



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Главный редактор — **Люсов В.А.**

Заместители главного редактора —
Колпаков Е.В.

Гордеев И.Г.

Ответственный редактор —

Некрасова Л.И.

Ответственный секретарь —

Таратухин Е.О.

Члены редколлегии:

Белов Ю.В.

Белоусов Ю.Б.

Бритов А.Н.

Гуревич М.А.

Задионченко В.С.

Оганов Р.Г.

Орлов В.А.

Потешкина Н.Г.

Тюлькина Е.Е.

Чазова И.Е.

Шевченко Н.М.

Школьников М.А.

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)

Искандеров Б.Г. (Пенза)

Коваленко В.М. (Киев, Украина)

Либензон Р.Т. (Владивосток)

Минаков Э.В. (Воронеж)

Ревишвили А.Ш. (Москва)

Симоненко В.Б. (Москва)

Сисакян А.С. (Ереван, Армения)

Скибицкий В.В. (Краснодар)

Туев А.В. (Пермь)

Хрусталева О.А. (Ярославль)

Шугушев Х.Х. (Нальчик)

Ушаков В.Ю. (Саратов)

Adamian K.G. (Армения)

Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)

Evgenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)

V. Gabinsky (Атланта, США)

Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)

V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Serpelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (87)

2011

Главный редактор — **Люсов Виктор Алексеевич**

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
терапевтический корпус, 3-й этаж, тел. 375-12-30

Ответственный секретарь — **Таратухин Евгений Олегович**

111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ №15 имени О.М.Филатова,
главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел/факс 918-72-84,
эл. почта: cardio03@list.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-72-84,
e-mail: cardio03@list.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией
(редакция — 2010 г.).

Начиная с № 1–2007, журнал включен в следующие индексы цитирования (импакт-
индекс): Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Каталог «Роспечать»: 79210 — для индивидуальных подписчиков, 81196 —
для предприятий и организаций.

Объединенный каталог «Пресса России»: 42432 — для индивидуальных под-
писчиков, 42433 — для предприятий и организаций.

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of
the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica»
directly: <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

ТОРЖЕСТВЕННЫЕ ДАТЫ

- 4 Люсов В.А., Колпаков Е.В., Таратухин Е.О.
К Юбилею кафедры госпитальной терапии
№1 лечебного факультета РГМУ (ч. I)

DATES TO CELEBRATE

- 4 Lusov V.A., Kolpakov E.V., Taratukhin E.O.
Anniversary of the Hospital Therapy Department
No. 1, Therapy Faculty, Russian State Medical
University (Part I)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 8 Школьников М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А.
Генетически детерминированные нарушения
ритма сердца

EDITORIAL

- 8 Shkolnikova M.A., Kharlap M.S., Ildarova R.A.
Genetically determined cardiac arrhythmias

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 26 Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Байкова О.А.,
Ошнокова А.А.
Патогенетические различия лабильной
и стабильной гипертензии у больных
гипертонической болезнью
- 34 Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А.
Микроциркуляторная картина у здоровых
и больных артериальной гипертонией
с различными вариантами периферической
гемодинамики
- 40 Шугушев Х.Х., Василенко В.М., Балаева Т.Б.
Нарушения ритма сердца
и электрокардиологические показатели
у больных с артериальной гипертонией
и метаболическим синдромом
- 45 Федосеева О.С., Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М.,
Кузьменкова Л.В.
Сравнительная характеристика качественных
и количественных показателей преходящей
ишемии миокарда, данных суточной
рН-метрии у больных ишемической болезнью
сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной
болезнью

ORIGINAL ARTICLES

- 26 Evsikov E.M., Teplova N.V., Baykova O.A.,
Oshnokova A.A.
Pathogenetic differences between labile and stable
arterial hypertension
- 34 Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A.
Microcirculation in healthy people and
hypertensive patients with different variants of
peripheral hemodynamics
- 40 Shugushev Kh.Kh., Vasilenko V.M., Balaeva T.B.
Cardiac arrhythmias and ECG parameters in
patients with arterial hypertension and metabolic
syndrome
- 45 Fedoseeva O.S., Fedulaev Yu.N., Korochkin I.M.,
Kuzmenkova L.V.
Comparative analysis of qualitative and
quantitative parameters of transient myocardial
ischemia and 24-hour pH monitoring in
patients with coronary heart disease and gastro-
oesophageal reflux disease

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 49 Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М.
Динамика толерантности к физической
нагрузке у пациентов с ишемической
болезнью сердца и периферической болезнью
артерий на фоне длительной терапии
милдронатом
- 56 Покровская Е.М., Гордеев И.Г., Волов Н.А.,
Кокорин В.А.
Таурин в клинике внутренних болезней
- 61 Кейян А.В., Езовских В.В., Воронкова О.И.,
Нечаева В.Э., Вокуюев И.А.
Лечение симптомной желудочковой
экстрасистолы препаратом аллапинин
у женщин

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 49 Dzerve V.Ya., Pozdnyakov Yu.M.
Exercise capacity in patients with coronary heart
disease and peripheral artery disease, receiving
long-term mildronate therapy
- 56 Pokrovskaya E.M., Gordeev I.G., Volov N.A.,
Kokorin V.A.
Taurine in internal medicine
- 61 Keyan A.V., Ezovskikh V.V., Voronkova O.I.,
Nechaeva V.E., Vokuev I.A.
Allapinine treatment in women with symptomatic
ventricular extrasystolia

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 65 Люсов В.А., Таратухин Е.О.
Перспективы антитромбоцитарной терапии
- 71 Милютин О.В., Чичерина Е.Н.
Прогностическая роль С-реактивного белка
в развитии риска кардиальных событий
- 74 Шайдюк О.Ю., Лебедева А.Ю., Таратухин Е.О.
Состояние коагуляционной системы крови
у больных синдромом ночного апноэ
- 79 Ван Бортель Л.М. и соавт.
Эффективность и переносимость
небиволола по сравнению с другими
антигипертензивными препаратами
- 90 Димов А.С., Максимов Н.И.
Сверхсмертность в России как медико-
философская проблема

LITERATURE REVIEWS

- 65 Lusov V.A., Taratukhin E.O.
Anti-platelet therapy perspectives
- 71 Milyutina O.V., Chicherina E.N.
Prognostic role of C-reactive protein and cardiac
event risk
- 74 Shaydyuk O.Yu., Lebedeva A.Yu., Taratukhin E.O.
Hemocoagulation parameters in patients with
night apnoea syndrome
- 79 Van Bortel L.M. et al.
Efficacy and tolerability of nebivolol compared
with other antihypertensive drugs: a meta-analysis
- 90 Dimov A.S., Maksimov N.I.
Excessive mortality in Russia as a medical and
philosophical problem

