО «Гриндекс». - 2002.- 39 с.
- Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда //М.-РМАПО.- 2004.-24 с.
- Каган Т.И., Симхувич Б.З., Калвиньш И.Я. и др. Изучение влияния ингибитора карнитинзависимого метаболизма милдроната на окисление жирных кислот митохондрий печени интактных крыс// Вопросы медицинской химии 1991; 3:44-46.
- Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Ходжаева Н.А. Оптимизация нейротропной терапии ишемического мозгового инсульта с помощью препарата милдронат//Неврология 2003; 2(18): 27-29.
- Тулабаева Г.М., Султанходжаева Н.Д., Саатов Т.С. и др. Метаболическая терапия: новый подход к лечению дисциркуляторной энцефалопатии и сердечной недостаточности//Неврология 2003; 3-4 (19-20): 173-174.
- Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клиническая медицина 1999; 77 (3): 41-43.
- 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; 6: 69-74.
- Бойцов С.А., Овчинников Ю.В., Захарова А.И. и др. Применение милдроната для лечения хронической недостаточности кровообращения I стадии у мужчин 40-50 лет// Клиническая медицина и патофизиология 1998; 1-2: 25-29.
- Ольбинская Л.И., Голоколенова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца// Клиническая медицина 1990; 68 (1): 39-42.
- Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.// М. – МИА - 1998 – 367с.
- Стаценко М.Е. Нефротропное действие антигипертензивных средств / Дис. ... докт. мед. наук. – Волгоград – 1999 – 383 С.
- Нефрология: Руководство для врачей. В 2-х томах. Т. 1/Под ред. И.Е. Тареевой/РАМН.-М.: Медицина.- 1995.- 499 с.
- Митрохин В.Е. Миокардиальная цитопротекция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Фарматека 2003; 12:109-111.
- Мартынов А.И., Куликов К.Г., Юшук Е.Н. и др. Клинико-функциональное состояние и вариабельность сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной стандартной терапии в сочетании с миокардиальными цитопротекторами // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(3), ч.1: 74-79.
- Старкова Г.В. Нарушение функции почек и возможности её медикаментозной коррекции у больных хронической сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде.//Дисс... канд. мед. наук. – Волгоград – 2004 – 240 С.
- Verhave J. C., Hillege H. L., Burgerhaf J. G. et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women//J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 15 (5): 1330-1335.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек//Терапевтический архив 2004; 6: 39-46.
- Чернявская Т.К. Эффективность и безопасность немедикаментозных методов лечения в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью, дефицитом тощей массы тела и микроальбуминурией (пилотное исследование)//Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4(5): 245-250.
- Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия//Тер. архив 2004; 9:78-84.

Поступила 9/09-2005

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ, БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Фомина И.Г., Брагина А.Е., Ветлужский А.В.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета

В последнее время в литературе активно обсуждаются вопросы лечения больных артериальной гипертензией (АГ) с сочетанной патологией. Тактика антигипертензивной терапии во многом определяется наличием сочетанных и сопутствующих заболеваний, что отражено в международных и национальных руководствах по диагностике, профилактике и лечению АГ [1,2], которые содержат разделы, посвященные лечению АГ у больных сахарным диабетом, почечной недостаточностью, цереброваскулярной болезнью и т.д. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее социально значимых заболеваний, которое к 2020 году будет занимать пятое место в мире по уровню летальности и социального ущерба [3]. Распространенность АГ у больных ХОБЛ колеблется от 6,8% до 76,3% и составляет, в среднем, 37,3% [4]. Лечение обоих состояний нередко приводит к полипрагмазии, в связи с чем большое значение имеет более широкое внедрение препаратов, оказывающих патогенетически оправданное лечебное воздействие на оба патологических процесса.

Препаратами выбора при лечении АГ у больных с бронхообструктивным синдромом считаются дигидропиридиновые антагонисты кальция. Лечение АГ у данной категории больных представляет определенные трудности в связи с наличием ограничений в выборе антигипертензивных препаратов. Большинство бета-адреноблокаторов – в первую очередь, неселективные, абсолютно противопоказаны или плохо переносятся больными с бронхообструктивным синдромом, особенно при бронхиальной астме. Только части больных с ХОБЛ могут быть назначены высокоселективные бета-блокаторы – такие, как метопролол, бисопролол, целипролол и бетаксоллол [5,6]. Широко используемые для лечения ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у 20% больных с бронхообструкцией вызывают сухой кашель и усугубление бронхоспазма на фоне лечения [7, 8]. В связи с этим, антагонисты кальция являются уникальными антигипертензивными препаратами у данной категории больных, сочетая в себе хорошую переносимость, высокую антигипертензивную эффективность и способность воздействовать на патогенетические звенья ХОБЛ. Препараты вызывают дилатацию сосудов малого круга кровообращения, снижая выраженность легочной гипертензии, обладают

антиагрегантными свойствами, что в сочетании с умеренным бронходилатирующим эффектом приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных отношений [9-11].

Для систематической антигипертензивной терапии в настоящее время рекомендуется применять дигидропиридиновые антагонисты кальция второго и третьего поколения. Показания к применению препаратов третьего поколения и, в частности, амлодипина, значительно расширены за счет их противоросклеротической активности, которая проявляется в виде нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, подавления миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, снижения внутриклеточной аккумуляции липидов, антиоксидантного действия [12]. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности амлодипина, его влияния на бронхиальную проходимость, качество жизни и эндотелиальную функцию у больных АГ и ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 больных с эссенциальной АГ 1-2 степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999) и ХОБЛ без признаков обострения, с дыхательной недостаточностью 1 степени. В исследование не включались больные с тяжелым нарушением бронхиальной проходимости, с дыхательной недостаточностью 2-3 степени, с АГ 3 степени, симптоматической АГ, клиническими проявлениями ИБС, цереброваскулярной болезни, сахарного диабета, хронической почечной и печеночной недостаточности, а также больные с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Группа была представлена 18 мужчинами и 12 женщинами. Средний возраст больных составил $54,7 \pm 6,8$ лет (от 45 до 72 лет), средняя продолжительность АГ – $8,5 \pm 5,8$ лет, ХОБЛ – $8,3 \pm 6,9$ лет. АГ 1-й степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999.) была диагностирована у 6 (20%) и 2-й степени – у 24 (80%) пациентов. ХОБЛ легкой степени (по классификации GOLD, 2003) имели 17 (57%) человек, средней степени тяжести – 13 (43%). На момент включения в исследование антигипертензивные препараты систематически принимали 16 человек (53% группы). Систематическая

Таблица 1

Показатели суточного ритма АД и ЧСС на фоне лечения Калчек® у больных АГ и ХОБЛ

Показатели	В исходном состоянии	Через 12 недель лечения	p
Степень ночного снижения САД, %	8,2 ± 4,7	11,2 ± 6,5	0,045
Степень ночного снижения ДАД, %	8,7 ± 5,3	11,6 ± 5,8	0,048
Вариабельность САД за дневные часы, мм рт.ст.	17,7 ± 5,9	15,3 ± 4,5	0,082
Вариабельность ДАД за дневные часы, мм рт.ст.	10,9 ± 3,9	10,4 ± 3,1	0,58
Вариабельность ЧСС за дневные часы, уд/мин	11,3 ± 4,1	10,6 ± 3,5	0,48
Вариабельность САД за ночные часы, мм рт.ст.	14,6 ± 6,6	11,6 ± 6,8	0,088
Вариабельность ДАД за ночные часы, мм рт.ст.	9,4 ± 3,9	9,2 ± 3,4	0,83
Вариабельность ЧСС за ночные часы, уд/мин	10,5 ± 4,1	7,7 ± 4,5	0,015

бронхолитическая терапия проводилась у 18 больных (60%), из которых 9 получали ингаляционные бета2-агонисты, 4 – ингаляционные холинолитики, 5 – комбинированные ингаляционные препараты, 5 – пролонгированные формы теofilлина. Остальные 12 больных (40%) принимали бронхолитики по потребности.

На протяжении семидневного вводного периода систематическая антигипертензивная терапия не проводилась. В дальнейшем, в течение 12 недель все пациенты получали амлодипин (Калчек, Ипка Лабораториз Лимитед, Индия) в начальной суточной дозе 5 мг (1 таблетка в сутки) с титрованием дозы до 10 мг через 2 недели терапии. Эффективность препарата оценивалась через 2, 4 и 12 недель лечения путем определения клинического артериального давления (АД) стандартным методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ (1999). Титрование дозы амлодипина до 10 мг проводилось при отсутствии адекватного ответа на терапию через 2 недели приема препарата (сохранение АД > 150/90 мм рт.ст. или снижение менее 20 мм рт.ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт.ст. для диастолического АД). При необходимости через 4 недели лечения к проводимой терапии добавляли второй препарат – ингибитор АПФ. Проводился учет развития побочных эффектов, под которыми подразумевались появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения.

Обследование производилось в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 недель терапии на фоне приема препарата. Всем пациентам проводилось исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование АД (СМАД) и оценка качества жизни. У 18 пациентов исследован суммарный уровень стабильных метаболитов эндотелий-зависимого вазодилатирующего фактора – оксида азота.

СМАД проводилось с помощью аппарата SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадианного ритма АД, включающий среднесуточные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), средние показатели САД и ДАД за дневные и ночные часы, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, а также индекс времени и индекс площади САД и ДАД в ночное и дневное время, гипотоническая нагрузка и скорость утреннего подъема АД (СУП). Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна – 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна – между 22 и 7 часами.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника Nottingham Health Profile.

Суммарный уровень стабильных метаболитов NO (NO₂⁻ и NO₃⁻) в сыворотке крови оценивался спектрофотометрическим методом с длиной волны 520 нм на приборе DU-50 (Baskman, США).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировались методом описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения (M±σ). Для оценки достоверности различий использовался дисперсионный анализ, а также непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты

На монотерапии препаратом Калчек целевое АД (< 140/80 мм рт.ст.) достигнуто у 23 пациентов (78%),

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне приема препарата Калчек у больных АГ и ХОБЛ

Показатели	В исходном состоянии	Через 12 недель лечения	p
Объем форсированного выдоха за 1 секунду	66,5 ± 28,4	73,4 ± 32,8	> 0,05
Максимальная объемная скорость 50	62,8 ± 33,5	68,5 ± 41,8	> 0,05
Максимальная объемная скорость 25	48,3 ± 25,3	53,4 ± 26,6	> 0,05

у 12 (40%) пациентов потребовалось увеличение дозы до 10 мг, у 7 – присоединение ингибитора АПФ. Результаты СМАД свидетельствовали о достоверном снижении САД и ДАД на 15,7% и 8,5% за дневной и на 13,7% и 10,9% за ночной интервал мониторинга (рис. 1). За время наблюдения достоверного изменения ЧСС отмечено не было. Помимо снижения и нормализации АД выявлено восстановление суточного ритма АД с достоверным ($p < 0,05$) увеличением степени ночного снижения АД и тенденцией к нормализации вариабельности САД и ЧСС (табл. 1). Анализ динамики показателей вариабельности АД и ЧСС в подгруппе больных, получавших систематическую бронхолитическую терапию бета2-агонистами и метилксантинами, позволил выявить достоверное снижение вариабельности САД на 15,4% за дневное время и на 24,2% за ночное время.

При исследовании функции внешнего дыхания достоверных изменений показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду и максимальных объемных скоростей не было (табл. 2).

Через 12 недель лечения препаратом Калчек выявлено недостоверное увеличение суммарного уровня стабильных метаболитов оксида азота на 13% с $62,4 \pm 19,6$ мкмоль/л до $70,6 \pm 21,5$ мкмоль/л ($p > 0,05$). При анализе динамики этого показателя у пациентов, не получавших до начала исследования систематическую антигипертензивную терапию, отмечено более выраженное, достоверное увеличение суммарного уровня стабильных метаболитов оксида азота с $53,8 \pm 18,8$ мкмоль/л до $69,8 \pm 22,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Побочные эффекты зарегистрированы у 4 (13%) пациентов: у 1 зарегистрирован отек лодыжек, у 3 – умеренная тахикардия и у 1 – головная боль при переходе на дозу в 10 мг.

Результаты оценки качества жизни с помощью опросника Nottingham Health Profile свидетельствовали о достоверном его улучшении по таким показателям как физическая активность (ФА), эмоциональное состояние (ЭС), энергичность (Э) и качество ночного сна (С). По остальным шкалам достоверность изменений отсутствовала (рис. 2).

Обсуждение

Современные препараты для лечения АГ должны иметь не только высокую антигипертензивную эффективность, но и не оказывать негативного влияния на другие органы и системы, что особенно важно для пациентов с сочетанными заболеваниями, а также благоприятное влияние препарата на патогенетические механизмы заболевания и качество жизни пациентов.

Полученные нами результаты демонстрируют хорошую эффективность монотерапии амлодипином у 78% пациентов с АГ и ХОБЛ. Сходные результаты

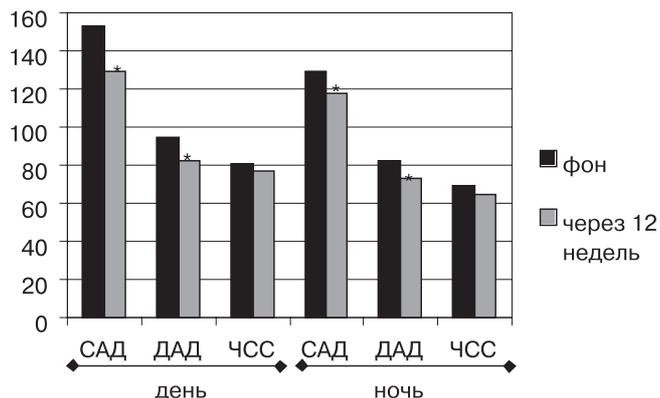


Рис. 1. Динамика уровня АД и ЧСС на фоне лечения препаратом Калчек больных АГ и ХОБЛ.

продемонстрированы рядом авторов при использовании дигидропиридиновых антагонистов кальция: амлодипина [13] и других препаратов этого класса [9-11,14]. Имеются данные о сопоставимой степени снижения САД и ДАД у больных АГ и ХОБЛ на фоне диуретиков, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция [14]. В настоящее время отсутствуют результаты крупномасштабных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований эффективности и переносимости лечения АГ у больных ХОБЛ, которые могли бы подтвердить преимущества того или иного лекарственного класса. Тем не менее, систематический анализ доступной современной литературы по данному вопросу, проведенный Dart R.A. et al (2003г), свидетельствует об особом месте антагонистов кальция при лечении данной категории больных [15], в связи с чем российское руководство по лечению АГ рекомендует их использование у больных ХОБЛ [2].

Результаты нашего исследования свидетельствуют не только о достоверном снижении АД, но и об улучшении его суточных параметров, в том числе, степени ночного снижения и вариабельности у наблюдаемых нами больных. Эти показатели являются прог-

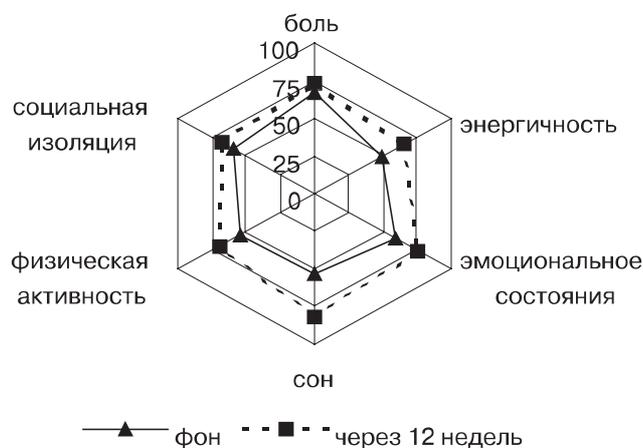


Рис. 2. Динамика качества жизни на фоне лечения препаратом Калчек больных АГ и ХОБЛ.

ностически важными факторами, определяющими риск развития сердечно-сосудистых осложнений [16], в том числе, при лечении бронхолитиками, которые повышают вариабельность АД и способствуют различным гемодинамическим сдвигам [13].

Одним из преимуществ антагонистов кальция при ХОБЛ является то, что они не только не усугубляют бронхообструкцию, но и улучшают показатели бронхиальной проходимости [9-11,13]. В нашем исследовании изменений показателей функции внешнего дыхания выявлено не было, что могло быть обусловлено критериями включения в наше исследование.

Коррекция эндотелиальной дисфункции с восстановлением эндотелий-зависимой вазодилатации является важным компонентом антигипертензивного эффекта дигидропиридиновых антагонистов кальция, который связан с увеличением концентрации NO за счет антиоксидантного действия препаратов, увеличения активности супероксиддисмутазы, уменьшения разрушения NO [17, 18, 19]. Наши результаты подтверждают способность амлодипина улучшать функцию эндотелия.

При использовании препарата Калчек у больных АГ и ХОБЛ отмечается хорошая переносимость с развитием небольшого количества побочных эффектов, отсутствие рефлекторной тахикардии, что особенно

актуально у пациентов с ХОБЛ, и благоприятное влияние препарата на качество жизни.

Следует подчеркнуть, что благоприятные эффекты амлодипина не ограничиваются полученными нами результатами. Однако, обращение к проблеме применения дигидропиридиновых антагонистов кальция при АГ у больных ХОБЛ связано с тем, что это состояние до сих пор не включено международными и национальными организациями в официальный перечень показаний для данной группы антигипертензивных препаратов.

Выводы

Препарат Калчек в монотерапии обладает высокой антигипертензивной эффективностью у 78% больных АГ 1-2 степени и ХОБЛ с отсутствием рефлекторной тахикардии.

Двенадцатинедельная терапия препаратом Калчек приводит к достоверному увеличению уровня оксида азота у пациентов с АГ и ХОБЛ.

Низкая частота побочных эффектов и благоприятное влияние на показатели качества жизни препарата Калчек способствуют повышению приверженности пациентов к лечению.

Калчек не ухудшает показателей бронхиальной проходимости.

Литература

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.// J. Hypertension 2003; 21: 1011-1053.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Секция артериальной гипертензии. Москва, 2004, 20с.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study// Lancet. 1997; 349: P.1498-1504.
- Stewart, AL, Greenfield, S, Hays, RD, et al Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study// JAMA 1989;262,907-913
- Decalmer, PBG, Chatterjee, SS, Cruikshank, JM, et al. Я-Blockers and asthma// Br. Heart. J. 1978;40,184-189
- Lawrence, DS, Sahay, JN, Chatterjee, SS, et al. Я-Blockers in asthma.// Drugs 1983;25,232-236
- Goldszer, RC, Lilly, LS, Solomon, HS Prevalence of cough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy// Am. J. Med. 1988;85,887
- Simon, SR, Black, HR, Moser, M, et al. Cough and ACE inhibitors// Arch. Intern. Med. 1992;152,1698-1700
- Barnes, PJ, Wilson, NM, Brown, MJ. A calcium antagonist, nifedipine, modifies exercise-induced asthma// Thorax 1981;36,726-730
- Williams, DO, Barnes, PJ, Vickers, HP, et al. Effect of nifedipine on bronchomotor tone and histamine reactivity in asthma// BMJ 1981;282,348
- Ballester E, Roca J, Rodriguez-Roisin R. et al. Effect of nifedipine on arterial hypoxemia occurring after methacholine challenge in asthma// Thorax. 1986;41,468-472
- Buington R.P., Chen J., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures// J. Am. Coll. Cardiol., 1999; 31: Suppl A: P. 314A.
- Задонченко В.С.. Применение пролонгированных антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией при ХОБЛ. В кн.: Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М., Анахарсис, 2005, С. 93-106.
- Lin, M, Yang, YF, Lee, D, et al. Comparisons of long-term effects of lisinopril vs nifedipine vs conventional therapy in the treatment of mild-to-moderate hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease// Chinese. Med. J. 1996;57,392-400
- Dart R.A., Gollub S., Lazar J., et al. Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease: COPD and Asthma// Chest. 2003;123:222-243.
- Fratolla A., Parati G., Guspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability.// J Hypertens. - 1993. - №11. - P.1133-1137.
- Berkels R, Egink G., Marsen T.A. et al. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms.// Hypertens., 2001, №37 (2), P. 240-245.
- Zhang X., Hintze TH. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of calcium-channel blocking agent// Circulation 1998; 97: 576-80.
- Ding Y., Vaziri ND. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression// J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 292: 606-9.

Поступила 24/11-2005

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Плескачев С.А.

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, ЮМЦ клиническая больница № 1 федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ростов-на-Дону

Резюме

Проведено изучение сосудодвигательной функции эндотелия (ФЭ) у 48 больных артериальной гипертонией (АГ) (18 человек моложе 60 лет и 30 пациентов старше 60 лет), оценка влияния эналаприла на ФЭ. В ходе исследования выявлено, что больные АГ характеризуются нарушенной сосудодвигательной функцией эндотелия, коррелирующей с возрастом. У пожилых пациентов нарушена и реакция эндотелия на нитроглицерин. В ходе 3-х месячной терапии препаратом происходит нормализация ФЭ. Применение эналаприла в дозах, нормализующих АД, позволяет восстановить утраченную чувствительность эндотелиальных клеток к сдвиговой деформации.

Ключевые слова: эндотелий, артериальная гипертония, эналаприл.

Проблема артериальной гипертонии (АГ) стала одной из наиболее актуальных в современной медицине. Ожидаемая продолжительность жизни нелеченных больных с АГ на 14-16 лет меньше, чем лиц с нормальным АД [6]. Согласно результатам обследования российской национальной представительной выборки, каждый третий россиянин среднего возраста страдает АГ, а распространенность АГ в возрастной группе старше 60 лет достигает 62% у мужчин и 72,6% – у женщин [2].

АГ часто встречается у пожилых, однако повышение АД не является частью нормального процесса старения. Конец XX века ознаменовался не только интенсивным развитием фундаментальных представлений об АГ, но и критическим пересмотром ряда положений о причинах, механизмах развития и лечении этого заболевания. Сформировалось направление по изучению эндотелиальной клетки как основного «дирижера» сердечно-сосудистой системы. Существует мнение, что появление сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в пожилом возрасте связано с истощением функционального периода эндотелиальных клеток, который у людей длится около 30 лет. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [5].

При ССЗ способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов, что определяется как эндотелиальная дисфункция (ЭД) [1].

В клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия позволяют неинвазив-

ные методы, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения. В настоящее время признанным является тот факт, что эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) обеспечивается монооксидом азота (NO), оказывающим огромное влияние на регуляцию сосудистого тонуса. Доказано, что большинство факторов риска атеросклероза (АГ, сахарный диабет, курение) сопровождаются нарушением ЭЗВД. Имеются убедительные доказательства возможности коррекции дисфункции эндотелия с помощью гипополипидемической терапии. Факт сниженной ЭЗВД при АГ был положен в основу гипотезы о первичном нарушении синтеза NO в генезе эссенциальной гипертонии. Однако, в связи с отсутствием гипотензивного эффекта у предшественника NO – L-аргинина, эта гипотеза была поставлена под сомнение, и большинство последующих исследований было направлено на отбор препаратов, наиболее благоприятно влияющих на функциональное состояние эндотелия и, в частности, на продукцию NO [8].

Целью нашей работы явилось изучение сосудодвигательной функции эндотелия у больных АГ в возрастном аспекте, а также оценка влияния эналаприла («Энам» Dr.Reddy's, Индия) на функцию эндотелия.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 человек, возраст которых колебался от 40 до 87 лет и составил, в среднем, 54,21±5,83 года. С учетом цели и задач исследования пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 30 больных пожилого и старческого возраста (средний возраст – 67,83±4,21 года) с продолжительностью АГ 24,39±2,13 года. Вторую группу составили 18 пациентов моложе 60 лет (средний возраст – 49,51±5,73 года) с продолжительностью АГ 8,72±3,28 года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных АГ в разных возрастных категориях (M±m)

Показатели	Пациенты старше 60 лет (I группа) АГ(n=30)	Моложе 60 лет (II группа) АГ(n=18)
Возраст, годы	67,83±4,21*	49,51±5,73*
Длительность АГ, годы	24,39±2,13*	8,72±3,28*
САД, мм рт.ст	162,43±2,46	158,6±4,3
ДАД, мм рт.ст	89,3±1,53*	105,4±1,43*
ПАД, мм рт.ст.	84,52±3,12*	49,2±2,37*
ОХС, ммоль/л	5,32±0,18	5,46±0,10
ТИМ, мм	1,14±0,02*	0,82±0,1*
Диаметр ПА, мм	4,56±0,15*	4,01±0,13*
Исходно СКВ см/с	39,75±2,32	36,18±5,29
РГ,%	6,25±0,68*	8,67±0,56*
ΔСКВ,%	45,44±7,03*	36,78±2,04*
Напряжение сдвига на эндотелий, дин/см ²	108,23±2,7	105,45±3,1
К (чувствительность к напряжению сдвига на эндотелий)	0,012±0,003*	0,023±0,004*
ЭНЗВД,%	13,67±1,34*	18,72±1,73*
ЭТ-1,пкмоль/л	0,78±0,28*	3,88±1,14*

Примечание: * р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах у больных с АГ моложе и старше 60 лет с уровнем значимости $p < 0,05$.

индексу массы тела, а так же наличию сопутствующей патологии и факторов риска. Не включались в исследование больные, перенесшие ОИМ и ОНМК в течение последних 6 месяцев, с сахарным диабетом, с системными заболеваниями, с нарушениями функции печени, почек, ХСН III и IV ФК по NYHA.

Учитывая, что традиционные разовые измерения АД не дают представления о суточной кривой АД, больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) на приборе АВМР – 02, разработанном фирмой Meditech (Венгрия). Продолжительность СМАД составляла $24,2 \pm 0,4$ ч, интервал между измерениями в дневное время был 15 мин, в ночное – 30 мин. Анализировали следующие показатели: средние значения систолического, диастолического АД (САД, ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в дневные и ночные часы; индекс времени гипертензии (ИВ) определяли по проценту времени, в течение которого АД превышало в дневные часы 140/90 мм рт. ст., в ночные часы – 120/80 мм рт. ст.; суточный индекс (СИ). Выделяли следующие типы суточных кривых: “dipper” – пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, СИ составляет 10–20%; “non-dipper” – пациенты с недостаточным ночным снижением АД, СИ менее 10%; “night-peaker” – пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения; “over-dipper” – пациенты с чрезмерным ночным снижением АД, СИ превышает 20%.

Все ультразвуковые исследования были проведены на аппарате ATL APOGEE 800 PLUS (США), оснащенный линейным датчиком с фазированной ре-

шеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм). Реакцией на усиление кровотока является эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), которая рассчитывалась как разница диаметра ПА при реактивной гиперемии (РГ) и в покое, соотношенная к диаметру в покое и выраженная в процентах. Реакция на НГ – это проявление эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД), которая рассчитывалась аналогичным способом. Нормальной реакцией ПА условно принято считать ее расширение на фоне РГ на 10% и более от исходного уровня, а на прием НГ – более, чем на 19%. Меньшая степень дилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией [10].

Дуплексное сканирование общих сонных артерий с определением толщины комплекса интимы-медиа (ТИМ) проводили в В-режиме. За норму принимали $ТИМ < 1$ мм, утолщение – $ТИМ 1 > - < 1,3$ мм, критерий бляшки – $ТИМ > 1,3$ мм.

Определение содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) проводили ферментно-иммунометрическим методом с помощью системы «Human endothelin-1» фирмы DRG International, Inc (США). За норму принимали уровень ЭТ-1 в группе здоровых пациентов, составивший $1,14 \pm 0,27$ пкмоль/л, соответствующий нормам для данного набора реактивов.

Все пациенты получали Энам, стартовая доза которого варьировала от 5 до 20 мг/сут, в зависимости от длительности, степени АГ и предшествующей терапии. Оценка эффективности гипотензивной терапии проводилась каждые две недели (клинически) в первый месяц и каждые 4 недели – в последующие; при

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных АГ в разных возрастных категориях до и после терапии Энамом (M+m)

Показатели	Больные АГ старше 60 лет (I группа, n=30)		Больные АГ моложе 60 лет (II группа, n=18)	
	До лечения	После терапии Энамом	До лечения	После терапии Энамом
САД, мм рт.ст	162,43±2,13·	138,3±2,75·	158,6±4,3 [*]	136,37±3,2 [*]
ДАД, мм рт.ст	89,3±1,53 [*]	85,3±1,48	105,4±1,43 ^{*^}	88,5±1,83 ^{*^}
ПАД, мм рт.ст.	84,52±3,12 [*]	56,42±2,78·	49,2±2,37 [*]	48,32±3,56
РГ,%	6,25±0,68 [*]	8,68±0,79·	8,67±0,56 [*]	10,68±0,79 [*]
К (чувствительность к напряжению сдвига на эндотелий)	0,012±0,003 [*]	0,021±0,003·	0,023±0,004 [*]	0,025±0,003 [*]
ЭЗВД,%	13,67±1,34 [*]	18,83±1,07·	18,72±1,73 [*]	18,68±1,45
ЭТ-1,пкмоль/л	0,78±0,28 [*]	0,66±0,49 [*]	3,88±1,14 ^{*^}	2,79±0,48 ^{*^}

Примечание: * р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах у больных с АГ моложе и старше 60 лет с уровнем значимости $p < 0,05$;

· р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей среди пациентов с АГ старше 60 лет до и после терапии Энамом с уровнем значимости $p < 0,05$;

^ р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей среди пациентов с АГ моложе 60 лет до и после терапии Энамом с уровнем значимости $p < 0,05$.

недостижении целевых значений АД доза препарата увеличивалась. Вышеперечисленные исследования проводились до начала терапии и через 3 месяца после проведенного лечения.

Математическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета программы Biostat и стандартного пакета программ Microsoft Excel – 2000. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия между значениями показателей при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Из анамнеза заболевания выяснено, что пациенты пожилого и старческого возраста (I группа) страдали АГ достоверно дольше, чем пациенты II группы. Клиническая характеристика больных АГ представлена в табл. 1.

Уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у пациентов были повышены. Однако сравниваемые группы были сопоставимы по уровню САД и достоверно различались между собой лишь по уровню ДАД. Более молодые гипертоники имели максимально высокие цифры ДАД по сравнению с пациентами пожилого возраста. Значения пульсового АД были повышены только у больных I группы и почти в 2 раза превышали его уровень у больных II группы ($p < 0,05$). Пациенты обеих групп имели пограничные значения ОХС, сопоставимые между собой. Однако, показатель ТИМ был достоверно выше среди пожилых. При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлено, что возраст обследованных больных находился в прямой корреляционной зависимости с ТИМ ($r = 0,44$; $p < 0,05$), более тесная связь получена между возрастом и уровнем ПАД ($r = 0,78$; $p < 0,05$).

При оценке исходной УЗВ характеристики плечевой артерии (ПА) было установлено, что в I группе пациентов диаметр ПА был достоверно больше, чем во II группе: соответственно – $4,56 \pm 0,15$ мм и $4,01 \pm 0,13$ мм; ($p < 0,05$). Нами выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем пульсового АД и диаметром ПА: коэффициент корреляции (r) составил 0,5 ($p < 0,05$). Скорость кровотока (СКВ) была сопоставима между группами.

После проведения пробы с реактивной гиперемией в группе пациентов пожилого и старческого возраста ЭЗВД составила $6,25 \pm 0,68\%$, что было в 1,5 раза меньше, чем уровень ее у пациентов моложе 60 лет, у которых наблюдались пограничные нарушения ЭЗВД. Вазоконстрикция выявлена только среди пациентов I группы и встречалась в 20% случаев. В ответ на проведение РГ увеличение СКВ у больных I группы было в 1,4 раза больше, чем во II. Однако, несмотря на повышение кровотока, эндотелий пожилых пациентов не реагирует адекватным биосинтезом оксида азота, а, следовательно, ЭЗВД. Существует сложность сравнения результатов исследования ФЭ в разных возрастных группах, когда у больных старше 60 лет значительно возрастает СКВ, но при этом не происходит достоверного изменения диаметра ПА, а у больных моложе 60 лет прирост СКВ меньше, но изменения диаметра ПА больше (табл. 1). В связи с этим, мы провели расчет чувствительности плечевой артерии к изменению механического стимула, оценив напряжение сдвига на эндотелий.

Чувствительность артерий к скорости течения крови объясняют способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига [9]. Напряже-

Таблица 3

Динамика показателей суточного ритма АД у больных АГ в разных возрастных категориях до и после терапии Энамом (M±m)

Показатель	Больные АГ старше 60 лет (I группа, n=30)		Больные АГ моложе 60 лет (II группа, n=18)	
	До лечения	После терапии Энамом	До лечения	После терапии Энамом
Dipper	20%.*	60%.	50%*	66,6%
Non-dipper	56,7%.	20%.	33,3%	11,1%
Night-peaker	23,3%	10%	-	-
Over-dipper	-	10%	16,7%	22,3%

Примечание: * р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах у больных с АГ моложе и старше 60 лет с уровнем значимости $p < 0,05$;

· р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей среди пациентов с АГ старше 60 лет до и после терапии Энамом с уровнем значимости $p < 0,05$;

^ р - достоверность различия между значениями соответствующих показателей среди пациентов с АГ моложе 60 лет до и после терапии Энамом с уровнем значимости $p < 0,05$.

ние сдвига на эндотелий после проведения РГ не имело различий в зависимости от возраста и длительности АГ. По данным О.В. Ивановой, при изменении напряжения сдвига не меняется чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К), это означает полную утрату регуляции тонуса артерий [4]. При расчете К оказалось, что наименьшая чувствительность к напряжению сдвига на эндотелий наблюдается у больных I группы, которая была в 2 раза меньше, чем у пациентов II группы.

После приема нитроглицерина ЭНЗВД была нормальной в 94,5% случаев среди пациентов II группы. Больные I группы в 56,6 % случаев имели недостаточную вазодилатацию плечевой артерии в ответ на НГ.

При изучении уровня ЭТ-1, который у пациентов I группы не отличался от нормальных значений показателя для данного набора реактивов, выявлено что уровень данного пептида у молодых гипертоников в 4 раза выше, чем у пожилых. Получена обратная корреляционная связь между уровнем ЭТ-1 в крови и ЭЗВД (в I группе «г» равен $-0,37$ ($p < 0,05$); во второй – $-0,41$, $p < 0,05$) с несколько большей степенью отрицательной корреляции во второй группе.