ЮБИЛЕИ

- 98 Борис Алексеевич Сидоренко

JUBILEES

- 98 Boris A. Sidorenko

ИНФОРМАЦИЯ

- 99 План мероприятий под эгидой и участия
Всероссийского научного общества
кардиологов на 2011 год
- 100 Информационное письмо
Российский национальный конгресс
кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва
- 103 Информационное письмо
Конгресс кардиологов Кавказа с
международным участием
14-15 сентября 2011г, г. Нальчик
- 105 Информационное письмо
IX российская научная конференция
с международным участием 18-19 мая 2011г,
г. Москва
- 106 Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийская образовательная Интернет-
программа для врачей
- 107 Дряпкина О.М.
Интернет-технологии в медицине. Новые
горизонты виртуального общения

INFORMATION

- 99 Society of Cardiology of the Russian Federation:
2011 events
- 100 Information Letter Russian National Cardiology
Congress, October 11-13th 2011, Moscow
- 103 Information Letter
Caucasus Cardiologists' Congress with
international participation
September 14-15th 2011, Nalchik
- 105 Information Letter
IX Russian Scientific Conference with
International Participation. May 18-19th 2011,
Moscow
- 106 Society of Cardiology of the Russian Federation:
All-Russian Educational Web-based Programme
for Doctors
- 107 Drapkina O.M.
Web-based medical technologies: new horizons for
virtual communication

Архив нашего журнала представлен на медицинском портале MEDI.RU <http://cardio.medi.ru>

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф"

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (495) 323-53-88; факс. (495) 324-22-34, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ТОРЖЕСТВЕННЫЕ ДАТЫ

К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1 ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА РГМУ (Ч.1)

Люсов В.А., Колпаков Е.В., Таратухин Е.О.*

ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Знакомство со столетней историей кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Пирогова Н.И. подобно паломничеству по историческим местам больничного комплекса Москвы и экскурса в процесс зарождения и эволюции классического российского образования врачей и формирования современного лечебного процесса. Это паломничество пройдет следующими ступенями:

- исторический путь становления клинической базы кафедры,
- руководители кафедры,
- важнейшие вехи лечебно-педагогического процесса.

Процесс подготовки собственных профессиональных медицинских кадров начался в России во 2-й половине XVII века, когда в 1654 г. при Аптекарском приказе была создана медицинская школа с целью подготовки врачей (лекарей) для нужд армии. Спустя пятьдесят лет — 25 мая 1706 г. — в Немецкой слободе (Лефортово) по указу Петра I был основан Главный военный госпиталь (“Военная Гошпиталь”) с госпитальной школой — первое в России государственное лечебно-образовательное учреждение. Первым врачом в Госпитале и преподавателем в созданном медико-хирургическом училище был Николай Бидлоо.

На управление московским медико-хирургическим училищем Бидлоо положил много сил и любви к делу, тогда совершенно неведомому в Москве, и добился того, что воспитанники его поступали на службу зрелыми врачами. Хотя его упрекали в медленности подготовки медицинского персонала и сулили даже поощрения за ускорение, он категорично заявлял, что “не может допустить выпуска из училища учеников, доколе они, по справедливости, не будут заслуживать лекарского звания”.

В 1724 году был утвержден доклад Блументроста об учреждении при Академии наук университета, а, начиная с 1725 года, уже после смерти Петра I, в Петербург начали съезжаться приглашенные правительством европейские ученые, обязавшиеся по контракту читать лекции в университете. Профессуру приглашали в основном из Германии, среди профессоров были величайшие математики Бернулли и Эйлер. Основание Московского университета в 1755 г. по указу императрицы Елизаветы Петровны имело огромное значение для распространения высшего медицинского образования в России. По первоначальному проекту, представ-

ленному М.В.Ломоносовым, на медицинском факультете университета должно было проводиться преподавание химии, натуральной истории (ботаника, зоология, минералогия, агрономия) и анатомии. Студенты начали поступать в Московский университет в конце мая 1755 г. Согласно указу Синода, Славяно-греко-латинская академия должна была шесть лучших своих воспитанников из числа обучающихся в последних классах послать в состав первых студентов Московского университета.



Рис. 1. Здание Славяно-греко-латинской академии на Никольской ул. у Владимирских ворот Китай-города.

Здесь же в допетровские времена был центр русского книгопечатания (Печатный двор, в дальнейшем — Синодальная типография на Никольской) и просвещения (школа Заиконоспасского монастыря, в дальнейшем — Славяно-греко-латинская академия); при Елизавете здесь же помещался университет (здание Земского приказа на месте Исторического музея).

В числе самых первых студентов Московского университета был Семен Герасимович Зыбелин (1735-1802) — будущий известный профессор медицинского факультета. Как “старший”, он получил на руки касающийся всех шести студентов, переводимых из Славяно-греко-латинской академии, “Синодный указ” и 25 мая 1755 г. явился в Московский университет и первым был зачислен в состав его студентов. Ему принадлежит честь называться первым студентом Московского университета.

Были открыты новые университеты — Казанский и Харьковский. Устав Московского университета, принятый в 1804 г. и ставший образцом для других университетских уставов, предусматривал внутреннюю автономию, выборность ректора, конкурсное избрание профессоров, особые права советов факультетов (факультетских собраний) в формировании учебных планов. В этом проекте реформы отразились педагогические идеи, разработанные во второй поло-

вине XIX и начале XX века такими выдающимися русскими педагогами, как К.Д. Ушинский, Л.Н. Толстой, В.П. Вахтеров, П.Ф. Каптерев, Н.И. Пирогов, В.И. Чарнолуский.

Первое десятилетие XIX века явилось началом интенсивного развития врачебной и научной деятельности на медицинском факультете Московского университета: улучшилось преподавание клинических дисциплин, факультет получил первые базы для клинического обучения.

Большое значение для улучшения методической базы преподавания на медицинском факультете имел университетский устав 1804 г. В соответствии с этим уставом на медицинском факультете было открыто шесть новых кафедр: анатомии, физиологии и судебной медицины; патологии, терапии и клиники; врачебного веществословия, фармации и врачебной словесности; хирургии; повивального искусства; скотолечения. Кроме того, были открыты курсы публичных лекций по естественной истории, физике, истории Европы и торговому праву. В 1805 г. на медицинском факультете открылись первые клиники под наименованием Клинического института.

Во время пожаров при нашествии наполеоновских войск пострадал и Московский университет, и его медицинский факультет: сгорели главный корпус университета, библиотека, музей, ботанический кабинет и анатомический институт. В меньшей степени пострадал клинический институт и медицинские книгохранилища.

В XIX веке на медицинском факультете Московского университета стали совершенствоваться преподавание и научно-исследовательская работа, чему во многом способствовало открытие новых клиник и институтов на Девичьем поле и возникновение там “клинического городка”. Выпускником медицинского факультета был Н.И.Пирогов, именем которого назван РГМУ. Вначале на медицинском факультете МГУ было 6 самостоятельных кафедр и 3 института: Клинический, Повивальный и Хирургический.

Под влиянием демократического движения 60-х годов XIX века были учреждены Высшие женские курсы— высшие учебные заведения для женщин в дореволюционной России. Первые женские курсы с разрешения правительства были открыты в 1869 году (Аларчинские — в Петербурге и Лубянские— в Москве). Одним из этапов борьбы за женский университет была организация в Петербурге в 1870 году систематических “Публичных лекций” для мужчин и женщин. Эти лекции получили название “Владимирских курсов” по имени Владимирского училища, где они помещались. За деятельностью женских курсов был установлен надзор. В 1872 г. царское правительство, обеспокоенное нарастающим протестом в обществе, дискриминацией женщин в получении высшего образования, необходимостью, в связи с этим, женщинам выезжать для обучения за границу, приняло решение об открытии при



Рис. 2. Татьянинская церковь Московского государственного университета (церковь вкм. Татьяны) -угол Большой Никитской и Моховой улицы.



Рис. 3. Общие палаты университетской клинической больницы.

Медико-хирургической академии “Особого женского курса для образования ученых акушерок”. 6 мая 1872 года министр народного просвещения граф Д. А. Толстой дал согласие на открытие в Москве высших женских курсов как частного учебного заведения и утвердил “Положение о курсах”. В 1872 г. были открыты Высшие женские медицинские курсы при Медико-хирургической академии в Петербурге, а 1 ноября 1872 г. на Волхонке в здании Первой мужской гимназии состоялось торжественное открытие Московских высших женских курсов (курсы профессора В. И. Герье). Значительную роль в развитии женского образования в России сыграли курсы Герье и Бестужевские курсы. Общеобразовательные курсы Герье вначале были двухгодичными, с 1879 года был введен трехлетний, а затем и четырехлетний срок обучения. Преподавали на курсах профессора Московского университета, в том числе выдающиеся русские ученые — В.О. Ключевский, Ф.А. Бредихин, Ф.И. Буслаев, Д.Н. Анучин.

В 1886 году по распоряжению Министерства народного просвещения прием на Высшие женские курсы был прекращен, и несколько позже они были закрыты. Возрождение высших женских курсов оказалось связано с расширением демократического движения конца XIX— начала XX века. В Петербурге и в Москве были восстановлены некоторые женские курсы, стали открываться новые, однако с целым рядом ограничений.

Как и другие женские курсы, курсы Герье в конце 80-х годов были закрыты. В 1900 году они снова открылись, имея в своем составе три факультета:



Рис. 4. Главный корпус МПГУ (Малая Пироговская, 1), в прошлом — Аудиторный корпус Московских высших женских курсов. Парадный вход.



Рис. 5. Главный корпус Бахрушинской больницы (ныне — 33 ГКБ им.Остроумова)



Рис. 6. Предтеченский Василий Ефимович — первый заведующий кафедрой госпитальной терапии Бестужевских женских курсов.

историко-филологический, физико-математический и собственно математический; в 1906 году был создан медицинский факультет. На курсах преподавали выдающиеся ученые — В.И.Вернадский, С.С.Наметкин, Н.Д.Зелинский и др. Одной из первых женщин-профессоров стала выпускница курсов О.Н. Цубербиллер (автор многократно переиздававшегося учебника по аналитической геометрии). Совету курсов давалось право открывать новые факультеты и отделения, вводить новые дисциплины и изменять учебные программы.

3 июня 1907 года состоялась закладка зданий учебных корпусов (архитектор С.У.Соловьев) на земельном участке по Малой Царицынской (ныне Малая Пироговская) улице. Сейчас это здание занимает главный корпус МПГУ.

В 1908 году были построены Анатомический театр и физико-химический корпус. В 1915–1916 учебном году Московским высшим женским курсам (МВЖК) было предоставлено право проведения выпускных экзаменов и выдачи дипломов о высшем образовании. К 1918 году курсы насчитывали 8,3 тысячи учащихся и по численности уступали только МГУ. Важнейшим и весьма прогрессивным фактом было то, что на Курсах начал работу Медицинский факультет. С 1906 года женщины стали иметь возможность получать высшее врачебное образование. По мере обучения первых курсисток на Медицинском факультете МВЖК появлялись новые кафедры.

В октябре 1882 года братья Бахрушины пожертвовали 450 тысяч рублей московскому городскому голове на строительство больницы. К осени 1887 года на Сокольничьем поле была построена большая по тем временам — на 200 кроватей — Бахрушинская больница для страдающих неизлечимыми заболеваниями по проекту архитектора Б.В.Фрейденберга. Все корпуса больницы представляли собой единый архитектурный ансамбль с декоративной отделкой фасадов в русском национальном стиле. Согласно уставу, в больницу принимались на лечение лица “всякого звания и состояния, преимущественно из недостаточных”. Лечение

было бесплатным; больные именовались пансионерами братьев Бахрушиных.

В 1890 году при больнице был построен дом презрения для неизлечимых больных на 150, а впоследствии — на 200 человек (кажется, единственный тогда в Москве). С 1895 года открыт небольшой родильный приют на 8 коек, а в 1903 году по проекту архитектора И.А. Иванова-Шица на территории больницы построен был первый в Москве родильный дом.

По решению Городской Думы, в 1911 году Бахрушинская больница стала учебной базой Высших женских курсов по госпитальной хирургии и терапии. Спустя пять лет после открытия медицинского факультета — к V курсу обучения (в 1911 году) на базе больницы была организована кафедра госпитальной терапии, которую возглавил профессор Василий Ефимович Предтеченский.

Организация кафедры госпитальной терапии стала третьим этапом клинического терапевтического образования врачей — после пропедевтики и факультетской терапии. Такая форма обучения характерна для российской школы и взята из немецкого опыта. Лучшее из отечественного, основанного на немецком опыте, представления о подходе к больному, о диагностике и лечении патологии было взято кафедрой и клиникой госпитальной терапии Московских высших женских курсов под первоначальным руководством профессора В.Е. Предтеченского.

Кафедра была развернута в Бахрушинской (ныне Остроумовской) больнице, в отделении для хронических больных на 60 коек. Клиника кафедры была увеличена до 80 коек. Профессор В.Е.Предтеченский изучал новый в то время раздел медицины — эндокринологию, а также уделял много внимания инфекционным заболеваниям (занимался изысканиями возбудителя сыпного тифа). Большое значение он придавал лабораторным исследованиям. Он подготовил фундаментальное “Руководство по клиническим лабораторным исследованиям”, выдержавшее 6 изданий и не утратившее своей ценности до настоящего времени. Профессор В.Е.Предтеченский боль-



Рис. 7. Дом Липскерова около Красных ворот (площадь Лермонтова).



Рис. 8. Главный корпус 4-й Градской (Павловской) больницы.



Рис. 9. Профессор Максим Петрович Кончаловский

шое внимание уделял заболеваниям крови. Апластическую и пернициозную анемию изучал А.В.Никольский, который также занимался проблемой ранней диагностики туберкулеза легких и идиопатическим расширением пищевода. Е.А.Кост обследовала больных бронзовым диабетом, почечных больных с отеками. Каждую неделю на кафедре проводились научные конференции.

В 1913 году на завещанный капитал сестры Бахрушиных, Веры Федоровны, была построена амбулатория по проекту архитектора С.Ф.Чижана на 230 посещений. В начале 1920 года больница им. Бахрушиных была переименована в больницу им. Н.В.Склифосовского, а в 1923 году — в больницу им. русского ученого — клинициста, профессора А.А.Остроумова, который был первым главным врачом Бахрушинской больницы при ее открытии и домашним врачом семьи Бахрушиных.