Через 4 недели лечения Энамом число респондеров (пациенты, у которых в результате лечения происходило снижение САД на 20 мм рт. ст. и более и/или снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более) составило 15 человек (50%) в I группе и 10 человек (55,5%) среди пациентов II группы. К концу 3-го месяца терапии удалось достигнуть целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) у 36 больных (75%). У пациентов I группы средняя доза Энама была $18,32 \pm 3,21$ мг/сут, а во II группе – $22,76 \pm 4,63$ мг/сут, статистической разницы между дозами не было. При этом не было отмечено достоверных изменений ЧСС в обеих группах. Среди 12 пациентов, у которых не удалось достичь целевых цифр АД, семь человек были моложе 60 лет, и с целью коррекции АД

им был назначен второй препарат: метопролол в дозе от 50 до 150 мг/сут. Пяти пациентам I группы, не достигшим целевого уровня АД, давался гипотиазид в дозе 25мг/сут. Ни у кого из пациентов не зарегистрированы побочные эффекты, которые бы потребовали отмены препарата.

К концу терапии Энамом в обеих группах отмечалось значительное улучшение функционального состояния эндотелия сосудов. Возросла и нормализовалась ЭЗВД плечевой артерии у больных с АГ пожилого и старческого возраста. Ни у кого из пациентов не регистрировались парадоксальные реакции эндотелия в виде вазоконстрикции. Чувствительность (К) ПА к напряжению сдвига у пожилых гипертоников возросла и стала сопоставима с таковой у пациентов II группы. Ответ эндотелиальных клеток на введенный извне нитроглицерин нормализовался у 70% больных старше 60 лет. Уровень ЭТ-1 не изменился у пациентов I группы и отмечена тенденция к снижению ($p > 0,05$) среди больных II группы.

В оценке тяжести АГ большое значение имеет степень снижения АД в ночные часы, определяемая по величине суточного индекса (СИ). Анализ данных СМАД показал высокую частоту нарушений циркадного ритма АД (табл. 3). Наибольшие нарушения суточного ритма АД выявлены у пациентов I группы: в виде недостаточного снижения АД в ночное время («non dipper») – 56,7%, ночной гипертонии («night peaker») – 23,3%. Среди гипертоников моложе 60 лет пациенты с сохраненным суточным ритмом АД («dipper») встречаются достоверно чаще: в 50% случаев.

В процессе 3-месячного лечения Энамом отмечена положительная динамика суточных профилей АД (табл. 3). Так, в обеих группах произошло достоверное увеличение числа пациентов с суточной кривой «dipper» за счет уменьшения «non-dipper» и исчезновения «night-peaker», количество ночных гипотоников недостоверно увеличилось.

Обсуждение

Полученные различия в исходном диаметре ПА скорее всего связаны с одним из патогенетических механизмов развития АГ в пожилом и старческом возрасте, в основе которого лежит склероз аорты и крупных артерий, ведущий к понижению их эластичности в результате склероза средней оболочки [7]. Снижение эластических свойств аорты и крупных артерий приводит к дилатации сосуда и, соответственно, увеличению его диаметра. В подтверждение этому нами получены корреляционные связи между возрастом и ПАД, а ведь давно известно, что ПАД определяется растяжимостью артериального сосудистого русла [4].

Нами выявлены нарушения сосудодвигательной функции эндотелия у больных АГ, максимально выраженные у пожилых гипертоников и проявляющиеся в виде неадекватной реакции эндотелия на проведение пробы с реактивной гиперемией. Однако, самый высокий уровень ЭТ-1 в плазме крови регистрировался у молодых больных, имевших лучший ответ на реактивную гиперемию. Это можно объяснить возрастными изменениями эндотелия, когда намного меньшие концентрации пептида у пожилых больных вызывают сосудистую катастрофу, а у пациентов моложе 60 лет при таких же значениях пептида возникают лишь незначительные отклонения от нормы.

Неадекватная реакция эндотелия на усиление скорости кровотока выявлена у всех обследованных пациентов, имеющих как ИБС, так и АГ. Эндотелий у лиц молодого возраста при сердечно-сосудистой патологии не способен сам адекватно синтезировать NO, но сохраняет способность реагировать на введенный извне оксид азота (нитроглицерин). В отличие от молодых больных, у пожилых лиц способность эндотелия адекватно реагировать на НГ утрачена, что в нашем случае проявилось в нарушении эндотелий – независимой вазодилатации среди пациентов старше 60 лет.

Основная задача антигипертензивной терапии состоит в достижении целевых уровней АД и в поддержании их длительное время; конечной же целью является снижение сердечно-сосудистого риска. Добиться должного снижения АД в настоящее время, когда создано много высокоэффективных антигипертензивных препаратов, не должно представлять особых трудностей для большинства врачей. Однако, трудности возникают именно в поддержании АД на нормальных цифрах в связи с тем, что не всегда выбираемые врачом препараты воздействуют на патогенетический компонент повышения АД. Учитывая, что в механизме АГ ведущее место занимает нарушение функционального состояния эндотелия, необходимо применять препараты, не только снижающие АД, но и нормализующие ФЭ. Важнейшим фактором дисфунк-

кции эндотелия является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая сопровождается уменьшением брадикинина, а, следовательно, и NO. Основная часть (90%) АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток. Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного метаболизма брадикинина. Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ, которая может быть достигнута путем применения ингибиторов АПФ, приводит не только к уменьшению синтеза ангиотензина II, но и к замедлению деградации брадикинина, что, в конечном итоге, ведет к увеличению синтеза и снижению распада оксида азота [3].

Действительно, применение иАПФ (Энама) у больных АГ привело не только к достижению целевых значений АД, но также и к нормализации реакции эндотелия как на выработку собственного оксида азота, так и на способность его реагировать на введенный извне НГ. Вероятнее всего, в восстановлении эндотелиальной регуляции тонуса периферических сосудов в данном случае существенную роль играет и гипотензивный эффект иАПФ. В процессе лечения Энамом выявлена способность данного препарата стимулировать высвобождение эндотелиального релаксирующего фактора, а следовательно, снижать агрегацию тромбоцитов за счет повышения образования простациклина и угнетения синтеза тромбосана А2. Все это должно привести к повышению эластичности артерий. Действительно, «Энам» оказал благоприятное влияние на структуру сосудистой стенки, в процессе лечения произошло достоверное повышение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий, т.е. артерия приобрела способность изменять свой диаметр под действием тока крови.

К концу 3-х месячной терапии Энамом уровень ЭТ-1 достоверно не изменился среди пациентов моложе 60 лет. Вероятно, это связано с малым сроком наблюдения за больными, а также участием симпатoadrenalовой системы (САС) в генезе повышения АД и увеличении активности РААС, приводящей к ДЭ у больных молодого и среднего возраста. Следовательно, у данной когорты больных необходимо снижение активности САС, что мы и сделали, назначив бета-адреноблокатор, дополнительно к Энаму, 7 больным АГ, которые не достигли целевого уровня АД. Из 12 больных, не достигших контроля АД на Энаме, 5 гипертоников были «over-dipper» и, очевидно, дальнейшее увеличение дозы Энама у них было нецелесообразным из-за вероятности чрезмерного снижения давления в ночной период. Поэтому и были выбраны вторым препаратом лекарственные средства, оказывающие минимальное влияние на суточный ритм АД.

Способность эндотелия реагировать на ЭТ-1 у пациентов I группы стала адекватной и сбаланси-

рованной, очевидно, за счет нормализации функции эндотелиальных клеток, что проявилось не только в улучшении показателей ЭЗВД, но и в нормализации АД.

С точки зрения сердечно-сосудистого континуума, где АД рассматривается как его начальное звено (фактор риска), приобретает особое значение факт нормализации сосудодвигательной ФЭ. В лечении данной патологии надо воздействовать на начальные звенья процесса, а именно уровень АД и функцию эндотелия.

Выводы

1. Больные с артериальной гипертонией характеризуются нарушенной сосудодвигательной функцией эндотелия, коррелирующей с возрастом. У пожилых больных АД, в отличие от гипертоников моложе 60 лет, нарушена не только реакция эндотелия на увеличение ско-

рости кровотока (ЭЗВД), но также и на введенный извне нитроглицерин (ЭНЗВД).

2. В ходе 3-месячной терапии Энамом в обеих группах произошла нормализация сосудодвигательной функции эндотелия. У пожилых больных восстановилась и чувствительность к нитроглицерину.

3. Монотерапия Энамом в течение 12 недель позволила достичь целевых значений АД у 75% обследованных.

4. Применение Энама позволяет достоверно повысить количество пациентов с нормальным суточным ритмом АД.

5. У пациентов старше 60 лет наблюдается снижение чувствительности эндотелия к изменению скорости кровотока. Применение Энама в дозах, нормализующих АД, позволяет восстановить утраченную чувствительность эндотелиальных клеток к сдвиговой деформации.

Литература

1. Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией//Кардиология. – 2004. – №4. – С.24-28.
2. Гуревич М.А. Артериальная гипертония у пожилых. Руководство для врачей. – изд.2-е, переработанное и дополненное. – М.: Универсум паблишинг, 2005. – 144с.
3. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение// Кардиология. – 1998. - № 9. - С.68-80.
4. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией// Кардиология. – 1998 - №3. - С.37-41.
5. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милукова О.М. Артериальная гипертония у пожилых. – М.: Изд-во МАИ. - 2003. – 260с.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения// Российский кардиологический журнал. – 2000. - №4. – С.7-11.
7. Остроумова О.Д., Мартынов А.И., Мамаев В.И. О растяжимости периферических артерий при эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: влияние терапии индапамидом ретард// Кардиология. – 2001. - № 10. – С.45-48.
8. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. Функциональное состояние эндотелия и гипотензивная терапия: влияние эналаприла (год лечения) у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка// Практикующий врач. – 2000. - №18 (2). - С.40-42.
9. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни//Кардиология. – 1996. - №7. – С.27-35.
10. Celermajer D.S., Corretti T.C., Anderson T.J. et.al. Guidelines for the Ultrasound Assesment of Endothelial-Dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery// J. American college of cardiology. – 2002. – V.39. – P.257-265.

Abstract

Vasoactive endothelial function (EF) was assessed in 48 patients with arterial hypertension (AH) (18 participants under 60 years, 30 patients older than 60). Enalapril ("Enam", Dr Reddy's, India) effects on EF were studied. AH patients were characterized by impaired vasoactive EF, correlating with age. In older patients, endothelial reaction to nitroglycerin was also disturbed. Three-month "Enam" therapy was associated with EF normalization. In blood pressure-normalizing doses, "Enam" facilitated improvement of initially impaired endothelial cells' sensitivity to shear stress.

Keywords: Endothelium, arterial hypertension, enalapril.

Поступила 20/11-2005

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ ПО ДАННЫМ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ

Коряков А. И.

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург

Резюме

Проведено сопоставление результатов селективной коронароангиографии у 76 пациентов без стенокардии напряжения (СН) и 48 больных СН.

Показано, что стенозирующий коронарный атеросклероз является необходимым условием развития СН, а коронароангиография — высокочувствительным методом распознавания СН. Специфичность традиционного ангиографического критерия ИБС (стенозирующее поражение любой магистральной коронарной артерии не менее 50 % диаметра) в диагностике СН не превышает $58,1 \pm 9,0$ %. Поэтому разработана система ангиографических критериев, позволяющая эффективно исключать СН даже у пациентов с признаками перенесённого ИМ: чувствительность не менее 95,5 %, прогностическая ценность отрицательного результата не менее 96,2 %, специфичность не менее $82,8 \pm 7,1$ %, диагностическая эффективность не менее $89,8 \pm 4,4$ %.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, коронароангиография, система диагностических критериев.

Селективная коронароангиография (КАГ) считается «золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца [1, 7] и, в том числе, наиболее распространённой её формы — стенокардии напряжения (СН). СН появляется во время физической нагрузки или стрессовых ситуаций, при наличии сужения просвета венечной артерии не менее, чем на 50-70 % [5]. Но некоторые исследователи считают, что у больных СН нередко встречаются неизменённые и малоизменённые коронарные артерии [6]. В связи с этим, КАГ не позволяет надёжно исключать СН, особенно при типичном болевом синдроме [8]. Целью настоящей работы явилась оценка эффективности КАГ для исключения СН.

Материалы и методы

На первом этапе проводилось скрининговое обследование пациентов в возрасте от 35 до 70 лет, включающее опрос, осмотр, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, эхокардиографию, биохимический анализ крови. Критерии включения в исследование: 1) типичный или атипичный для СН болевой синдром; 2) отсутствие болевого синдрома или нетипичный для стенокардии болевой синдром при условии наличия не менее двух факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Болевой синдром считали типичным для СН, если он соответствовал, по меньшей мере, пяти из следующих шести признаков: приступообразный характер с продолжительностью боли (дискомфорта) не менее 1 минуты и не более 15 минут; загрудинная локализация начала болевого приступа; у одного и того же пациента приступы носят стереотипный характер; динамическая фи-

зическая нагрузка достаточно высокой интенсивности стабильно провоцирует приступ; для купирования боли (дискомфорта) требуется прекращение нагрузки или существенное снижение её интенсивности; отчётливый положительный эффект нитроглицерина. Болевой синдром считали атипичным, если он соответствовал, по крайней мере, одному, но не более чем четырём из шести вышеуказанных признаков. Болевой синдром считали нетипичным для стенокардии, если он не соответствовал ни одному из шести вышеуказанных признаков. Критерии исключения из исследования: невозможность отмены медикаментозной терапии, острый коронарный синдром, отсутствие добровольного информированного согласия пациента, противопоказание к нагрузочному тесту (НТ) или к плановой КАГ, порок сердца, кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка с нарушениями реполяризации на ЭКГ покоя, блокада ножки пучка Гиса, синдром WPW, ритм электрокардиостимулятора, приём сердечных гликозидов в течение последнего месяца. На первом этапе отобрано 520 пациентов.

Второй этап исследования включал проведение максимального электрокардиографического нагрузочного теста (НТ) на безмедикаментозном фоне, который использован нами в качестве референтного метода диагностики. Применяли стресс-систему, включающую велоэргометр EM 840, осциллоскоп Sicard 460 S и электрокардиограф Sicard 460 (Siemens, Германия). Учитывая возможность суточных колебаний коронарного резерва [10], время проведения НТ для каждого пациента подбирали таким образом, чтобы оно совпадало со временем наиболее частого воз-

никновения болевых приступов. Применяли непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку. Запись ЭКГ во время НТ осуществляли по Небу. Выраженность болевого синдрома оценивали по 4-уровневой шкале E. N. Allred et al. [11]. Пользовались критериями прекращения НТ, рекомендованными G. F. Fletcher et al. [12]. По итогам НТ, проведён окончательный отбор пациентов с формированием основной и контрольной группы.

В контрольную группу (пациенты без СН) включили 76 человек (69 мужчин и 7 женщин, средний возраст – $50,1 \pm 7,8$ года) без болевого синдрома или с нетипичным для стенокардии болевым синдромом, достигших во время НТ субмаксимальной возрастной частоты сердечных сокращений и завершивших НТ из-за крайней степени усталости и/или достижения максимальной возрастной частоты сердечных сокращений. Во время выполнения НТ и в восстановительном периоде у всех пациентов контрольной группы отсутствовали жалобы на ангинозоподобный дискомфорт. Средняя достигнутая мощность нагрузки составила $119,1 \pm 26,6$ Вт. У 10 мужчин на высоте нагрузки выявлена депрессия сегмента ST не менее 200 мкВ. У 31 пациента признаки перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) отсутствовали. Шестнадцать человек имели только один признак перенесённого ИМ из следующих четырёх: анамнестические сведения (напоминающая ИМ симптоматика, стационарное лечение по поводу ИМ), патологический зубец Q (комплекс QS) на ЭКГ покоя; задокументированный диагностически значимый уровень сердечного тропонина (миоглобина), локальные нарушения сократимости левого желудочка по данным эхокардиографии. Девять (из 16) пациентов находились на стационарном лечении по поводу ИМ без зубца Q, время от момента возможного перенесённого ИМ (медиана и интерквартильный размах) составило 2,0 года (от 4 месяцев до 2,7 года), при этом ни у одного больного не проводилось исследование уровня сердечного тропонина или миоглобина. Четыре пациента (из 16) имели зубец Q на ЭКГ, у 3 человек при эхокардиографии обнаружены зоны гипокинезии. У 29 пациентов выявлено не менее двух признаков перенесённого ИМ из четырёх вышеперечисленных, что позволило верифицировать ИБС в форме постинфарктного кардиосклероза. Продолжительность ИБС (медиана и интерквартильный размах) в подгруппе больных с несомненным перенесённым ИМ составила 2 года (от 1 до 3 лет). Двадцать человек перенесли 1 ИМ, 9 пациентов – 2 ИМ. Двадцать больных перенесли ИМ передней локализации. Время от последнего ИМ – 1 год (от 6 месяцев до 2 лет). В данной подгруппе патологический зубец Q (комплекс QS) на ЭКГ обнаружен у 20 пациентов, локальные нарушения сократимости левого желудочка при эхокардиографии выяв-

лены у 23 больных, при этом гипокинезия и/или отсутствие систолического утолщения наблюдались у 15 пациентов, акинезия – у 5, дискинезия – у 3 человек.

В основную группу (больные ССН) включили 48 человек (46 мужчин и 2 женщины, средний возраст – $55,1 \pm 8,8$ года) с типичным (40 пациентов) или атипичным (6 пациентов) болевым синдромом, имеющих на пике нагрузки депрессию сегмента ST не менее 200 мкВ. Распределение больных по функциональным классам: I – 6 (12,5 %), II – 25 (52,1 %), III – 15 (31,2 %), IV – 2 (4,2 %). У 44 пациентов НТ прекращён из-за интенсивной боли (3-4 балла по шкале E. N. Allred et al.). У 4 пациентов с типичным болевым синдромом по данным опроса на высоте нагрузки отмечались жалобы на дискомфорт выраженностью 1-2 балла, при этом НТ прекращён из-за крайней усталости. Средняя достигнутая мощность нагрузки – $68,6 \pm 28,9$ Вт. Продолжительность ИБС (медиана и интерквартильный размах) составила 2,5 года (от 0,7 года до 6,0 лет). Признаки ИМ отсутствовали у 21 больного. Семь человек имели сомнительные признаки ИМ: 5 пациентов ранее находились на стационарном лечении по поводу ИМ без зубца Q, время от момента возможного перенесённого ИМ – 2,0 года (от 8,0 месяцев до 4,0 лет), при этом достоверность ИМ не была подтверждена исследованием уровня сердечных тропонинов (миоглобина); у одного пациента обнаружен изолированный электрокардиографический (зубец Q) признак вероятного постинфарктного кардиосклероза, ещё у одного больного выявлен изолированный эхокардиографический признак (зона гипокинезии). У 20 человек обнаружены несомненные признаки перенесённого ИМ, при этом 14 пациентов имели в анамнезе 1 ИМ, а 6 пациентов – 2 ИМ. Шесть больных перенесли ИМ передней локализации. Время от последнего ИМ – 1,4 года (от 6 месяцев до 7,8 лет). Патологический зубец Q (комплекс QS) на ЭКГ обнаружен у 16 пациентов. Локальные нарушения сократимости левого желудочка при эхокардиографии выявлены у 16 больных, при этом гипокинезия и/или отсутствие систолического утолщения наблюдались у 12 пациентов, акинезия – у 3, дискинезия – у 1 человека.

На третьем этапе исследования всем 124 пациентам проведена селективная КАГ на аппарате Coroscor-Nicor Siemens (Германия), не позднее чем через 3 недели после НТ. Рентгенохирург, выполняющий КАГ и описывающий её результаты, не знал, к какой группе относится пациент. Определялась степень облитерации просвета сосуда в процентах и отмечалась локализация стеноза относительно сегментов трёх магистральных артерий системы кровоснабжения миокарда. Гемодинамически значимым считали сужение просвета магистральной коронарной ар-

терии не менее 50 % [5]. При наличии гемодинамически значимого стенозирующего процесса больных классифицировали по количеству поражённых магистральных венечных артерий. При этом стеноз ствола левой коронарной артерии без сочетания с обструкцией правой венечной артерии относился к двухсосудистому поражению, комбинация облитерации ствола левой коронарной артерии и стеноза правой венечной артерии относилась к трёхсосудистому поражению.

Четвёртый этап исследования включал сопоставление результатов изучаемого (КАГ) и референтного (НТ) метода диагностики СН. Выбирали наиболее информативные ангиографические точки разделения больных СН и пациентов без СН. Для каждой точки разделения рассчитывали чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность:

$$Ч (\%) = \frac{ИП}{ИП + ЛО} 100, С (\%) = \frac{ИО}{ИО + ЛП} 100,$$

$$ДЭ (\%) = \frac{ИП + ИО}{ИП + ЛП + ИО + ЛО} 100,$$

где Ч — чувствительность, С — специфичность, ДЭ — диагностическая эффективность, ИП — число лиц с истинно положительным результатом, ЛО — число лиц с ложноотрицательным результатом, ЛП — число лиц с ложноположительным результатом, ИО — число лиц с истинно отрицательным результатом. Для наиболее информативных критериев вычисляли также прогностическую ценность отрицательного результата:

$$ПЦОР (\%) = \frac{ИО}{ИО + ЛО} 100,$$

где ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата, ИО — число лиц с истинно отрицательным результатом, ЛО — число лиц с ложноотрицательным результатом. Для точек разделения со стопроцентным значением выборочной диагностической характеристики проводили дополнительные расчёты данной диагностической характеристики с поправкой Ван-дер-Вардена [2, 3]. Статистическая обработка результатов исследования включала: анализ вида распределения количественных признаков, оценку центральной тенденции и степени рассеяния значений признака в изучаемых выборках, расчёт ошибок согласия сравниваемых методов диагностики, анализ достоверности различий с помощью точного метода Фишера и углового преобразования Фишера [2-4, 9]. Центральная тенденция и рассеяние ко-

личественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение выборки, а SD — стандартное отклонение. Центральная тенденция и дисперсия количественных признаков, не имеющих приближенно нормального распределения, представлены в виде Me (от k_1 до k_2), где Me — медиана, k_1 — 1-й квартиль, k_2 — 3-й квартиль [9]. Значения диагностических характеристик точек разделения представлены в виде $P_1 \pm s$, если $P_1 < 100 \%$, или в виде $P_1 (P_2)$, если $P_1 = 100 \%$, где P_1 — соответствующая диагностическая характеристика, рассчитанная по выборке; s — ошибка диагностической характеристики P_1 ; P_2 — соответствующая диагностическая характеристика, вычисленная по формуле Ван-дер-Вардена. Протокол исследования был одобрен комиссией по этике научных исследований ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1».

Результаты

В табл. 1 представлены данные КАГ и результаты статистического анализа существенности различий. Частота обнаружения гемодинамически значимых изменений в магистральных венечных артериях зависит от наличия признаков перенесённого ИМ и колеблется у пациентов без СН от 41,9 % до 82,8 %. Следовательно, специфичность традиционно используемого ангиографического критерия верификации ИБС (сужение любой магистральной венечной артерии не менее 50 %) при распознавании СН колеблется от 17,2±7,1 % до 58,1±9,0 %, в среднем составляя 39,5±5,7 %. В основной группе у всех пациентов обнаружена гемодинамически значимая обструкция хотя бы одной из магистральных венечных артерий. Следовательно, чувствительность традиционно используемого ангиографического критерия верификации ИБС при распознавании СН составляет 100 % (98%), а диагностическая эффективность колеблется от 51,0±7,2 % (у больных с достоверным постинфарктным кардиосклерозом) до 75,0±6,1 % (у пациентов без признаков перенесённого ИМ), в среднем составляя 62,9±4,4 %. Главным недостатком традиционного ангиографического критерия ИБС является невозможность дифференцирования СН и безболевых форм ИБС (изолированная безболевая ишемия миокарда и постинфарктный кардиосклероз без стенокардического синдрома).

Более глубокий анализ различий в коронарографической картине между основной и контрольной группами позволил сформулировать высокоинформативный универсальный ангиографический критерий СН (критерий «А», табл. 2). Критерий «А» представляет собой комплекс из 6 признаков, выявление любого из этих признаков является основанием для

Таблица 1

**Данные КАГ в зависимости от наличия признаков перенесённого в прошлом ИМ
(в процентах к общему количеству пациентов в подгруппе)**

Группа пациентов	Состояние субэпикардальных венечных артерий по данным КАГ	Подгруппы пациентов			p
		α	β	γ	
		n1 = 31 n2 = 21	n1 = 16 n2 = 7	n1 = 29 n2 = 20	
1	Нормальные и малоизменённые коронарные артерии, %	58,1	43,75	17,2	p $\alpha\beta$ = 0,01544 p $\alpha\gamma$ = 0,00001 p $\beta\gamma$ = 0,02094
	Однососудистое поражение, %	22,6	12,5	51,7	
	Двухсосудистое поражение, %	19,3	31,25	20,7	
	Трёхсосудистое поражение, %	0,0	12,5	10,4	
2	Нормальные и малоизменённые коронарные артерии, %	0,0	0,0	0,0	p $\alpha\beta$ = 0,33361 p $\alpha\gamma$ = 0,00017 p $\beta\gamma$ = 0,00867
	Однососудистое поражение, %	19,0	14,3	5,0	
	Двухсосудистое поражение, %	33,3	28,6	30,0	
	Трёхсосудистое поражение, %	47,7	57,1	65,0	
		4,83·10 ⁻⁶	0,04	5,13·10 ⁻⁶	p1-2

Пояснение: группа 1 – контрольная, группа 2 – основная; подгруппа α – пациенты без признаков перенесённого ИМ, подгруппа β – пациенты с сомнительными признаками перенесённого ИМ, γ – больные с несомненными признаками перенесённого ИМ; n1 – количество пациентов без СН, n2 – количество больных СН; p $\alpha\beta$ – вероятность отсутствия различий между подгруппами α и β , p $\alpha\gamma$ – вероятность отсутствия различий между подгруппами α и γ , p $\beta\gamma$ – вероятность отсутствия различий между подгруппами β и γ , p1-2 – вероятность отсутствия различий между контрольной и основной группами.

диагностики СН. Обладая не менее высокой чувствительностью, критерий «А» достоверно превосходит традиционный ангиографический критерий ИБС по средней специфичности (p = 0,003) и средней диагностической эффективности распознавания СН (p = 0,009). Информативность критерия «А» зависит от наличия признаков перенесённого ИМ, при этом диагностические характеристики являются оптимальными у пациентов без признаков постинфарктного кардиосклероза (специфичность – 87,1±6,1 %, диагностическая эффективность – 92,3±3,7 %). Несколько ниже эти характеристики у пациентов с вероятным перенесённым ИМ (специфичность – 62,5±12,5 %, диагностическая эффективность – 73,9±9,4 %), и наиболее низкие у больных с достоверными признаками постинфарктного кардиосклероза (специфичность – 34,5±9,0 %, диагностическая эффективность – 61,2±7,0 %).

Для оптимального исключения СН у пациентов с признаками перенесённого ИМ разработан критерий «G» (табл. 3), состоящий из 6 ангиографических признаков. Отсутствие у конкретного пациента всех 6 признаков позволяет исключить СН с вероятностью не менее 97,3 %. Не уступая в чувствительности и прогностической ценности отрицательного результата, критерий «G» достоверно превосходит традиционный ангиографический критерий ИБС по средней специфичности (p = 0,000001) и средней диагностической эффективности (p = 0,00002) распознавания СН у больных с признаками постинфарктного кардиосклероза. При диагностике СН у этой категории пациентов критерий «G» является существенно более

специфичным (p = 0,0009) и эффективным (p = 0,002), чем критерий «А». Информативность критерия «G» является оптимальной у пациентов с сомнительными признаками перенесённого ИМ (специфичность – 87,5±8,5 %, диагностическая эффективность – 91,3±6,0 %) и недостаточно высока у больных с несомненным перенесённым ИМ (специфичность – 72,4±8,5 %, диагностическая эффективность – 83,7 ± 5,3%).

Для наиболее эффективного исключения СН у пациентов с достоверными признаками постинфарктного кардиосклероза разработан критерий «Z» (табл. 4). Отсутствие у больного всех 4 признаков критерия «Z» позволяет исключить СН с вероятностью не менее 96,2 %. При распознавании СН у пациентов с несомненным перенесённым ИМ критерий «Z» достоверно превосходит по специфичности и диагностической эффективности не только традиционный ангиографический критерий ИБС (p < 0,000005), но и критерий «А» (p < 0,0002). Различия с критерием «G» статистически недостоверны (p > 0,1).

Обсуждение

Отличительной особенностью настоящей работы является тщательный отбор пациентов: для исключения СН применялся максимальный уровень физической нагрузки, для подтверждения СН использовалась комбинация высокоспецифичных субъективных и электрокардиографических признаков транзиторной ишемии миокарда во время провокационного тестирования. Это позволяет надеяться на достоверность полученных результатов, которые свидетель-

Таблица 2

Высокоинформативный универсальный ангиографический критерий СН (критерий «А»)

№	Диагностические признаки	Условия	ДХ
1	Поражение СЛКА не менее 50 % диаметра.		Чувствительность = 100 % (98 %). Прогностическая ценность отрицательного результата = 100 % (98 %). Средняя специфичность = 61,8±5,6 %. Средняя диагностическая эффективность = 76,6±3,8 %.
2	Стеноз ПНА в первом сегменте не менее 70 %.		
3	Обструкция ПНА во 2-м или 3-м сегменте не менее 85 %.		
4	Поражение ЛОА или ПКА не менее 95 %.		
5	Обструкция любой магистральной венечной артерии не менее 80 %;	Облитерация другой магистральной коронарной артерии не менее 50 % в 1-2-м сегментах или не менее 65 % в 3-м сегменте, или стеноз крупной ветви любой магистральной венечной артерии не менее 90 %.	
6	Стеноз любой магистральной венечной артерии не менее 50 %;	Обструкция двух других магистральных коронарных артерий не менее 50 % диаметра.	

Пояснение: ДХ – диагностические характеристики, СЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ЛОА – левая огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

ствуют о том, что у 94,2±2,5 % пациентов с несомненной ИБС обнаруживаются гемодинамически значимые изменения в коронарном русле. Нормальные и малоизменённые венечные артерии выявлены нами только при одной форме ИБС – постинфарктном кардиосклерозе. У всех пациентов с нормальными и малоизменёнными коронарными артериями не было СН и отсутствовали достоверные электрокардиографические признаки ишемии миокарда во время мак-

симального НТ. По данным проведённого исследования, не менее чем у 98 % больных СН наблюдаются выраженные изменения венечных артерий: поражение ствола левой коронарной артерии не менее 50 % диаметра, стеноз первого сегмента передней нисходящей артерии не менее 70 %, обструкция передней нисходящей артерии во втором или третьем сегменте не менее 85 %, поражение левой огибающей артерии или правой коронарной артерии не менее 95 %, сте-

Таблица 3

Высокочувствительный ангиографический критерий диагностики СН у пациентов, имеющих признаки перенесённого инфаркта миокарда (критерий «Г»)

№	Диагностические признаки	Условия	ДХ
1	Поражение СЛКА не менее 50 % диаметра.		Чувствительность = 100 % (97,9 %). Прогностическая ценность отрицательного результата = 100 % (97,3 %). Средняя специфичность = 77,8±6,3 %. Средняя диагностическая эффективность = 86,1±4,1 %
2	Стеноз ПНА в первом сегменте не менее 70 %.		
3	Обструкция ПНА во 2-м или 3-м сегменте не менее 95 %;	Сужение другой магистральной коронарной артерии не менее 45 % в 1-2-м сегментах или не менее 65 % в 3-м сегменте.	
4	Облитерация любой магистральной венечной артерии не менее 95 %;	Поражение другой магистральной коронарной артерии не менее 45 % в первом сегменте или не менее 65 % во 2-3-м сегментах, либо следующие изменения в системах двух других магистральных венечных артерий: стеноз в 1-3-м сегментах не менее 50 % или обструкция крупной ветви не менее 90 %.	
5	Сужение любой магистральной коронарной артерии не менее 80 %;	Следующие изменения в системах двух других магистральных венечных артерий: стеноз в 1-2-м сегментах не менее 50 %, или обструкция в 3-м сегменте не менее 75 %, или облитерация крупной ветви не менее 90 %.	
6	Поражение любой магистральной коронарной артерии более 50 %;	Обструкция двух других магистральных венечных артерий более 50 % диаметра.	

Пояснение: ДХ – диагностические характеристики, СЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ЛОА – левая огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 4

Высококчувствительный ангиографический критерий диагностики СН у пациентов с несомненным перенесённым ИМ (критерий «Z»)

№	Диагностические Признаки	Условия	ДХ
1	Поражение СЛКА не менее 50 % диаметра.		Чувствительность = 100 % (95,5 %). Прогностическая ценность отрицательного результата = 100 % (96,2 %). Специфичность = 82,8±7,1 %. Диагностическая эффективность = 89,8±4,4 %.
2	Стеноз ПНА в первом сегменте не менее 70 %.	Обструкция другой магистральной коронарной артерии не менее 45 % или сужение крупной ветви любой магистральной венечной артерии не менее 90 %.	
3	Облитерация любой магистральной коронарной артерии	Поражение другой магистральной артерии не менее 95 %; венечной артерии не менее 50 % в первом сегменте или не менее 75 % во 2-3-м сегменте, либо следующие изменения в системах двух других магистральных коронарных артерий: стеноз в 1-3-м сегментах не менее 50 % или обструкция крупной ветви не менее 90 %.	
4	Сужение любой магистральной венечной артерии не менее 85 %;	Следующие изменения в системах двух других магистральных коронарных артерий: облитерация не менее 50 % в 1-2-м сегменте или не менее 75 % в 3-м сегменте, либо поражение крупной ветви не менее 90 %.	

Пояснение: ДХ – диагностические характеристики, СЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПНА – передняя нисходящая артерия, ЛОА – левая огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

ноз любой магистральной венечной артерии не менее 80 % в сочетании с гемодинамически значимыми изменениями в бассейне другой коронарной артерии, поражение всех трёх магистральных венечных артерий. Результаты выполненного исследования позволяют утверждать, что стенозирующий коронарный атеросклероз является необходимым условием развития СН. Можно допустить, что иногда СН развивается на фоне умеренно выраженных изменений коронарного русла (например, изолированное поражение правой коронарной артерии на 50 % диаметра), но сочетание СН и нормальных венечных артерий представляется невероятным. Мы считаем, что отсутствие гемодинамически значимых изменений коронарного русла у больного «стенокардией напряжения» требует пересмотра диагноза. Причины убеждения ряда исследователей в возможности формирования СН на фоне неизменённых венечных артерий связаны с переоценкой роли опроса и некоторых функциональных методов в диагностике СН.