Начиная с 1934 г., больница превращается в клиническую базу для терапевтической и хирургической кафедр медицинских институтов Москвы. В 1959 г. построено подземное сооружение ИТМГО. В 1974 г. был построен хирургический корпус на 300 коек, ЦТП, хранилище рентгеновской пленки, РТП, а также патолого-анатомический корпус. В 1992 году, в связи с ликвидацией больницы № 16, ГКБ № 33 им. проф. А.А.Остроумова возвращены два корпуса: неврологический, построенный в 1954 г. и терапевтический, построенный в 1981 г.

В 1915г. кафедра госпитальной терапии совместно с кафедрами хирургии и болезней уха, горла и носа была

переведена в дом Липскерова (ныне — площадь Лермонтова).

В 1918 г., в связи с переходом В.Е.Предтеченского в 1-й Московский государственный университет, заведующим кафедрой был избран профессор Максим Петрович Кончаловский (рис. 9).

На кафедре широко развернулась научная работа. М.П.Кончаловский руководил исследованиями, посвященными функциональной диагностике заболеваний печени. Велись работы по сахарному диабету. М.П.Кончаловский совместно с Н.П.Золотаревым опубликовал монографию “Сахарный диабет” (1928 г.). Впервые в стране Р.М.Обакевич применил инсулин для лечения сахарного диабета. На кафедре прошли испытание все, имевшиеся в то время, препараты инсулина, он же провел ряд работ, связанных с применением дуоденального зонда. Е.А.Кост написала монографию “Геморрагические диатезы” (1928 г.), Н.К.Мюллер — “Питание здорового и больного человека”. М.С.Авдеева и М.В.Гриневич впервые в Москве стали определять группу крови. Сотрудники кафедры активно участвовали в работе Московского терапевтического общества и терапевтических съездов. Ими были доложены работы о лечении абсцессов легких, болезней печени и желчного пузыря, о патогенезе почечных отеков, результаты исследований по функциональной диагностике заболеваний печени и др.

В 1919 г. кафедра госпитальной терапии вместе с кафедрой госпитальной хирургии была переведена в 4-ю Градскую (бывшую Павловскую) больницу.

Продолжение в следующем номере

Поступила 24/10 — 2010

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Школьникова М.А.^{1*}, Харлап М.С.^{1,2}, Ильдарова Р.А.¹

ФГУ Московский Институт педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ — Детский научно — практический центр нарушений сердечного ритма¹; ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ — Институт клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова² (отдел клинической электрофизиологии и рентгено-хирургических методов лечения нарушений ритма сердца), Москва

Резюме

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе большого числа болезней. Показано, что потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы проявляют общие свойства молекулярной структуры, что важно учитывать при оценке их физиологической функции. Наследственные заболевания, обусловленные изменениями этих свойств, относятся к “каналопатиям” или первичным **электрическим** заболеваниям сердца (синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламин — зависимая желудочковая тахикардия, идиопатическая фибрилляция желудочков, болезнь Ленегра, наследственный синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, наследственная форма фибрилляции предсердий). Ведущей причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) после коронарной болезни сердца являются вторичные наследственные **электрические** заболевания, к которым относятся кардиомиопатии (гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, изолированная некомпактность миокарда левого желудочка). Генетически детерминированные нарушения ритма сердца (НРС) как при отсутствии, так и при наличии структурной патологии сердца, как правило, манифестируют в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и имеют определенные фенотипические и генотипические черты. Основой своевременной диагностики этих состояний является ЭКГ-скрининг, который оптимально должен быть выполнен в возрасте до 3-х лет (выявление патологических ЭКГ- феноменов), и ЭхоКГ. Кроме того, большое диагностическое значение имеет обследование семей из группы высокого риска по ВСС. Высокий суммарный уровень риска ВСС у больных с генетически детерминированными НРС на фоне терапии является показанием к имплантации искусственного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Оптимальная стратегия профилактики ВСС у больных с генетически детерминированными НРС — это определение базового риска и последующий мониторинг больных в соответствии с индивидуальным профилем риска. В обзоре приводится описание клинических проявлений, молекулярно-генетических особенностей, критериев риска ВСС и современных подходов к диагностике и лечению генетически детерминированных НРС.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, генетическая этиология, критерии риска, клинические проявления, диагностика, лечение.

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе большого числа болезней. По данным проекта расшифровки генома человека в организме существует около 350 000 генов. В последние годы прогресс в молекулярной биологии и генной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе НРС [2].

В сердце экспрессировано около 30 000 генов. Идентифицированы гены, функция которых имеет непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде человека [21]. Наибольшее число сердечно-сосудистых болезней являются полигенными. К моногенным заболеваниям, ассоциированным с поражением сердца, относится ряд синдромов и болезней, сопровождающихся злокачественными НРС и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Причиной наследственных НРС считают аномалии следующих основных классов белков: сократительных и цитоскелетных; ионных каналов и межкле-

точных контактов; трансмембранных переносчиков, а также их модуляторов [7].

В норме потенциал действия кардиомиоцитов характеризуется активацией потенциал-зависимых ионных каналов, деполяризующих мембрану с последующей активацией выходящих реполяризующих токов. Показано, что потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы проявляют общие свойства молекулярной структуры, что важно учитывать при оценке их физиологической функции. Наследственные заболевания, обусловленные изменениями этих свойств относятся к “каналопатиям” или первичным **электрическим** заболеваниям сердца. К генетически детерминированным заболеваниям, которые также могут приводить к злокачественным НРС и ВСС относят группу болезней с врожденной структурной патологией сердца [23]. В табл. 1 представлены известные к настоящему времени и подтвержденные молекулярно-генетическим анализом наследственные синдромы и нозологические формы, проявляющиеся НРС [12, 23].

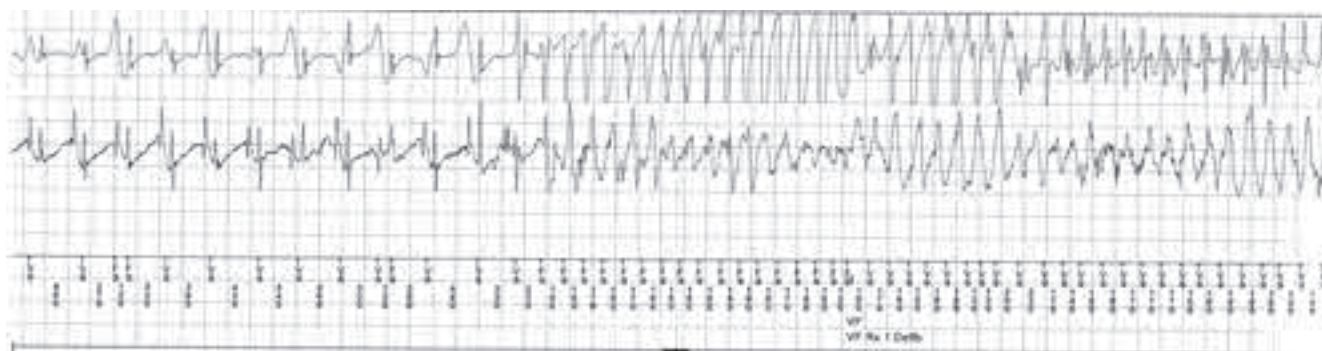


Рис. 1. Ребенок 6 лет с предположительно первым молекулярно-генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала QT. ИКД зарегистрирован эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии типа пируэт, купированный самопроизвольно.