Гемодинамически значимый коронарный стеноз является высокочувствительным, но малоспецифичным ангиографическим критерием СН. Сужение одной или более магистральных венечных артерий не менее 50 % диаметра служит патоморфологическим субстратом не только СН, но и других форм ИБС: постинфарктного кардиосклероза, изолированной безболевой ишемии миокарда, спонтанной стенокардии. Несмотря на низкую специфичность, универсальный

ангиографический критерий ИБС широко применяется и для оценки операционных характеристик неинвазивных методов диагностики СН, и для подтверждения либо исключения диагноза СН у конкретных больных. Это приводит: 1) к гипердиагностике СН у 60,5±5,7 % пациентов с болевым синдромом некоронарного генеза; 2) занижению чувствительности неинвазивных способов распознавания СН. В свою очередь, занижение чувствительности неинвазивных методов диагностики СН формирует недоверие к отрицательному результату даже максимальных НТ (особенно выполняемых под электрокардиографическим контролем), способствует увеличению финансовых затрат на обследование за счёт дополнительного использования дорогостоящих диагностических методов (сцинтиграфия миокарда, КАГ и другие). Использование недостаточно специфичного ангиографического критерия СН при отборе пациентов в научные исследования может приводить к искажению представлений о клинической картине и прогнозе СН, эффективности тех или иных методов антиангинальной терапии.

При распознавании СН с помощью КАГ рекомендуется использовать критерии «А», «G» и «Z», которые достоверно превосходят традиционный ангиографический критерий по диагностической эффективности. Выполненное исследование показало, что результаты КАГ существенно зависят от наличия признаков перенесённого ИМ: степень выраженности стенозирующего атеросклероза повышается при

появлении даже сомнительных признаков постинфарктного кардиосклероза, но наиболее значительный обструктивный процесс в коронарных артериях наблюдается у больных с несомненными признаками перенесённого ИМ. СН у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом развивается при условии более выраженного поражения коронарного русла, чем у пациентов без перенесённого ИМ. Это объясняется тем, что при ИМ в бассейне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии формируются участки сниженной сократимости, за счёт которых снижается дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и реальными возможностями системы доставки кислорода. Поэтому для максимально эффективной интерпретации данных КАГ необходимо, прежде всего, оценить наличие признаков постинфарктного кардиосклероза. У пациентов без перенесённого ИМ для исключения СН следует применять критерий «А», у пациентов с сомнительными признаками постинфарктного кардиосклероза — критерий «G», а у больных с несомненным перенесённым ИМ наиболее оптимальным является использование критерия «Z». Средняя диагностическая эффективность применения системы критериев «AGZ» для исключения

СН составляет 91,1 % (различие с традиционным ангиографическим критерием статистически достоверно, $p < 0,001$).

Разработанная система ангиографических критериев СН может с успехом использоваться: 1) при диагностике СН у больных с противопоказаниями к НТ; 2) при верификации результатов неинвазивных методов диагностики СН; 3) при прогнозировании появления (сохранения) стенокардического синдрома у пациентов после острого ИМ.

Выводы

1. Стенозирующий коронарный атеросклероз является необходимым условием развития СН.

2. Специфичность традиционного ангиографического критерия ИБС в диагностике СН не превышает $58,1 \pm 9,0$ %.

3. Разработана система ангиографических критериев, позволяющая эффективно исключать СН даже у пациентов с признаками перенесённого ИМ: чувствительность — не менее 95,5 %, прогностическая ценность отрицательного результата — не менее 96,2 %, специфичность — не менее $82,8 \pm 7,1$ %, диагностическая эффективность — не менее $89,8 \pm 4,4$ %.

Литература

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М: МЕДпресс-информ; 2002.
2. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований. М: Медицина; 1988.
3. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М: Медиа Сфера; 2001.
4. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л: Медицина; 1978.
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; Приложение.
6. Иофина Е. А., Крохина В. А., Бабич Н. Н. Клинико-коронарографические параллели при ИБС и нормальных и малоизменённых коронарных артериях//Уральский кардиологический журнал 2000; 1: 26—28.
7. Козлов К. Л., Шанин В. Ю. Ишемическая болезнь сердца (Клиническая физиология, фармакотерапия, хирургическое лечение). СПб: ЭЛБИ-СПб; 2002.
8. Кулешова Э. В., Тихоненко В. М., Медведев М. М. и др. Стенокардия. Справочное пособие. СПб: ИНКАРТ; 2000.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA//М: Медиа Сфера; 2002.
10. Тихоненко В. М., Кулешова Э. В., Костромина Н. В. Подбор антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения на основе суточного мониторирования ЭКГ. Методические рекомендации. СПб: ИНКАРТ; 2002.
11. Allred E. N., Bleecker E. R., Chaitman B. R. et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease//New Engl. J. Med. 1989; 321: 1426—1432.
12. Fletcher G. F., Balady G. J., Amsterdam E. A. et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association//Circulation 2001; 104: 1694—1740.

Abstract

Selective coronary angiography (CAG) results for 76 patients without effort angina (EA), and 48 EA individuals were compared.

Stenosis-causing coronary atherosclerosis was an obligatory component in EA pathogenesis, and CAG demonstrated high sensitivity in EA diagnostics. Specificity of traditional CAG criteria for coronary heart disease (stenosis of any trunk coronary artery no less than 50%) in EA diagnostics was no greater than $58,1 \pm 9,0$ %. Therefore, a system of CAG criteria was created, to exclude EA effectively even in patients with previous myocardial infarction (sensitivity - no less than 95,5%, specificity - no less than $82,8 \pm 7,1$ %, diagnostic effectiveness — at least, $89,8 \pm 4,4$ %).

Keywords: Effort angina, diagnostics, coronary angiography.

Поступила 29/07-2005

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ЦИРКАДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У НЕФТЯНИКОВ
КРАЙНЕГО СЕВЕРА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Запесочная И.Л., Автандилов А.Г.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва.

Резюме

Проведено исследование циркадных изменений липидного профиля у нефтяников Крайнего Севера с артериальной гипертензией, имеющих сменный характер работы. Обследовано 95 пациентов с АГ (I группа – 53 человека, работающих в дневную смену и II группа – 42 пациента, работающих в ночную смену). Выявлена тенденция к увеличению ОХ, ОХ ЛПНП и ХС ЛПОНП, которые достоверно были больше у больных с АГ, работающих в ночную смену. Отмечалось также повышение показателей ТГ и КА во II группе больных с АГ и снижение уровня ХС ЛПВП. Доказано, что АГ на фоне ночного характера работы в условиях Крайнего Севера является дополнительным фактором риска развития атеросклероза.

Ключевые слова: артериальная гипертония, липидный профиль, циркадные изменения, профессиональные факторы риска, Крайний Север.

Артериальная гипертензия (АГ) занимает большую долю в структуре общей смертности и инвалидности [5]. В патогенезе АГ огромную роль играет гиперхолестеринемия (ГХС). Отмечено, что у 46% пациентов с ГХС значения артериального давления (АД) превышают 140/90 мм рт. ст. [11].

Повышенный уровень общего холестерина (ОХС) в крови давно признан ведущим фактором риска атеросклероза и его клинических проявлений [1,6]. В клинических и эпидемиологических исследованиях давно установлена связь дислипидемии и АГ, которая рассматривается как один из основных факторов риска развития ИБС; с другой стороны, до половины лиц с повышенным уровнем ХС в крови имеют систолическую и диастолическую гипертонию [10]. Обращает на себя внимание широкое распространение АГ, как фактора риска развития ИБС у молодых северян, перенесших инфаркт миокарда. Это может свидетельствовать о ведущей патогенетической роли АГ в развитии коронарного атеросклероза у населения циркумполярных районов. Проблема географической патологии АГ и атеросклероза неразрывно связана с биохимическими особенностями липидного обмена, который имеет свои особенности в условиях Крайнего Севера. Одним из следствий адаптации организма является существенная перестройка метаболизма [2,4] и, в частности, переход организма на новый уровень энергообеспечения, ведущий к компенсаторной активации липидного обмена [3,8], что сопровождается изменениями липидного спектра сыворотки, то есть развитием у северян дислипидемий [4]. К сожалению, своеобразной платой за адаптацию, является эмиссия в кровь атерогенных фракций ли-

пидов. В исследованиях Л.Е. Панина был установлен факт нарастания суммарной фракции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у жителей Севера, причем эти показатели имели тенденцию повышаться при увеличении сроков проживания [9]. Интенсификация липидного обмена, повышение его роли в энергетическом обеспечении адаптационных реакций организма делает понятным меньшую потребность в углеводах, то есть в условиях высоких широт происходит переключение энергетического обмена с “углеводного” на “жировой”. Содержание суммарных жирных кислот (СЖК) и суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП в крови характеризуется наличием циркадной периодичности с максимумом для СЖК в 14 часов 30 минут и для ЛПОНП и ЛПНП – в 2 часа 10 минут. Причем, эти показатели выше в состоянии психоэмоционального напряжения.

По данным Фрамингемского исследования, гиперхолестеринемия (ГХС) у лиц с мягкой гипертонией встречается в 2-3 раза чаще (40-60% случаев), чем при нормальном АД. У этих больных достоверно чаще обнаруживается гипертриглицеридемия (ГТГ) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что, несомненно, является важным, связывающим гипертонию и ИБС, звеном. ЛПВП вовлечены в процесс обратного транспорта ХС, в результате которого ХС из мембран клеток транспортируется к печени для катаболизма и экскреции [12]. Показана выраженная обратная корреляция между уровнем ХС ЛПВП и развитием атеросклероза [16]. Уровень ХС ЛПВП имеет отрицательную корреляцию с уровнем триглицеридов (ТГ) в крови [14]. ГТГ сама по себе является фактором риска,

Таблица 1

Липидный состав крови у больных с АГ, имеющих сменный характер работы и группы контроля (М ± m)

Показатели	Ед. изм.	Группа контроля (n=25)	I группа (n=53)	II группа (n=42)
Холестерин	ммоль/л	5,09±0,48	5,7±0,62*	6,18±0,34••^
КА		2,61±0,66	3,52±0,52*	4,2±0,32••^
ХСЛПОНП	ммоль/л	0,70±0,07	0,81±0,06*	0,91±0,02••^
ХСЛПНП	ммоль/л	3,21±0,73	3,80±0,32*	4,1±0,21••^
ТГ	ммоль/л	1,15±0,1	1,62±0,09*	1,97±0,07••^

Примечание: n-количество обследуемых; p-уровень значимости; *-уровень значимости различий между группой контроля и I группой больных (*-p<0,05; **-p<0,01); •-уровень значимости различий между группой контроля и II группой больных (•-p<0,05; ••-p<0,01); ^-уровень значимости различий между I гр. и II гр. больных (^-p<0,05; ^^p<0,01).

а в комбинации со снижением ХС ЛПВП – гораздо более мощным.

Целью данной работы было изучение особенностей липидного профиля у нефтяников Крайнего Севера с АГ и его циркадные изменения в зависимости от сменного характера работы.

Материал и методы

В настоящее исследование включено 95 больных с гипертонической болезнью I-II стадий. Из обследованных больных с АГ было 52 мужчин (54,7 %) и 43 женщин (45,3 %), средний возраст – 41,5±3,1 года, имеющих сменный характер работы. В соответствии с целями и задачами, больные были разделены на 2 группы:

- первую группу составили 53 человека, работающих в дневную смену;
- вторую группу – 42 человека, работающих в ночную смену.

В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту, полу, характеру работы.

Длительность артериальной гипертензии по анамнестическим данным, в среднем, составила 9,5±2,9 года. Длительность проживания на Севере в первой группе составила 22,6±3,1 года, во второй – 21,8±3,4 года и в группе контроля – 18,3±5,7 года.

Содержание в сыворотке ОХС, ХС ЛПВП и ТГ определяли на автоанализаторе “Beckman” производства США стандартными методами [15] с применением системы внутреннего и внешнего контроля качества исследований, осуществляемого лабораторией стандартизации методов биохимических исследований ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ. Единицы измерений – ммоль/л. Забор крови проводился в утренние часы (с 8 до 10 часов) натощак (после 10-12 часового голодания) из локтевой вены. Доставка крови в лабораторию, ее центрифугирование проводили в течение часа после взятия крови.

Оценку соотношения ОХС и эстерифицированного ХС, содержащегося в ЛПВП (т.е., антиатерогенного) определяли по формуле А.Н. Климова [7]:

КА=ОХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП,

где КА – коэффициент атерогенности; ОХС-общий ХС; ХС ЛПВП – холестерин ЛПВП. За норму принимался КА = 3,3 – 4.

Определение холестерина ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови проводили турбометрическим методом по Буршейну и Самаю на автоанализаторе “Beckman” (США). Содержание ХС ЛПНП определяли расчетным путем [17]. Уровень ХС ЛПНП в плазме рассчитывали по формуле Фридляльда.

При этом нормой считали: общий холестерин 3,5-5,2 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП у мужчин > 1,0 ммоль/л, у женщин > 1,3 ммоль/л.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Все данные представлены в виде М ± m. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия t Стьюдента при нормальном распределении данных. Достоверными считали различия показателей при p < 0,05.

Результаты исследования

Результаты исследования липидного обмена у больных с АГ, имеющих сменный характер работы и практически здоровых лиц представлены в табл. 1.

Средний уровень ОХС у больных с АГ в обеих группах был достоверно выше, чем в группе контроля, на 11,2 % в группе больных с АГ, работающих в дневную смену и на 12,1 % в группе больных с АГ, работающих в ночную смену. ГХС отмечалась у 15 % больных с АГ первой группы и у 39 % больных второй группы. Показатель ОХС был достоверно выше в группе больных с АГ, работающих в ночную смену, чем в группе больных с АГ, работающих в день и составил, соответственно, 6,18±0,34 ммоль/л и 5,7±0,62 ммоль/л (p<0,05). С увеличением длительности заболевания в обеих группах больных с АГ отмечалась статистически значимая тенденция к нарастанию с анамнезом свыше 5-7 лет.

Уровень ХС ЛПНП, наиболее атерогенной фракции, в группах обследуемых больных с АГ и в группе контроля был выше допустимой нормы. Проведен-

Таблица 2
Уровень холестерина ЛПВП у больных с АГ и здоровых лиц в ммоль/л (M ± m)

Группы обследованных	Показатели
Группа контроля:	
мужчины (n=15)	1,15±0,09
женщины (n=10)	1,30±0,19
Среднее значение (n=25)	1,22±0,14
Больные с АГ, работающие в день:	
мужчины (n=30)	0,98±0,02*
женщины (n=23)	1,09±0,06*
Среднее значение (n=53)	1,03±0,04*
Больные с АГ, работающие в ночь:	
мужчины (n=22)	0,90±0,06•
женщины (n=20)	0,92±0,02••^
Среднее значение (n=42)	0,91±0,04^

Примечание: n-количество обследуемых; p-уровень значимости; *-уровень значимости различий между группой контроля и I группой больных (*-p < 0,05; **-p < 0,01); •-уровень значимости различий между группой контроля и II группой больных (•p < 0,05; ••p < 0,01); ^-уровень значимости различий между I гр. и II гр. больных (^-p < 0,05; ^^p < 0,01).

ный анализ показал, что уровень ХС ЛПНП в группе больных, работающих в ночную смену, был достоверно выше, чем в группе больных, работающих в дневную смену и составил, соответственно, 4,1±0,21 ммоль/л и 3,80±0,32 ммоль/л (p<0,05). В первой группе больных с АГ этот показатель был выше, чем в группе контроля на 14,5 %. Такая же направленность изменений содержания ХС ЛПНП отмечалась и во второй группе больных с АГ – его уровень был выше, чем в группе контроля, на 15,7 %. Максимальный уровень ХС ЛПНП у больных с АГ отмечался в группе с гипертоническим анамнезом свыше 7-9 лет.

Показатель ХС ЛПОНП в двух группах больных также был выше, чем в группе контроля. У больных с АГ, работающих в ночную смену, этот показатель был достоверно выше, чем в первой группе обследуемых и составил, соответственно, 0,91±0,02 ммоль/л и 0,81±0,06 ммоль/л (p<0,05). Этот показатель не изменялся в зависимости от длительности заболевания.

В группе больных с АГ, работающих в день и в группе контроля уровень ТГ был в пределах нормы. В группе больных с АГ, имеющих ночной характер работы, уровень ТГ превышал норму на 14,1 %. Как следует из табл. 1, уровень триглицеридов во второй группе больных был достоверно выше, чем в первой и составил, соответственно, 1,97±0,07 ммоль/л и 1,62±0,09 ммоль/л (p<0,05). Гипертриглицеридемия встречалась у 25 % больных с АГ первой группы и у 45 % больных второй группы. При распределении больных обеих групп по длительности заболевания изменений содержания ТГ не отмечено.

Коэффициент атерогенности в группе больных с АГ, работающих в ночную смену, был достоверно вы-

ше, чем в группе больных, работающих в дневную смену и группы контроля и составил 4,2±0,32, что на 3,7 % больше общепринятой нормы.

Результаты исследования антиатерогенной формы ХС ЛПВП представлены в табл. 2.

Анализ уровня ХС ЛПВП показал, что у больных с АГ он был ниже общепринятых величин в первой группе обследуемых на 3,4 %, во второй – на 17,3%. Сравнительный анализ содержания ХС ЛПВП у больных с АГ показал, что в I группе обследуемых этот показатель был достоверно выше, чем во II группе и составил, соответственно, 1,03±0,04 ммоль/л (у мужчин – 0,98±0,02 ммоль/л, у женщин – 1,09±0,06 ммоль/л) против – 0,91±0,04 ммоль/л (в группе мужчин – 0,90±0,06 ммоль/л, в группе женщин – 0,92±0,02 ммоль/л) – во II группе (p<0,05). Низкий процент ХС ЛПВП, характерный для больных с АГ, имеющих ночной характер работы, является показателем неблагоприятного обмена липопротеидов. Величина этого показателя снижалась с продолжительностью длительности АГ.

Обсуждение

При исследовании липидного обмена у больных с АГ была выявлена тенденция к увеличению общего холестерина и атерогенного ХС ЛПНП, которые были достоверно больше у больных с АГ, работающих в ночную смену. У работающих больных с АГ в ночную смену в условиях Крайнего Севера отмечено увеличение уровня ТГ и КА. Анализ уровня ХС ЛПВП выявил, что у больных с АГ он был ниже общепринятых величин, причем в группе больных с АГ, работающих в ночную смену, – достоверно ниже, чем у работающих в день, также отмечено большее снижение у женщин.

Ухудшение липидного спектра крови у больных с АГ, работающих в ночную смену, вероятно обусловлено активацией симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем на фоне психоэмоционального напряжения. Концентрация глюкокортикоидов в крови характеризуется суточной вариабельностью с максимумом в утренние часы. В стрессовом и экстремальном состоянии, то есть во время работы в ночную смену, увеличивается продукция катехоламинов и глюкокортикоидов, которые опосредованно, через соответствующие рецепторы, или прямо влияют на активность липаз, фосфолипаз, интенсивность свободнорадикального окисления липидов. Это сопровождается увеличением интенсивности липидного обмена с ростом в крови холестерина и триглицеридов.

Доказано, что гиперхолестеринемия играет большую роль в патогенезе АГ. Гипертриглицеридемия в сочетании со снижением ХС ЛПВП является важным связывающим гипертонию и ИБС звеном.

Выводы

1. Таким образом, ночной характер работы в условиях Крайнего Севера является дополнительным фактором риска развития атеросклероза.

2. Нарушение липидного профиля у больных с ар-

териальной гипертензией в условиях Крайнего Севера требует более раннего принятия профилактических мер (первичных и вторичных), направленных на нормализацию имеющейся дислипидемии, что позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента населения.

Литература

1. Аронов Д.М. Профилактика и лечение атеросклероза//Москва "Триада-Х" 2000.
2. Бойко Е.Р., Ткачев А.В. Характеристика липидного обмена у постоянных жителей Севера//Физиология человека 1994; 2: 136-142.
3. Бойко Е.Р., Ларсен Т., Бичкаева Ф.А. Влияние продолжительности пребывания на Севере на липидный профиль сыворотки крови во время полярной ночи// Физиология человека 1997; 3: 75-81.
4. Будяк В.П. Возрастные особенности липидного обмена, гемодинамики и нейрогуморальных регуляторных механизмов у практически здоровых мужчин Архангельской области/Автореф. дисс. канд. биол. наук. – 1997. – 23 с.
5. Гогин Е.Е. Еще раз о гипертонической болезни и сложных вопросах диагноза//Тер. архив 1994; 66: 4: 4-8.
6. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Монография. Томск 2003.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения /Руководство для врачей. Санкт-Петербург 1999.
8. Панин Е.Л., Останкина Л.С., Филатова Т.Г. Изменение соотношения инсулина и глюкокортикоидов у пришлого населения Азиатского Севера. Биологические проблемы Севера/Тез. X Всесоюз. Симпоз. – Магадан 1983; 3: 55-56.
9. Панин Е.Л. Энергетические аспекты адаптации. М.: Медицина, 1978.–192 с.
10. Anderson K.M. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study // JAMA, – 1987. – Vol. 257. – p. 2176-2180.
11. Ferrannini E., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance//Amer. Heart J. 1991. V. 121. P. 1274-1282.
12. Fielding C.J., Fielding P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport// J. Lipid Res 1995; 36: 211-228.
13. Friedewald W.T., Levy R.I., Fridrickson D.S. // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499 – 502.
14. Lamarche B., Despres J.P., Pouliot M.C. et al. Metabolic heterogeneity associated with high plasma triglyceride or low HDL cholesterol levels in men// Arterioscler Thromb 1993; 13:33-40.
15. Manual of Laboratory Operations Lipid Research Clinics Program. Vol. 1. – Washington, 1974.
16. Miller G.J., Miller N.E. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease//Lancet 1975; 84: 1-16.
17. WHO Expert Committee on Hypertension Control: Report of WHO Expert Committee. WHO Tech. Rep. Ser. No. 862. Geneva, 1996.

Abstract

The study was focused on circadian dynamics of lipid profile in Polar North oil industry shift-workers with arterial hypertension (AH). In total, 95 AH patients (Group I – 53 individuals working daytime; Group II – 42 participants working night-time), were examined. Significantly higher levels of total cholesterol (TC), low and very low-density lipoprotein cholesterol (LDL, VLDL-C), triglycerides (TG), as well as decreased high-density C (HDL-C) level, were observed in night-working participants. AH in night-working Polar North inhabitants is an additional risk factor of atherosclerosis.

Key words: arterial hypertension, lipid profile, circadian dynamics, professional risk factors, Polar North.

Поступила 31/08-2005

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ И ПОИСК НОВЫХ МЕТОДОВ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АРИТМИЙ СЕРДЦА

Мороз В.М., Липницкий Т.Н.

Винницкий национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Эффективность фармакотерапии аритмий сердца не превышает 70%; частота побочных эффектов антиаритмических препаратов, требующих их отмены, достигает 10-30%. Необходимость совершенствования методов лекарственной терапии аритмий является очевидной. Авторы предлагают новые принципы патогенетической терапии аритмий сердца, основанные на нормализации барьерной и распределительной функций сарколеммы, а также на коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса. Одновременно с антиаритмическими препаратами, нормализующими функцию ионных каналов, рекомендуется использовать мембранопротекторные средства.

Ключевые слова: лечение аритмий сердца, антиаритмические препараты, мембранопротекторные средства, внутриклеточный ионный дисбаланс.

Несомненный прогресс в использовании технических средств лечения аритмий сердца (АС) обусловлен тем, что существующие методы лекарственной терапии нарушений ритма эффективны только в 50-70%, а частота побочных эффектов антиаритмических препаратов (ААП), требующих их отмены, достигает 10-30% [14]. Необходимость совершенствования методов фармакотерапии АС является очевидной, поскольку она является основным и сравнительно доступным методом лечения АС и предупреждения внезапной аритмической смерти [6].

Общеизвестно, что электрическая активность сердца обусловлена периодическими изменениями трансмембранного градиента концентраций ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ и Mg^{2+} , вследствие чего возникает разность электрических потенциалов. Нарушения распределения перечисленных катионов между межклеточной жидкостью и цитозолем сердечных миоцитов приводят к изменениям электрической активности сердца, что проявляется нарушениями ритма сердечной деятельности [12,13,15]. Подобные аномалии могут быть следствием даже незначительных изменений в функционировании механизмов, обуславливающих генерирование нормального потенциала действия. В случаях же грубых нарушений барьерной и распределительной функций клеточных мембран могут возникать необратимые изменения электрических свойств клеток и полная дезорганизация функций всего сердца, несовместимая с жизнью. Следовательно, в патогенетическом отношении АС являются следствием нарушения катионтранспортной функции клеточных мембран и развития внутриклеточного ионного дисбаланса [1,12].

Цель работы состояла в критическом анализе ли-

тературных данных и собственных клинико-экспериментальных исследований с целью поиска новых принципов и методов патогенетической фармакотерапии АС.

Авторы многих монографий и учебных пособий [2, 6, 13, 15] в разделах о патогенезе АС акцентируют внимание читателей на механизмах формирования очагов аритмогенеза (re-entry, спонтанной диастолической деполяризации, триггерной активности кардиомиоцитов). Не подлежит сомнению, что эти механизмы имеют большое значение в развитии АС. Но при назначении дифференцированного патогенетического лечения использовать их определение практически возможно только при купировании суправентрикулярных форм пароксизмальной тахикардии (например, блокада атриовентрикулярного соединения верапамилом или АТФ при ортодромной форме тахикардии у больных синдромом WPW), при парасистолии и «пируэт»-тахикардии [6, 4]. При других формах нарушений ритма, особенно желудочковых АС, использовать их невозможно из-за отсутствия клинических методов определения патогенеза АС. Но главное состоит в том, что перечисленные патогенетические механизмы формирования АС являются, по существу, лишь следствием нарушения распределительной и барьерной функций клеточных мембран и внутриклеточного ионного дисбаланса. В связи с этим, в дифференцированной терапии АС более перспективным и рациональным может стать лекарственная коррекция многочисленных функций сарколеммы мембранопротекторными средствами с одновременным применением этиотропных методов лечения.

Принято считать, что внутриклеточный дисбаланс

Последовательность развития патогенетических механизмов и нарушения электрической стабильности миокарда при остром коронарном синдроме и методы их фармакологической коррекции

№	Этапы развития патологического процесса	Патогенетические механизмы	Принципы патогенетической терапии	Методы фармакотерапии
1.	Острое нарушение коронарного кровообращения (спазм коронарных сосудов, тромбоз)	Нарушение энергообразования в митохондриях. Активация ПОЛ. Дисфункция Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы	Восстановление коронарного кровотока	Фибринолитическая терапия, аортокоронарное шунтирование и др.
2.	Повышение проницаемости клеточных мембран	Деструктивное влияние фосфолипаз, протеаз и других продуктов ПОЛ.	Ингибиторы фосфолипаз и протеаз, уплотнители мембран	Денситонеры мембран (Ритмокор, Сальмагин и др)
3.	Утечка ионов K ⁺ из клеток в межклеточное пространство, локальное увеличение концентрации ионов K ⁺	Гипополяризация клеточных мембран, патологическая активация Na ⁺ и (или) Ca ²⁺ ионных каналов.	Уплотнители мембран, модуляция ионных механизмов реполяризации мембран и потенциала покоя.	Денситонеры мембран модуляторы конечной фазы реполяризации мембран (?)
4.	Дисфункция ионных каналов, прогрессирующий внутриклеточный ионный дисбаланс	Накопление в цитозоле миоцитов аритмогенных концентраций ионов Na ⁺ , Ca ²⁺ и воды	Частичная блокада ионных каналов, активация Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы	Блокаторы Na ⁺ -, Ca ²⁺ - или (и) K ⁺ -каналов, препараты калия и магния.
5.	Деструкция билипидного слоя клеточных мембран продуктами ПОЛ	Образование «перекисных кластеров», «электрический самопробой» мембран	Неизбежная гибель кардиомиоцитов	Фармакотерапия неэффективна

ионов, как основной патогенетический механизм нарушения электрической активности клеток, развивается вследствие дисфункции ионных каналов и энергозависимых насосов клеточных мембран [11,13,15]. Этот принцип положен в основу классификации антиаритмических препаратов, используется при создании новых лекарственных средств и в разработке новых, более эффективных, методов лечения АС. Из этого следует, что в настоящее время частичная блокада или активация функций ионных каналов рассматривается как наиболее рациональные и эффективные методы лечения и предупреждения АС [6].

Между тем общеизвестно, что антиаритмическая эффективность блокаторов ионных каналов не всегда удовлетворительна, так как, во-первых, не существует доступных методов определения патологически активированных ионных каналов и, во-вторых, не всегда ионные каналы «повинны» в цитоплазматическом ионном дисбалансе. Практически индивидуальный выбор эффективного препарата производится лишь на основе элементарного клинического эмпиризма. Не оспаривая научную и практическую значимость фармакологической регуляции функции ионных каналов, напомним, что потенциальный риск побочных эффектов блокаторов ионных каналов (в том числе, и аритмогенных) достигает 10-29% [14]. Мы полагаем, что недостаточная результативность фармакотерапии АС обусловлена, прежде всего, влиянием лекарственных средств не на все механизмы развития патогенеза нарушений ритма. Многочисленными исследованиями проницаемости сарколеммы доказано, что ионы Na⁺ и Ca²⁺ могут поступать в клетку непосредственно через билипидный слой мембраны, минуя ионные каналы [3,5], что повышает степень внутриклеточного ионного дисбаланса и может быть причиной «агрессивного» тече-

ния АС. Очевидно, что необходимость в защите клеточных мембран и уменьшение их патологической проницаемости следует рассматривать как обязательный компонент комплексной терапии АС [11].

На основании анализа многочисленных исследований патогенеза АС, нами составлена таблица последовательных этапов повреждения клеточных мембран, нарушения их проницаемости, барьерной и распределительной функций, которые приводят к дисфункции ионных каналов и электрической нестабильности миокарда.

Следовательно, мы полагаем, что многочисленные неудачи при лечении АС обусловлены тем, что современная антиаритмическая терапия, основу которой составляют блокаторы натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов, представляет собой односторонний подход к коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса. Блокада патологически активированных ионных каналов не может обладать 100%-й эффективностью, поскольку фармакологические воздействия направлены лишь на одно звено патогенеза АС.

С целью изучения влияния медикаментов на проницаемость сарколеммы нами разработана мембранодеструктивная модель АС, основанная на введении животным индукторов ПОЛ [7], и показана высокая антиаритмическая эффективность мембранопротекторных препаратов (НС-2, ритмокора и сальмагина). Значение ED₅₀ препаратов НС-2 и ритмокора на порядок выше соответствующем значений блокаторов ионных каналов при достаточно высоком антиаритмическом индексе, превосходящем индекс препарата сравнения (амиодарона) [8,10]. Нами предложено также включить мембранопротекторные средства в классификацию ААП [9]. Получено разрешение Фармакологического центра Украины на клиническое

испытание этих препаратов. Мы убеждены в целесообразности поиска новых препаратов с подобной фармакодинамикой в качестве потенциальных антиаритмических средств, отличающихся безопасностью их применения в комбинации с блокаторами ионных каналов.

В повседневной клинической практике используется только первый и четвертый принципы терапии АС. Коррекция электролитных нарушений в настоящее время ограничивается внутривенными вливаниями растворов хлорида калия, панангина (аспаркама) и сульфата магния. Полагают, что эти ионокорректоры повышают эффективность и безопасность применения ААП [6, 11, 13]. Однако терапевтическая эффективность сульфата магния доказана только при «пируэт»-тахикардии и при АС, возникающих при гликозидной интоксикации. При других патогенети-

ческих формах АС антиаритмическое действие ионокорректоров оценить практически невозможно. В экспериментах на животных их эффективность также невысока [10]. Нами успешно разрабатываются принципиально новые подходы и методы коррекции внутриклеточного ионного дисбаланса как патогенетического механизма нарушений электрической стабильности миокарда.

Мы полагаем, что в отличие от комбинированного применения различных блокаторов ионных каналов, при котором может быть суммация их побочных эффектов, принцип комплексной патогенетической терапии АС с учетом возможности фармакологических влияний одновременно на различные звенья патогенеза электрической нестабильности миокарда заслуживает дальнейшего изучения и последующего внедрения в клиническую практику.

Литература

1. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение /Под ред. Д.Мандела. Пер. с англ. В 3-х т. М.: Медицина.- 1996.- Т. 1.- С. 107-177.
2. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение /Под ред. Д.Мандела. Пер. с англ. В 3-х т. М.: Медицина.- 1996.- Т. 2.- С. 402-405.
3. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов// Патол. физиол. и эксперим. мед.- 1989.- № 4.- С.
4. Дошицин В.Л., Орлов Ю.М., Лапин А.Ю. Приобретенный феномен и синдром Q-T// Клин. мед.- 1989.- № 3.- С. 140-145.
5. Кагава Я. Биомембраны. М.: «Высшая школа».- 1985.- 290 с.
6. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей.- СПб.: «Фолиант».- 1998.- 648 с.
7. Липницкий Т.Н., Козловский В.А., Кутняк В.П. Экспериментальная мембранодеструктивная модель аритмий сердца// Бюл. exper. биол. и мед.- 2003.- № 6.- С. 718-720.
8. Липницкий Т.Н., Козловский В.А. Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование эффективности денситонеров мембран// Рос. кардиол. журн.- 2003.- № 2 (40).- С. 72- 76.
9. Липницкий Т.Н., Козловский В.А. О рабочей классификации антиаритмических препаратов, основанной на патогенетическом принципе лечения нарушений ритма сердца// Вр. дело.- 2002.- № 8.- С. 26-30.
10. Мороз В.М., Липницкий Т.М., Козловский В.О. Мембранопротекторні антиаритмічні засоби. Вінниця.- 2005.- 200 с.
11. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М.: Медицина.- 1986.- С.152-160.
12. Физиология и патофизиология сердца/ Под ред. Н.Сперелакиса. В 2-х т. Пер. с англ. М.: Медицина.- 1988.- Т.1.- С. 90-127.
13. Фагорос Р. Антиаритмические средства. Практическое руководство. Пер. с англ/ Под ред. Звартау Э.Э.- СПб.-2002.- 180 с.
14. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментознорезистентных аритмий// Рос, кардиол. журн.- 2001.- № 2.
15. Marriott H., Conover M. Advanced Concepts in Arrhythmias. New York.- 1998. 378 p.

Abstract

Efficacy of cardiac arrhythmias (CA) pharmacotherapy does not exceed 70%; incidence of adverse effects, causing treatment discontinuation, is as high as 10-30%. The need for CA pharmacotherapy improvement is obvious. The authors propose new methods for CA pathogenetic treatment, based on normalization of barrier and distributional sarcolemma functions, and intracellular ion dysbalance correction. Antiarrhythmics normalizing ion channel function should be combined with membrano-protective agents (rhythmocor, salmagin, etc.).

Keywords: Cardiac arrhythmias' treatment, antiarrhythmics, membrano-protective agents, intracellular ionic dysbalance.

Поступила 30/09-2005

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ЕДИНСТВО ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ

Гуревич М.А.