Первичные электрические заболевания сердца.

Наследственный синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) служит уникальной моделью для изучения всех первичных электрических заболеваний сердца, влияния различных средовых факторов на генетически обусловленные изменения электрофизиологических свойств миокарда, а также анализа влияния пола и возраста на степень риска ВСС. Распространенность синдрома в популяции составляет 1:2500 – 1:5000 при пенетрантности до 90% [11].

СУИQT характеризуется удлинением интервала QT на ЭКГ и предрасположенностью к злокачественным желудочковым аритмиям и ВСС. Измерение интервала QT на стандартной ЭКГ осуществляется в грудных отведениях V2 и V5, продолжительность скорректированного интервала QT (QTc) вычисляют по модифицированной формуле Базетта ($QTc (s) = QT / \sqrt{R-R (s)}$) [5]. Удлинение интервала QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин с высокой вероятностью свидетельствует о наличии синдрома.

Основным клиническим проявлением СУИQT являются приступы потери сознания, обусловленные рецидивами желудочковой тахикардии (ЖТ) типа “пируэт” (TdP) (рис.1). В табл. 2 представлены диагностические критерии СУИQT, разработанные и дополненные P.Schwartz et al. [28]. Диагноз основывается на анализе предшествующей истории синкопальных эпизодов; семейном анамнезе (подтвержденные случаи СУИQT и/или случаи ВСС в семье в возрасте менее 40 лет); оценке специфических ЭКГ проявлений. Еще до получения доказательства генетической природы заболевания были выделены четыре варианта клинического течения: 1) синкопальный с удлинением интервала QT, 2) бессинкопальный с удлинением интервала QT, 3) синкопальный с нормальной продолжительностью интервала QT и 4) немая (латентная) форма [3].

Генетическая природа СУИQT, впервые идентифицирована М.Keating et al. в 1991 г. [15]. С этого времени открыто более 500 мутаций в 12 различных генах, описаны аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы и 12 генетических вариантов данного синдрома (табл. 3) [6, 22, 23].

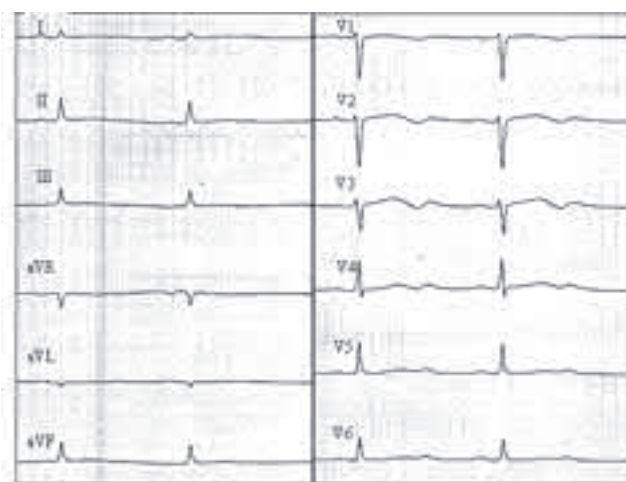


Рис. 2. Ребенок 10 лет с синдромом Джервела-Ланге-Нильсена (синдром удлиненного интервала QT, синкопальная форма, состояние после имплантации ИКД, двусторонняя нейросенсорная тугоухость). Синусовый ритм, ЧСС 57 уд/мин, PQ=140 мс; QRS=70 мс; QT=520 мс; RR=1040 мс; QTc=510 мс. ST-T нарушения во всех отведениях.

Таблица 1

Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся нарушениями ритма и проводимости сердца

<i>Первичные электрические заболевания.</i>
• Синдром удлиненного интервала QT
• Синдром укороченного интервала QT
• Синдром Бругада
• Катехоламин – зависимая желудочковая тахикардия
• Идиопатическая фибрилляция желудочков
• Болезнь Ленегра
• Наследственный синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
• Наследственная форма фибрилляции предсердий
<i>Наследственные заболевания со структурной патологией сердца, сопровождающиеся злокачественными нарушениями ритма сердца.</i>
• Гипертрофическая кардиомиопатия
• Дилатационная кардиомиопатия
• Аритмогенная дисплазия правого желудочка
• Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка

Таблица 2
Диагностические критерии СУИQT 1993-2006.

Критерий	баллы
ЭКГ – характеристика	
QTc > 480 мс	3
QTc 460 – 470 мс	2
QTc 450 – 459 мс (у мужчин)	1
Зарегистрированная тахикардия типа “пируэт”	2
Альтернация волны Т	1
Наличие зазубренной волны Т в III отв.	1
Редкий ритм сердца для соответствующего возраста	0.5
Анамнез	
Синкопальный эпизод после стресса	2
Синкопальный эпизод в покое	1
Врожденная глухота	0.5
Семейный анамнез	
Наличие подтвержденного СУИQT у члена семьи	1
Наличие ВС в семье в возрасте менее 30 лет	0.5

Примечание: ≤ 1 балла = низкая вероятность наличия СУИQT; > 1 – 3 балла = промежуточная вероятность наличия СУИQT; ≥ 3.5 балла = высокая вероятность наличия СУИQT.

Аутосомно-рецессивная форма – *синдром Джервелла-Ланге-Нильсена* (JLN) – была открыта в 1957 году. Она встречается редко (с частотой 1:25000), а удлинение интервала QT и риск ВСС вследствие развития жизнеопасных аритмий ассоциируются не только с удлинением интервала QT и синкопальными состояниями, но и с врожденной глухотой [29]. Значительно более распространена аутосомно-доминантная форма – синдром Романо-Уорда, которая описана в 1963 и 1964 гг и имеет изолированный “сердечный” фенотип [11].

В настоящее время мутации, объясняющие механизм аритмогенеза при СУИQT, выявляются в 75% клинически подтвержденных случаев [11]. Таким образом, генетическая гетерогенность синдрома до настоящего времени еще не полностью изучена. Трудности диагностики синдрома обусловлены неспецифической клинической картиной заболевания (сходство с эпилепсией), невозможностью диагностировать синдром в отсутствие данных ЭКГ и высокой частотой скрытой формы, при которой диагностика возможна только при помощи молекулярно-генетического анализа. В связи с этим часты случаи поздней диагностики, при которых заболевание выявляется только на основании неоднократных синкопальных состояний, каждое из которых может закончиться внезапной смертью больного. Пациенты с СУИQT нередко длительно наблюдаются невропатологами с диагнозом “эпилепсия”, без эффекта получают противосудорожную терапию, оставаясь в группе высокого риска по ВСС. До настоящего времени выявляются семьи с СУИQT только после ВСС одного из членов семьи [11].