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

Артериальную гипертонию (АГ) называют крупнейшей неинфекционной пандемией в современном мире. Наряду с этим, а возможно и вследствие этого, зарегистрирован также значительный рост хронической сердечной недостаточности (ХСН). Достаточно хорошо известна их тесная патогенетическая, клиническая и терапевтическая связь, взаимно негативное воздействие.

Российское исследование ЭПОХА показало, что распространенность АГ среди населения России составляет 39,7% (50 млн. человек). Распространенность же ХСН составляет от 2,3 до 11,7% (в зависимости от тяжести СН), что равняется 3-14 млн. человек.

Согласно данным этого же исследования, распространенность СН в России в значительной степени определяется АГ. Так, частота СН при отсутствии АГ составляет всего 1,7%, в то время как в условиях АГ I степени — 7,2%, АГ II степени — 15,3%, АГ III степени — 22,2%.

В 25 странах Европы АГ является причиной развития ХСН у 53% больных (Исследование Euro Heart Survey, 2002-2003).

В России АГ является причиной развития ХСН у 78-80% больных (!) (Исследование ЭПОХА). Национальными особенностями ХСН для России являются ведущие популяционные факторы риска — распространенность АГ, острого ИМ, сахарного диабета (Ю.Н. Беленков, 2003). Поэтому понятно, что раннее и адекватное лечение АГ, ИБС и сахарного диабета является реальным направлением профилактики ХСН.

Одним из самых существенных факторов, способствующих формированию СН при АГ, является гипертрофия миокарда.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) — наиболее характерное поражение сердца при АГ, и ее наличие оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания. Развитие ГМЛЖ у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ, сопоставимыми по уровню артериального давления (АД).

Увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) на 50 г/м² сопровождается увеличением риска ишемической болезни сердца на 50%.

Увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности у больных с АГ и ГМЛЖ обусловлено более высокой частотой и выраженностью нарушений коронарного кровообращения по сравнению с больными без гипертрофии. Ведущими механизмами развития коронарных нарушений при ГМЛЖ считают повышение гемодинамической нагрузки на левый желудочек и увеличение потребности миокарда в кислороде, сдавление интрамуральных артерий гипертрофированным миокардом.

Распространенность ГМЛЖ у пациентов АГ зависит от возраста, пола, уровня АД в течение суток, ряда метаболических и реологических нарушений.

При одинаковом АД распространенность ГМЛЖ выше у пожилых больных, а также у мужчин, по сравнению с женщинами: она обнаружена у 61% мужчин и 46% женщин в возрасте 30-64 лет, тогда как у больных 65-79 лет — в 70 и 64% случаев, соответственно.

Ведущую роль в возникновении ГМЛЖ отводят механическим (систолическое напряжение стенок левого желудочка, увеличение объема циркулирующей крови и ее вязкости, общее периферическое сопротивление и др.) и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам.

При АГ выявлено увеличение толщины интимы периферических артерий, что повышает общее периферическое сопротивление сосудов, т.е. постнагрузку на сердце.

Одним из проявлений ремоделирования сосудов эластического типа при АГ является снижение их растяжимости.

Снижение растяжимости аорты можно рассматривать как один из механизмов, обуславливающих развитие ГМЛЖ при АГ. Установлено, что у пациентов со стойкой АГ степень гипертрофии межжелудочковой перегородки строго коррелирует со снижением податливости аорты.

При изолированной систолической АГ имеется увеличение жесткости аорты, что может быть одной из причин развития ГМЛЖ.

Мета-анализ результатов 109 исследований, включавших в общей сложности 2357 больных АГ, выявил, что наиболее значительное уменьшение ММЛЖ вызывают ингибиторы АПФ (на 44,7 г) и антагонисты кальция (26,9 г), тогда как бета-блокаторы и диурети-

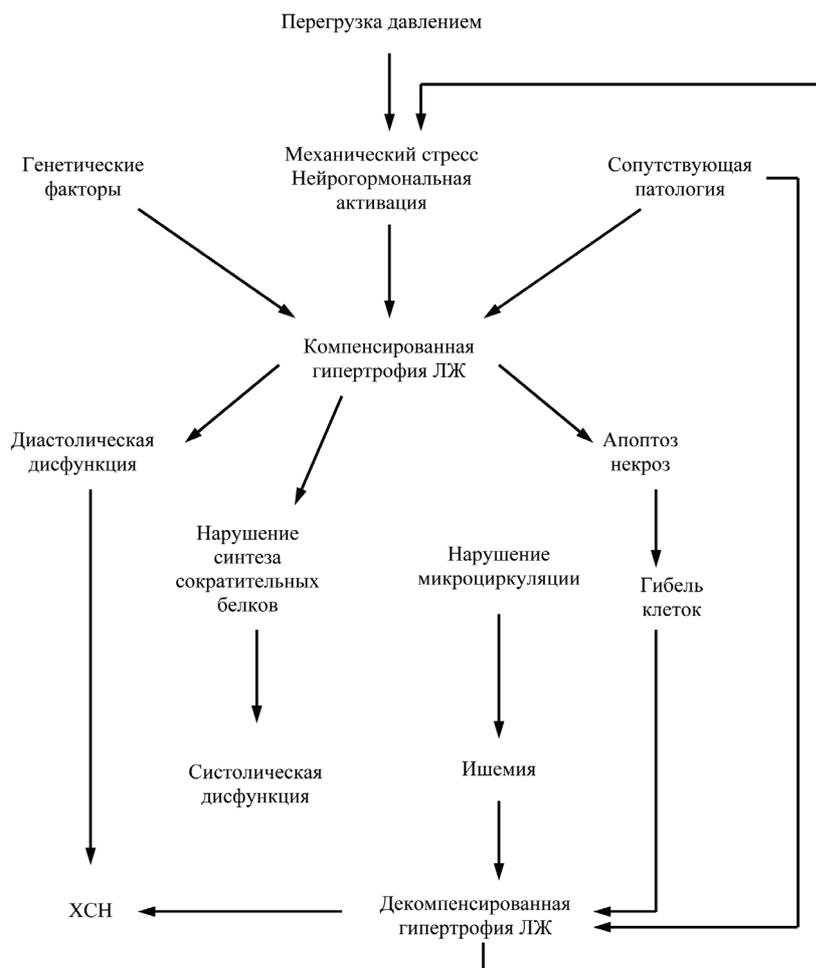


Рис. 1. От артериальной гипертонии к хронической сердечной недостаточности (Bristow, 1999).

ки — на 22,8 и 21,4 г, соответственно. При этом ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и бета-блокаторы уменьшают, в основном, толщину стенок левого желудочка, тогда как диуретики — его конечно-диастолический размер.

Несколько иные результаты получены в многоцентровом исследовании LIVE, в котором сравнивали влияние на обратное развитие ГМЛЖ у больных АГ индапамида ретард 1,5 мг/сут. и ингибитора АПФ эналаприла 20 мг/сут. Оба препарата в одинаковой степени снижали систолическое и диастолическое АД. Однако индапамид ретард вызывал достоверное уменьшение иММЛЖ на 6%, в то время как эналаприл — только на 1,4%. Уменьшение иММЛЖ достигалось на фоне приема индапамида ретард как за счет уменьшения внутреннего диаметра левого желудочка, так и толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки. В то же время, на фоне приема эналаприла статистически достоверные изменения наблюдались только в отношении толщины задней стенки левого желудочка.

Таким образом, в исследовании LIVE продемонстрировано определенное преимущество диуретика

индапамида ретард по сравнению с ингибитором АПФ в отношении регресса ГМЛЖ.

Основными типами ГЛЖ являются концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ. Для определения типа геометрии левого желудочка необходимо рассчитать показатель относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ.

Концентрическое ремоделирование миокарда подразумевает отсутствие ГЛЖ, при превышении значения ОТС > 0,45. Подобный тип поражения миокарда иногда описывается как рестриктивный. При этом типе геометрии миокарда диастолическая дисфункция является значимой.

Помимо гемодинамических факторов (преднагрузка, системная вазоконстрикция и др.) несомненную роль в патогенезе ГЛЖ играют генетические и нейрогуморальные факторы. Очень сильная ассоциация с ГЛЖ установлена для следующих факторов: АД, стрессовая нагрузка, ударный объем, ожирение; сильная для мужского пола, гормона роста, возраста у женщин, ангиотензина II, инсулинорезистентности, внутриклеточного кальция.



Рис.2. Центральная роль нейрогормонов в СС континууме.

Основные генетические маркеры ГЛЖ:

- гены, регулирующие структуру миокарда (ад-ренорецепторы, РАС, чувствительность к Na^+);
- гены, регулирующие структуру миокарда (белки саркомеров – миозин, актин, тропонин, белки матрикса – коллаген);
- гены, регулирующие гормоны и факторы роста (РАС, Na^+ -уретические пептиды, фактор роста фиб-робластов, трансформирующий рост фактор);
- гены, регулирующие транспорт кальция (кальмодулин, фосфоламбан, кальцийнейрин).

ГЛЖ является независимым фактором риска развития СН. Так, у пациентов с АГ вероятность развития в дальнейшем СН повышается в 4 раза, а с ГЛЖ – в 15 раз. Наряду с ГЛЖ, одним из ранних проявлений ремоделирования ЛЖ в условиях АГ является развитие диастолической дисфункции.

Диастолическая дисфункция ЛЖ предшествует развитию систолических нарушений при АГ и ГЛЖ.

У пациентов с АГ чаще наблюдается диастолическая дисфункция (ДД) или ее сочетание с систолической (СД).

В последние годы появилось множество сведений о большой роли диастолической дисфункции в возникновении ХСН, особенно у пациентов с АГ (Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, 2001; С.Н. Терещенко и соавт, 2002; McDermott M.M. et al., 1997 и др.).

Патогенез ДД, особенно у пожилых с АГ, связан с длительно существующим повышением АД, гипертрофией кардиомиоцитов и ГМЛЖ, утолщением его стенок, увеличением ригидности миокарда ЛЖ, повышением его массы и нарушением его заполнения кровью в диастолу.

Рост толщины миокардиальной стенки приводит к увеличению диастолического давления и застою в малом круге кровообращения с развитием ХСН при нормальном сердечном выбросе.

Влияние на процессы ремоделирования и ГЛЖ осуществляется с помощью препаратов, блокирующих локальные нейрогормональные системы (иАПФ, АРА II, β -блокаторы).

Антигипертензивное действие иАПФ тесно связано с гемодинамическими эффектами этой группы препаратов. По существу иАПФ воздействуют практически на все компоненты патогенеза АГ и ХСН, что

естественно отражается на позитивных нейрогуморальных и гемодинамических эффектах.

Приводятся наиболее значимые антигипертензивные и положительные гемодинамические, а также нейрогормональные механизмы действия иАПФ при АГ и ХСН.

Наиболее значимые механизмы взаимодействия АГ и ХСН представлены на рис. 1 (известная схема Bristow M.R., 1999)

Выраженность ГЛЖ зависит не только от уровня АД, но и, в большей мере, от степени активации нейрогормонов, прежде всего – РААС.

Совместное воздействие ГЛЖ и активации нейрогормонов при АГ и ХСН представлено на рис. 2.

Антигипертензивное действие иАПФ

1. Непосредственный гипотензивный эффект, реализующийся через снижение содержания А II (артериальная и венозная вазодилатация).

2. Длительное модулирующее влияние на локальную РААС в сосудистой стенке, приводящее к уменьшению гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и улучшению эндотелиальной функции.

3. Симпатолитический эффект через торможение выброса норадреналина из нервных окончаний.

4. Снижение содержания сосудистого эндотелина.

5. Повышение уровня вазодилатирующих медиаторов – брадикинина и простагландинов.

6. Снижение уровня альдостерона.

7. Положительное влияние на метаболизм глюкозы (при метаболическом синдроме).

Ингибиторы АПФ воздействуют практически на все компоненты патогенеза ХСН, что выражается в благоприятных гемодинамических и нейрогуморальных эффектах.

Механизмы положительного гемодинамического и нейрогормонального действия иАПФ при ХСН

Гемодинамические механизмы:

– снижение системного сосудистого сопротивления (постнагрузки);

– снижение давления заклинивания легочной артерии (преднагрузки);

– снижение центрального венозного давления (преднагрузки);

– увеличение сердечного выброса (СВ);

– увеличение ударного объема.

Нейрогормональные механизмы:

– снижение А II;

– снижение уровня альдостерона;

– повышение уровня калия;

– снижение уровня норадреналина;

– снижение уровня вазопрессина (АДГ).

Многоцентровые исследования – CAPP, STOP-2,

НОРЕ, HOT, UKPDS, SYST-EUR и др. – убедительно доказали:

– иАПФ достоверно уменьшают риск развития инсульта, ИБС и СС осложнений в среднем на 20-30% (более 12 000 обследованных);

– применение иАПФ при АГ способствовало снижению риска ХСН в среднем на 16%;

– ингибитор АПФ рамиприл в исследовании НОРЕ (2000) уменьшал риск развития ХСН, в том числе у больных АГ, в среднем на 23%.

При развитии АГ и ХСН иАПФ становятся незаменимыми средствами лечения АГ и декомпенсации.

Российское исследование ФАСОН показало, что иАПФ фозиноприл (моноприл) позволяет улучшить клиническое течение ХСН на 53-54%.

Рекомендации трех российских программ позволили заключить, что фозиноприл может быть рекомендован для возможно более раннего и энергичного назначения для лечения как АГ, так и ХСН.

Из анализа результатов проведенных российских программ ФЛАГ, ФАГОТ и ФАСОН следует, что в нашей стране имеются реальные условия для эффективного контроля за уровнем АД у больных с разной степенью тяжести АГ и клиническим состоянием пациентов ХСН от самых легких до самых тяжелых ФК.

Полученные данные указывают на то, что иАПФ, в том числе в комбинации с диуретиками, будут играть все большую роль в лечении больных как АГ, так и ХСН.

При ХСН наблюдается стойкое повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что коррелирует с вероятностью сердечно-сосудистых осложнений; при АГ гиперактивность СНС отмечается у 1/3 и более больных (Reid I. L., 2000). Приведенные данные способствовали широкому использованию ряда β -адреноблокаторов (БАБ), как при АГ, так и при ХСН.

Крупные клинические исследования кардиоселективного БАБ – метопролола – при АГ (МАРНУ) и ХСН (MERIT-HF) указывают на его высокую эффективность.

В рандомизированном исследовании МАРНУ (1991) показано, что у пациентов с АГ назначение β 1-селективного блокатора метопролола на протяжении 4,2 лет сопровождалось достоверным снижением всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Метопролол (эгилок, корвитол и др.) в дозе 25-100 мг/сут приводит к уменьшению частоты и силы сердечных сокращений (ЧСС), снижению АД; потребность миокарда в кислороде уменьшается на 15-30%. Снижение ЧСС сопровождается удлинением диастолы, улучшением диастолической перфузии миокарда.

Однако, согласно данным исследования IMPROVEMENT-1998, частота назначения β -блокаторов пациентам с АГ и СН терапевтами России составила 38,2%, что соответствует 8 месту (!) среди 14 стран участниц. Более того, оказалось, что чаще всего (в 93,9% случаев) назначались атенолол и анаприлин — β -блокаторы, не совсем пригодные для лечения СН и АГ (В.Ю. Мареев, 2003).

Следует помнить о последствиях внезапной отмены β -адреноблокаторов, особенно при сочетании АГ с ИБС и СН. Так, у больных АГ после прекращения длительной терапии β -адреноблокаторами вероятность обострения ИБС увеличивается в 4,5 раза (Psaty V. et al., 1990).

Синдром отмены в форме «рикошетной» гипертонии при АГ отмечался после внезапного прекращения терапии такими β -адреноблокаторами, как пропранолол, атенолол, метопролол и др. Однако, она не характерна для β -адреноблокаторов со сверхдлительным действием — бетаксолол, бисопролол, беталок ZOK, небиволол.

Определенные преимущества контролируемого (продленного) высвобождения имеет метопролол сукцинат CR/XL — беталок ZOK. Метопролол сукцинат CR/XL в дозах 50-100 мг/сут обеспечивает более равномерное и продолжительное уменьшение ЧСС и снижение АД, замедление развития атеросклеротического процесса, что уникально для БАБ (исследования BCAPS, ELVA).

В крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях MERIT-HF и RESOLVD продемонстрировано снижение общей и сердечно-сосудистой летальности, частоты внезапной смерти, прогрессирования АГ и ХСН у пациентов, получавших метопролол сукцинат CR/XL, они изменили прежнее мнение о негативном влиянии БАБ на снижение систолической функции и способствовали его назначению в форме одного из стандартов лечения ХСН.

На фоне 3-летнего приема метопролола замедленного высвобождения, назначавшегося в малых дозах

(25 мг/сут.), отмечались достоверно меньшие величины комплекса интима/медиа, что свидетельствовало об уменьшении атеросклеротического процесса в сонных артериях.

Эффективность метопролола замедленного высвобождения была показана на всех этапах континуума — от модификации факторов риска до улучшения прогноза пациентов с СН и обратного развития процессов патологического ремоделирования.

Комбинированное применение β -блокаторов и иАПФ сопровождается повышением ФВ ЛЖ, уменьшением степени дилатации ЛЖ, тяжести декомпенсации, зон асинергии (Ф.Т. Агеев, 2003).

По-видимому, вообще более целесообразно использование при АГ, ассоциированной с ХСН, пролонгированных, кардиоселективных и сосудорасширяющих БАБ (метопролол, бисопролол, беталок ZOK, карведилол, целипролол и др.), которые имеют несомненные преимущества при лечении АГ и ХСН:

- при длительном лечении достоверно снижается уровень норадреналина в плазме крови;
- более существенно возрастает толерантность к физическим нагрузкам;
- не угнетают сердечную деятельность;
- препятствуют внезапному (кризовому) повышению АД;
- при длительном использовании увеличивают сократимость миокарда и СВ;
- повышают синтез NO (небиволол);
- способствуют антиагрегантному, антипролиферативному и антиоксидантному эффектам;
- тормозят прогрессирование атеросклероза (небиволол, беталок ZOK);
- при длительном употреблении улучшают системную и внутрисердечную гемодинамику, повышают ФВ, снижают пост- и преднагрузку.

В данной лекции мы рассмотрели лишь ряд аспектов единства патогенеза и принципов лечения АГ и ХСН. Дальнейшее изучение этой практически важной проблемы представляется весьма актуальным.

Поступила 25/06-2005

**ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА
КАРДИОЛОГОВ НА 2006 ГОД**

№ п/п	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1	Образовательный форум «Кардиология 2006»	24-27 января	г. Москва
2	Первый Съезд кардиологов Урала	14-15 февраля	г. Челябинск
3	Всероссийская научно-практическая конференция по артериальной гипертонии.	1-2 марта	г. Москва
4	Четвертый съезд кардиологов Южного Федерального округа	апрель	г. Кисловодск
5	Научно-практическая конференция кардиологов Центрального Федерального округа	май	г. Рязань
6	Симпозиум «Симпатическая нервная система и сердечно-сосудистые заболевания»	25-26 мая	г. Санкт-Петербург
7	Американо-израильско-российский форум «Современные технологии в кардиологии»	13-15 сентября	г. Москва
8	Всероссийская конференция «Некоронарогенные заболевания миокарда»	14-15 сентября	г. Санкт-Петербург
9	Российский национальный конгресс кардиологов	10-12 октября	г. Москва
10	Всероссийская научно-практическая конференция по профилактической кардиологии	декабрь	г. Тюмень

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В «РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ» В 2005 ГОДУ

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

Гуревич М.А.

Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности№3 (5-9)

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

Радионуклидная семиотика легочной гипертензии и продукция оксида азота у детей
с «бледными» пороками сердца№5 (5-11)

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

Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого
и злокачественного течения№4 (6-18)

Минаков Э.В., Некрасова Н.В., Соболев Ю.А., Чопоров О.Н.

Влияние сердечной недостаточности на прогноз у больных инфекционным эндокардитом№6 (5-10)

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

Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (Аналитический обзор
официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ)
и экспертных оценок по проблеме№1 (5-15)

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

Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах.
Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики
в Российской Федерации (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата,
МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме)№2 (5-17)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В.

Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией
пожилого и старшего возраста№3 (25-27)

Аршин Е.В., Туев А.В., Шёкотов В.В.

Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка у больных артериальной
гипертонией с ревматоидным артритом№3 (32-37)

Воронкова Н.Б., Хрусталева О.А.

Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение
и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов у женщин №3 (28-31)

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

Типы структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка и анализ
систолю-диастолических показателей внутрисердечной гемодинамики
при изолированном ожирении№4 (42-46)

Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Гайдукова Н.И., Шогенов З.С., Туев А.В.

Взаимосвязь структурно - функционального и электрофизиологического
ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией..... №1 (28-32)

Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б.

Роль нейрогуморальной активации в патогенезе артериальной гипертензии
при гипотиреозе и тиреотоксикозе№5 (34-39)

Ефремушкин Г. Г. , Ефремушкина А. А., Акимочкина А.Г.

Вариабельность синусового ритма у пациентов с инфарктом миокарда в процессе длительной
поликлинической реабилитации с физическими тренировками№1 (20-23)

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

Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях№5 (40-44)

Заводчикова И. А., Перетолчина Т.Ф., Барац С.С.

Варианты ремоделирования и особенности диастолического наполнения в зависимости
от тяжести ХСН по диастолическому типу №2 (32-37)

- Задионченко В.С., Миронова М.А., Яковлева М.С., Шехян Г.Г., Порывкина О.Н.*
 Прогностическая роль электрической нестабильности миокарда, тромбогенных свойств крови, гемодинамических и метаболических факторов в исходе инфаркта миокарда№6 (11-15)
- Иванов А.П., Эльгардт И.А., Леонтьев В.А.*
 Состояние миокардиального резерва у больных, перенесших инфаркт миокарда, и значимость клинико-инструментальных показателей его определения№5 (16-19)
- Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В., Шварц Ю.Г.*
 Сердечная недостаточность и анемия у больных острым инфарктом миокарда№1 (16-19)
- Кисляк О.А., Сторожак Г.И., Петрова Е.В., Копелев А.М., Царева О.Н., Потапова Л.С.*
 Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста.....№4 (19-23)
- Коц Я.И., Денисов Е.Н., Бахтияров Р.З., Маслова Н.В.*
 Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности№3 (14-19)
- Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шибанкова В.Н.*
 Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда№5 (12-15)
- Кутузова А.Э., Бурова Н.Н., Алексеева Н.П., Петрова Н.Н.*
 Психический статус и качество жизни больных с синдромом слабости синусового узла и хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии№6 (16-20)
- Лещинский Л.А., Мультиановский Б.Л., Петров А.Г.*
 Влияние артериальной гипертонии на стресс-индуцированные аритмии у больных ишемической болезнью сердца№3 (9-13)
- Липовецкий Б. М.*
 Поражения аорты и ее брахиоцефальных ветвей при дислипидемических состояниях №3 (38-40)
- Медведев И.Н.*
 Коррекция внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом с помощью немедикаментозных средств№5 (30-33)
- Митрофанова Л. Б., Шляхто Е. В., Ковальский Г. Б.*
 Ревматические пороки сердца и энтеровирусы№5 (45-49)
- Мкртчян В.Р.*
 Сравнительная характеристика гормонального профиля при вегетативно-дигормональной миокардиодистрофии различного генеза№6 (29-34)
- Молчанов С.Н., Люсов В.А., Говорин А.В., Неверов И.В.*
 Сывороточные липиды при различных стадиях и морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда№2 (18-25)
- Назаренко Г.И., Анохин В.Н., Кузнецов Е.А., Глушков В.П., Негашева М.А.*
 Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца№4 (47-52)
- Намаканов Б.А.*
 Семейная артериальная гипертония: особенности клинического течения, прогноз и лечение в поликлинике.....№4 (30-35)
- Никифоров В.С., Карпищенко А.И., Свистов А.С., Пастушенков В.Л., Лобанова Е.А.*
 Кардиальный тропонин Т у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью№1 (24-27)
- Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И.*
 Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью.....№2 (26-31)
- 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№5 (24-29)
- Рутякина Л.А., Бондарева З.Г., Антонов А.Р.*
 Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов при формировании сердечно-сосудистого метаболического синдрома у мужчин№4 (36-41)
- Силаев А.А., Турмова Е.П., Волков В.В., Маркелова Е.В., Андреев Д.Б.*
 Исследование некоторых показателей иммунореактивности у кардиохирургических больных....№5 (50-54)
- Стешина Т.Э., Чесникова А.И., Терентьев В.П.*

- Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких№4 (24-29)
Столяров В. А., Максимов И.В., Марков В. А.
 Болюсное введение стрептокиназы при остром инфаркте миокарда: особенности гипотензивной реакции №2 (38-42)
Тяблов К.И., Арабидзе Г.Г., Полякова О.В., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И., Скрябина Е.О.
 Роль липопротеида(а) и аполипопротеина В-100 в развитии ишемической болезни сердца№5 (20-23)
Третьяков А.Ю.
 Изучение артериальной гипертензии в модели болезни при шизофрении№6 (21-28)
Хозяинова Н. Ю., Царева В. М.
 Структурно-геометрическое ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертензией в зависимости от пола и возраста№3 (20-24)

ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г.*
 О механизмах долговременной адаптации кардиореспираторной системы у подростков при сколиотической болезни№2 (51-54)
Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Неманова Д.И
 Легочная гипертензия и диастолическая функция правых отделов сердца у подростков с различной степенью сколиоза№1 (33-36)
Иванов С.Н.
 Нарушения вегетативного гомеостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа№2 (47-50)

КАРДИОХИРУРГИЯ

- Гордеев И.Г., Ильина Е.Е., Люсов В.А., Волов Н.А., Бекчиу Е.А., Лебедева А.Ю.*
 Состояние перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем после проведения коронарного шунтирования на фоне лечения кардиопротекторами№1 (41-46)
Минаков Э. В., Ковалев С. А., Белов В. Н., Белова Е. А.
 Качество жизни больных с резистентной к медикаментозной терапии фибрилляцией предсердий неклапанного генеза№1 (37-40)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У.*
 Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа (сообщение 1)№6 (35-39)
Вёрткин А.Л., Ткачёва О.Н., Васильева А.В., Барабашкина А.В., Ткачёва О.М., Разгуляева Н.Ф., Варакина А.Н.
 Прогностическое значение артериальной гипертензии в период беременности№4 (53-57)
Воевода М.И., Семаева Е.В., Рагино Ю.И., Малютин С.К., Иванова М.В., Чернявский А.М.
 Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными№4 (58-62)

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

- Батюшин М.М.*
 Модернизация шкалы SCORE оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистой смертности....№6 (40-44)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.*
 Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией№1 (47-54)
Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э.
 Длительная терапия варфарином больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца с целью профилактики тромбоэмболических осложнений№6 (50-56)
Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю., Семке Г.В., Ефимова И.Ю.
 Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола№1 (60-65)

- Барабашкина А. В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л., Мишина И.Е.*
 Новые подходы к лечению артериальной гипертонии в период беременности№3 (47-52)
Бунин Ю.А., Анфалова Л.К.
 Эффективность пропafenона при пероральном купировании пароксизмов
 фибрилляции предсердий – плацебо-контролируемое исследование№6 (57-61)
Вёрткин А.Л., Барабашкина А.В., Ткачева О.Н., Васильева А.В., Кунцевич Г.И., Лазарев А.В.
 Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при сохраняющейся
 после родов артериальной гипертонии№2 (55-59)
Галева З.М., Балева Л.В., Галявич А.С.
 Эффективность и переносимость милдроната при лечении пациентов с хронической
 сердечной недостаточностью№5 (55-59)
Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В.
 Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической
 функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом№4 (68-71)
Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А., Волов Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л.
 Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов
 у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда№3 (41-46)
*Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Кувырдина Н.О., Терещенко О.И., Коваленко Е.В., Чуркина
 Н.В., Комиссарова Т.А., Евдокимов В.В., Шахова Н.И.*
 Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в комплексной терапии
 хронической сердечной недостаточности II-III функционального класса у больных
 с хронической обструктивной болезнью легких№6 (45-49)
Елисеева Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П., Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.
 Микрогемодинамические эффекты индапамида у больных гипертонической болезнью№3 (63-66)
Елисеева Л.Н., Басте З.А., Оранский С.П., Бледнова А.Ю., Авакимян З.А.
 Особенности микрогемодинамических эффектов эналаприла
 у больных гипертонической болезнью№5 (60-63)
Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В., Шмат З. А., Крячкова Т.В.
 Лечение индапамидом пожилых больных с артериальной гипертензией№5 (64-66)
Коняхин А.Ю., Радзевич А.Э., Аркадьева Г.В., Шмелева Н.В., Каменева Т.Р., Антонова Е.С.
 Влияние системной энзимотерапии на клинические и гемореологические показатели
 у больных ИБС: стенокардией напряжения№3 (53-57)
Иванникова О.А., Зяблов Ю.И.
 Антиангинальная и антигипертензивная эффективность антагониста кальция кардилопина
 у больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией№2 (65-69)
Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Плещачев С.А.
 Влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных артериальной гипертонией в разных
 возрастных группах№6 (71-76)
Кремкова М.М., Грачев А.В., Аляви Б.А.
 Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную
 функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q№1 (55-59)
Лифшиц Г.И., Николаева А.А., Николаев К.Ю.
 Взаимосвязь характера нарушений периферической сосудистой реактивности
 к вазоактивным веществам с эффективностью гипотензивной терапии№2 (60-64)
Маркова Л.И., Радзевич А.Э., Моргун Г.Д.
 Клиническая эквивалентность препаратов амлодипина у больных артериальной гипертонией ..№4 (63-67)
Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевальде С.В., Емельянов И.В.
 Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений
 при гипертонической болезни№4 (76-80)
Платонова Е.В., Горбунов В.М., Быстрова М.М.
 Оценка антигипертензивной эффективности эналаприла у женщин в постменопаузе с использованием
 амбулаторных методов измерения артериального давления№5 (67-70)
Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.
 Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной
 недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде№6 (62-66)

Татарский Б. А.

Использование ингибиторов АПФ при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий№3 (58-62)

Татарский Б.А.

Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий№4 (72-75)

Фомина И.Г., Брагина А.Е., Ветлужский А.В.

Влияние амлодипина на артериальное давление, эндотелиальную функцию, бронхиальную проходимость и качество жизни у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких№6 (67-70)

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Васильев А.Ю., Михеев Н.Н.

Комбинированные методы стресс-эхокардиографии с дипиридамолом в сочетании с парной велоэргометрической пробой и чреспищеводной стимуляцией предсердий в диагностике ишемической болезни сердца№4 (83-86)

Коряков А. И.

Основные диагностические критерии стенокардии напряжения по данным коронароангиографии№6 (77-83)

Котляров А.А., Чукаров М.З., Амелькин Д.А., Чоудри Мухаммад Р.А., Александровский А.А.

Опыт применения тест-систем “тропт сенситив” в отделении интенсивной терапии городской клинической больницы..... №1 (65-66)

Мазур В.В., Мазур Е.С.

О возможности исследования коронарного резерва с помощью трансторакальной доплерэхокардиографии№3 (67-71)

Рыбак О.К., Фурман Н.В., Мухортов В.В., Бурака А.П., Шматова С.С., Лазарева Е.В., Иванникова Н.П.

Автоматическая диагностика экстрасистолических сокращений при предварительной обработке (фильтрации) кардиоинтервалограмм в системах анализа variability ритма сердца№2 (70-75)

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

Димов А.С., Лещинский Л.А.

Диагностика доклинических стадий хронической сердечной недостаточности№5 (71-76)

МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

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

Длительное применение хлоридных натриевых ванн в реабилитации больных стабильной стенокардией№3 (72-75)

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

Особенности вегетативной регуляции в процессе ранней реабилитации больных инфарктом миокарда№2 (43-46)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д.

Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков?№1 (67-69)

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

Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика.....№2 (76-78)

Сыркин А.Л., Добровольский А.В.

Применение нитратов для профилактики ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения – каким препаратам следует отдать предпочтение?№1 (70-72)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Запесочная И.Л., Автандилов А.Г.

Циркадные изменения липидного профиля у нефтяников Крайнего Севера с артериальной гипертензией№6 (84-87)

Зязин С. В.

Выявление риска повышенного артериального давления среди молодых лиц с вегетососудистой дистонией№3 (76-78)

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

Успешное применение пропafenона для купирования пароксизма фибрилляции предсердий у больной с тиреотоксической дистрофией миокарда№4 (81-82)

Палфёрова Е. А.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе№2 (79-82)

Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Кукес В.Г.

Генетическая основа чувствительности к непрямые антикоагулянтам: фокус на полиморфизм генов VKORC1 и APOE№5 (77-79)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э.

Клинико-гемодинамические результаты после протезирования клапанов сердца; коррекция гемостаза антикоагулянтами№3 (91-100)

Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н.

Оценка эффективности реперфузии при остром инфаркте миокарда: современные концепции и методы№1 (73-79)

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

Оценка цитокинового ответа у пациентов с ИБС, псориазом и их сочетанием №2 (83-87)

Задюнченко В. С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б., Багатырова К.М.

Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности№1 (80-87)

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№5 (80-86)

Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А.

Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения№4 (94-98)

Мороз В.М., Липницкий Т.Н.

Теоретические предпосылки и поиск новых методов патогенетической терапии аритмий сердца№6 (88-90)

Некоркина О.А.

Магнитолазерная терапия в реабилитации больных ишемической болезнью сердца№2 (88-94)

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

Ресинхронизация работы сердца – современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности.....№4 (87-93)

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

Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний№3 (79-90)

Орлов В. И., Мурзабекова Л.И.

Кардиохирургическое лечение пациентов с приобретенными пороками сердца: отдаленные результаты и клинические факторы, влияющие на них№5 (87-94)

ЛЕКЦИИ

Гуревич М.А.

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения.....№6 (91-94)

ЮБИЛЕИ

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич. К 60-летию со дня рождения№1 (88)

К 80-летию Льва Александровича Лещинского.....№5 (102)

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Мамедов М.Н.

Обсуждение основных тезисов II Международной Нью-Йоркской конференции

“Метаболический синдром и дислипидемия”: как адаптировать результаты крупных исследований к реальным российским условиям?.....№5 (95-101)

ИНФОРМАЦИЯ

Российский национальный конгресс кардиологов№1 (89-90)

К сведению авторов.....№1 (92)

Информация.....№2 (95-96)

План мероприятий ВНОК на 2006 г.....№6 (96)

Перечень материалов, опубликованных в 2005 г№6 (97-103)

ОПЕЧАТКА

В статье Мартынова А.И., Аветяна Н.Г., Акатова Е.В., Гороховской Г.Н., Романовской Г.А.

“Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения”, опубликованной в “Российском кардиологическом журнале” №4: 94-98, допущена опечатка в фамилии соавтора статьи на стр. 94 и в оглавлении номера на стр. 4. Фамилия второго автора – Аветян Н.Г.