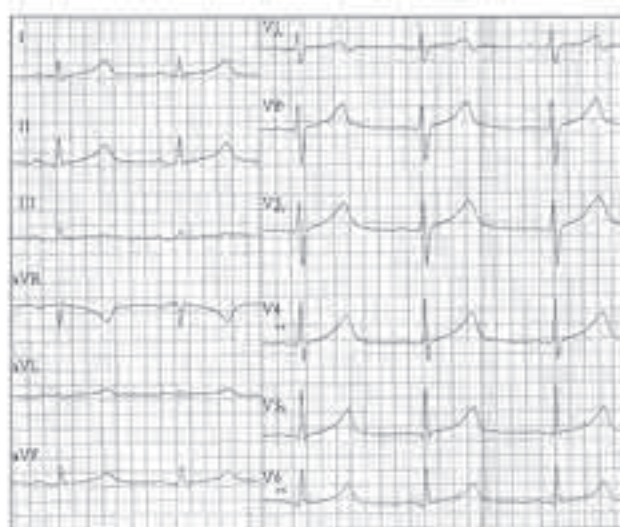


Рис. 3. ЭКГ ребенка 9 лет. Синдром удлиненного интервала QT, I молекулярно-генетический вариант. Определена мутация в гене KCNQ1 – A341V. Синусовый ритм с ЧСС 67-73 уд/мин, QT=410 мс, RR=760 мс, QTc=471 мс; зубец Т с широким основанием.

Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена является одной из самых тяжелых клинических форм СУИQT. Большинство случаев обусловлено мутациями в гене KCNQ1 (рис.2, табл.3). По данным наиболее полного описания, включающего в том числе и российские данные, P.Schwartz с соавторами, около 15% больных развивают кардиогенные синкопе уже в течение первого года жизни, 50% – в течение первых 3-х лет жизни и практически 90% – в возрасте до 18 лет [29]. Синкопе провоцируются физической нагрузкой, плаванием и эмоциональным стрессом, но чрезвычайно редко наступают в покое. Прогноз у больных с этим вариантом СУИQT крайне неблагоприятный, бета-блокаторы недостаточно эффективны в профилактике жизнеугрожающих аритмий, вследствие чего практически во всех случаях требуется безотлагательная имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Синдром Романо-Уорда – наиболее распространенная форма СУИQT. Риск ВСС в отсутствие адекватного лечения достигает при синдроме Романо-Уорда 71%. По данным самого большого проспективного исследования синдрома “International LQTS Registry” в 57% случаев внезапной смерти она наступает в возрасте до 20 лет [34]. У детей в отсутствие лечения риск ВСС спустя 3-5 лет после появления первого приступа потери сознания достигает 32% и максимален в пубертатном периоде [4]. Продолжительность потери сознания составляет, как правило, 1-2 минуты, но в отдельных случаях может достигать и 20 минут. У 50% больных с синкопальной формой приступ сопровождается судорогами тонико-клонического характера с непроизвольным мочеиспусканием, реже – дефекацией. Частота и количест-

Таблица 3

Молекулярно-генетические варианты первичных электрических заболеваний сердца

Вариант	Локус хромосомы	Ген/белковый продукт	Тип наследования	Изменение ионного тока	% лиц/ детей с данным генотипом
Синдром Романо-Урда					
LQT1	11p15.5	KCNQ1 α	АД	$I_{Ks} \downarrow$	30-35
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG) α	АД	$I_{Kr} \downarrow$	25-30
LQT3	3p21-p24	SCN5A α	АД	$I_{Na} \uparrow$	5-10
LQT4	4q25-q27	ANKB анкирин-B	АД	$I_{Na,K} \downarrow$ $I_{Ncx} \downarrow$	<1
LQT5	21q22.1	KCNE1 β	АД	$I_{Ks} \downarrow$	<1
LQT6	21q.22.1	KCNE2 β	АД	$I_{Kr} \downarrow$	<1
LQT9	3p25	CAV3 кавеолин 3	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
LQT10	11q23.3	SCN4B $\beta 4$ -субъединица натриевого канала	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
LQT11	7q21-22	AKAP9/Yotiao	АД	$I_{Ks} \downarrow$	-
LQT12	20q11.2	SNTA1 синтропин	АД	$I_{Na} \uparrow$	-
Синдром Джервелла-Ланге-Нильсена					
JLN1	11p15.5	KCNQ1 α	АР	$I_{Ks} \downarrow$	-
JLN2	21q22.1	KCNE1 β	АР	$I_{Ks} \downarrow$	-
Синдром Андерсена-Тавила					
ATS1 (LQT7)	17q23	KCNJ2 (Kir2.1) α	АД	$I_{K1} \downarrow$	50
Синдром Тимоти					
TS1 (LQT8)	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) α	*	$I_{CaL} \uparrow$	50
Синдром укороченного интервала QT					
SQT1	7q35-q36	KCNH2 (HERG) α	АД	$I_{Kr} \uparrow$	-
SQT2	11p15.5	KCNQ1 α	*	$I_{Ks} \uparrow$	-
SQT3	17q23.1-24.2	KCNJ2 α	АД	$I_{K1} \uparrow$	-
SQT4	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) α	*	$I_{CaL} \uparrow$	-
SQT5	10p12.33	CACNB2b $\beta 2$ -субъединица кальциевого канала	АД	$I_{CaL} \uparrow$	-
Синдром Бругада					
BrS1	3p21	SCN5A α	АД	$I_{Na} \downarrow$	15-30
BrS2	3p22.3	GPD1L глицерол-3-фосфатдегидрогеназа-подобный	АД	$I_{Na} \downarrow$	-
BrS3	12p13.3	CACNA1c (CaV1.2) α	*	$I_{CaL} \downarrow$	-
BrS4	10p12	CACNB2b $\beta 2$ -субъединица кальциевого канала	*	$I_{CaL} \downarrow$	-
BrS5	19q13.1	SCN1B β -субъединица натриевого канала	*	$I_{Na} \downarrow$	-
BrS6	11q13-q14	KCNE3 β	*	$I_{Ks} \uparrow$	-
Катехоламин-зависимая полиморфная желудочковая тахикардия					
CPVT1	1q42.1-q43	RyR2 рианодиновый рецептор	АД	$I_{CaL} \uparrow$	65
CPVT2	1p13.3-p11	CASQ2 кальциквестрин 2	АР	$I_{CaL} \uparrow$	5
Врожденный синдром слабости синусового узла					
CCCU1	3p21-p24	SCN5A α	АР	$I_{Na} \downarrow$	-
CCCU2	15q24-q25	HCN4 активируемый гиперполяризацией калиевый канал 4	АД	If $\downarrow$	-
Прогрессирующее поражение проводящей системы сердца					
ПППС1	3p21-p24	SCN5A α	АД	$I_{Na} \downarrow$	-
Наследственная форма фибрилляции предсердий					
ФП1	11p15.5	KCNQ1 α	АР	$I_{Ks} \uparrow$	-
ФП2	10q22-q24	не известен	АД	-	-
ФП3	6q14-16	не известен	АД	-	-
ФП4	21q22.1-q22.2	MIRP β	АД	$I_{Kr} \uparrow$	-

Примечание: АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный; LQT — синдром удлиненного интервала QT; JLN — синдром Джервелла-Ланге-Нильсена; SQT — синдром укороченного интервала QT; ATS — синдром Андерсена-Тавила; TS — Тимоти синдром; BrS — синдром Бругада; CPVT — катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия; CCCU — синдром слабости синусового узла; ПППС1 — прогрессирующее поражение проводящей системы сердца; ФП — фибрилляция предсердий; * — спорадические случаи; I_{Ks} — медленный калиевый ток задержанного выпрямления; I_{Kr} — быстрый калиевый ток задержанного выпрямления; I_{K1} — входящий калиевый ток; I_{Na} — натриевый ток; $I_{Na,K}$ — натриево-калиевый ток; I_{CaL} — медленный кальциевый ток; If — активируемый гиперполяризацией калиевый ток, ток Ди Франческо; $\downarrow$ — снижение; $\uparrow$ — повышение.

Таблица 4

**Сравнительная клинико-электрокардиографическая характеристика
трех наиболее распространенных вариантов СУИQT**

Вариант/Ген	LQT1/KCNQ1	LQT2/KCNH2	LQT3/SCN5A
Эффект мутации на ионный ток	снижение тока I _{Ks}	снижение тока I _{Kr}	усиление плато I _{Na}
Факторы, провоцирующие жизнеопасные НРС	эмоциональный или физический стресс, плавание	резкий звуковой сигнал, эмоциональный или физический стресс	на фоне брадикардии (в покое, во сне)
Особенности реполяризации на синусовом ритме	широкая, симметричная Т волна	низкая амплитуда волны Т, двуфазная Т – волна	удлиненный изоэлектрический сегмент ST
Наличие пауз ритма при индукции жизнеопасных НРС	нет	характерны	нет
Динамика QTc на нагрузке	удлинение (нарушение адаптации к ЧСС)	укорочение (нормальная динамика)	значительное укорочение
Динамика QTc при введении ААП I класса	нет	нет	укорочение
Эффективность терапии β-адреноблокаторами	есть более 80%	меньше, чем при LQT1 около 50%	не известно

Сокращения: ААП – антиаритмический препарат; НРС – нарушения ритма сердца

во синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако, обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить и во время первого приступа потери сознания. Это диктует необходимость определения степени риска ВСС у больных как с синкопальной так и с бессинкопальной формами синдрома. Синкопальные состояния с судорожным компонентом при СУИQT следует дифференцировать от эпилептических приступов. Для больных с СУИQT типичны предсинкопальные состояния; после окончания синкопе сознание восстанавливается очень быстро; не отмечается нарушений памяти и сонливости в послеприступный период; психологические

и неврологические исследования не выявляют у детей с СУИQT изменений личности, типичных для больных эпилепсией [4].

В последние годы исследованы корреляции между выраженностью фенотипических проявлений при СУИQT и генетическими вариантами синдрома. Выявлены специфические ЭКГ-фенотипы, характерные для основных молекулярно-генетических вариантов – LQT1, LQT2 и LQT3, на долю которых приходится до 90% от всех генетически подтвержденных случаев (табл. 4, рис. 3, рис. 4, рис. 5). Обращает внимание более высокий риск ВСС у лиц мужского пола, а именно – у мальчиков в препубертатном и пубертатном периодах при LQT1 [4]. Синкопе возникают на высоте психоэмоциональной или физической нагрузок (LQT1, LQT2), в воде, реже во сне (LQT3) и во время резкого звука (LQT2). В настоящее время на основании клинико-электрокардиографического анализа возможно предположить вероятность одного из трех наиболее изученных и распространенных генетических вариантов синдрома (LQT1, LQT2, LQT3). Это позволяет еще до получения результатов молекулярно-генетического исследования принять решение о патогенетической терапии [11, 34].

Лечение больных с СУИQT заключается в максимальном исключении триггеров жизнеугрожающих аритмий, специфических для каждого пациента, а также исключении препаратов, способных удлинять интервал QT (список выдается пациентам при выписке из стационара). Обязательно длительное (пожизненное) назначение антиаритмического препарата. Препаратом выбора является бета-блокатор – пропранолол, атенолол, метопролол или надолол. Данная группа препаратов особенно эффективна при LQT1 (81%), при котором риск ВСС напрямую связан

Таблица 5
Заболевания, ведущие к элевации сегмента ST
в правых прекардиальных отведениях ЭКГ

Блокада правой или левой ножек пучка Гиса
Гипертрофия миокарда левого желудочка
Острый миокардит
Острый инфаркт миокарда или ишемия миокарда
Расслаивающаяся аневризма аорты
Острая тромбоэмболия легочной артерии
Передозировка гетероциклических антидепрессантов
Мышечная дистрофия Дюшенна
Атаксия Фридрейхса
Недостаточность тиамина
Гиперкальциемия
Гиперкалиемия
Интоксикация кокаином
Опухоль средостения с обструкцией выходного тракта правого желудочка
Аритмогенная дисплазия правого желудочка
Синдром удлиненного интервала QT, третий молекулярно-генетический вариант
Синдром ранней реполяризации
Вариант нормы, особенно у лиц мужского пола

с реакцией на симпатическую стимуляцию. При LQT2 и LQT3 бета-блокаторы менее эффективны (53% и 50% соответственно) [26]. При этом у больных с LQT3 бета-блокаторы должны применяться с осторожностью под контролем ЧСС, так как выраженное снижение частоты сердечного ритма повышает дисперсию реполяризации и может облегчать последующее возникновение тахикардии типа “пируэт” при этом варианте синдрома. Терапию пациентов с LQT2 предложено усиливать назначением препаратов калия (содержания электролита в плазме крови желательно поддерживать на максимально допустимом уровне) в сочетании с калий-сберегающими диуретиками. При LQT3 хороший эффект получен от назначения мексилетина (антиаритмический препарат IB класса) — блокатора натриевых каналов [30]. Экспериментально было подтверждено, что антиаритмический эффект мексилетина в отношении предупреждения развития тахикардии типа “пируэт” при всех трех вариантах синдрома (LQT1-3). В настоящее время рекомендовано дополнительно к базовой терапии бета-блокаторами назначение блокатора натриевых каналов у больных с третьим вариантом синдрома. В комбинированной антиаритмической терапии при сохранении синкопе на фоне монотерапии антиаритмическим препаратом у детей может быть эффективно дополнительное назначение противосудорожного препарата карбамазепина. Препарат также оказывает влияние на инактивацию натриевых каналов — механизм реализации третьего варианта синдрома [4]. Препараты магния у больных с СУИQT улучшают адаптацию QT к повышению ЧСС при проведении стресс-тестов [4].

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) рассматривалась как дополнительный ресурс профилактики повторных аритмических событий у больных с LQT3, LQT2 при выявлении пауз-зависимой тахикардии типа “пируэт”. Подчеркивался положительный эффект сглаживания частоты сердечного ритма при имплантации ЭКС [21]. В настоящее время приоритет среди имплантируемых антиаритмических устройств в этой группе больных отдается ИКД, включающего функцию дефибрилятора и электрокардиостимуляции, показана пациентам с высоким риском ВСС (клиническая смерть в анамнезе или повторные синкопе на фоне антиаритмической терапии). Еще одним ресурсом терапии является левосторонняя симпатэктомия [31].

Среди всех генетических синдромов, ассоциированных с удлинением интервала QT на ЭКГ, особое место принадлежит тем, при которых наряду с удлинением интервала QT и кардиогенными приступами потери сознания на фоне жизнеугрожающих аритмий, имеет место поражение других органов и систем. К ним относится описанный ранее синдром Джервелла-Ланге-Нильсена [29], а также синдромы Андерсена-Тавила



Рис. 4. ЭКГ ребенка 12 лет, синдром удлиненного интервала QT II молекулярно-генетический вариант. Определена мутация в гене KCNH2 - L586M. Синусовый ритм с ЧСС 85-95 уд/мин, QT=440 мс, RR=640 мс, QTc=550 мс. Зубец Т отрицательный в отведениях II, III, aVF «двугорбый», «двухфазный» в отведениях V2-V6.

[13] и Тимоти [18].

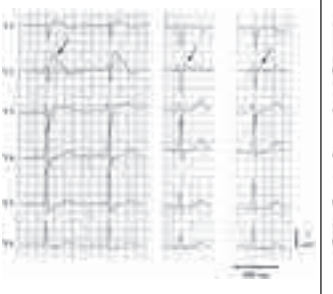
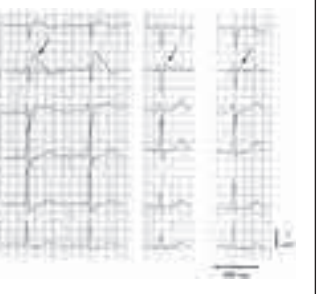
Синдром Андерсена-Тавила (LQT7) — редкая патология, характеризующаяся периодическим параличом (гипер- или гипокалиемическим), желудочковыми НРС и дисморфическими чертами. Такой специфический фенотип объясняется сочетанием аномалий скелетной мускулатуры и миокарда. Лицевой дисморфизм часто является ключом к диагностике синдрома. С возрастом эпизоды паралича становятся реже и короче во времени [25].

Синдром Андерсена-Тавила — заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования, ассоциируется с мутацией в гене KCNJ2, кодирующем калиевый канал Kir 2.1., ответственный за входящий калиевый ток I_{K1} [13]. У большинства пациентов имеют место множественные особенности реполяризации на ЭКГ: специфическая волна Т с покатым растянутым нисходящим коленом, широкая волна TU, и двухфазная широкая волна U (рис. 6). Такая особенность TU волны обусловлена уменьшением входящего калиевого тока в результате мутации в гене KCNJ2. Специфическая волна U является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим в ряде сложных для диагностики случаев, отличить синдром Андерсена от катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, которая ассоциируется с мутациями в каналах RyR2 и CASQ2 (табл.3).

Описаны как доброкачественное течение заболевания, так и случаи ВСС у этих больных [14]. Лечение должно быть согласовано между невропатологами и кардиологами, оно нацелено на уменьшение частоты и выраженности приступов периодического паралича и контроль НРС. С целью профилактики повторных атак периодического паралича применяют ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид или

Таблица 6

ЭКГ – типы Синдрома Бругада

ЭКГ критерии	Тип 1	Тип 2	Тип 3
элевация точки J	≥ 2 мм	≥ 2 мм	≥ 2 мм
Волна Т	отрицательная	положительная или двухфазная	положительная
конфигурация S-T – T	типа “свода” 	типа “спинки седла” 	типа “спинки седла” 
Конечная часть сегмента S-T	постепенное снижение	элевация ≥ 1 мм	элевация < 1 мм

Примечание: 1мм = 0.1 мВ.

дихлорфенамид), а также калий сберегающие диуретики – спиронолактон или триамтерен. С целью профилактики жизнеугрожающих аритмий необходимо, как и при других вариантах удлинения интервала QT избегать триггеров (эмоциональных и физических стрессов), препаратов, способных удлинять интервал QT. Стандартное антиаритмическое лечение заключается в длительном приеме бета-блокаторов. Считается оптимальным держать верхнее значение частоты сердечного ритма в пределах до 130 в мин. Блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин и нифедипин также показали свою эффективность у ряда пациентов. Имплантация ИКД показана пациентам с высоким риском ВСС, при этом терапия бета-блокаторами остается необходимым элементом терапии.

Синдром Тимоти (LQT8) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется сочетанием синдактилии (врожденным полным или неполным сращением пальцев кисти, стопы) (рис.7, табл.3), когнитивных аномалий и аутизма, иммунной недостаточности, АВ-блокады, экстремального удлинения интервала QT с высокоамплитудным зубцом U и жизнеопасной ЖТ. Характерно особенно злокачественное течение с крайне высоким риском развития ВСС, что наряду с пожизненной антиаритмической терапией требует имплантации ИКД у всех больных. С 1989 года по настоящее время в мире описано только 23 пациента с этим заболеванием, 10 из которых умерли в возрасте до 2,5 лет [32]. В 2004 г была идентифицирована мутация в гене Cav1.2 (CACNA1C), ответственном за L-тип кальциевого канала при данном варианте синдрома и предложено выделить его как LQTS-8 (табл. 3) [2].

Синдром укороченного интервала QT (SQTS) относится к генетически гетерогенным заболеваниям с изменениями калиевых каналов. ЭКГ критерием его является уменьшение продолжительности QTc ≤ 300 мс с высоким, симметричным, в форме пика зубцом Т (рис.8). SQTS известен относительно недавно, с 2000 г, когда была описана первая семья с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и укорочением интервала QT [14]. Больные страдают приступами потери сознания и имеют повышенный риск ВСС, особенно в период новорожденности [27]. Одним из основных этапов диагностики синдрома, относящегося к первичным электрическим заболеваниям сердца, является обнаружение на стандартной ЭКГ устойчивого укорочения по сравнению с нормой, продолжительности интервала QT. Важное значение в диагностике имеют программы популяционного ЭКГ-скрининга, включая диспансеризацию населения. Далее диагноз уточняется на основе комплексных критериев [21]. При спорадических бессимптомных случаях своевременный правильный электрокардиографический диагноз является единственным шансом для больного на получение адекватной медицинской помощи.

Мутации, приводящие к укорочению потенциала действия, патогномоничные для данного синдрома были выявлены в различных генах (табл. 3). Таким образом, также как и СУИQT, синдром укороченного интервала QT является генетически гетерогенным заболеванием. Корреляции между фенотипическими проявлениями и генетическими вариантами изучаются. При всех подтипах SQTS происходит усиление калиевого тока, реализующееся в укорочении ПД, что соответствует пропорциональному уменьшению времени реф-

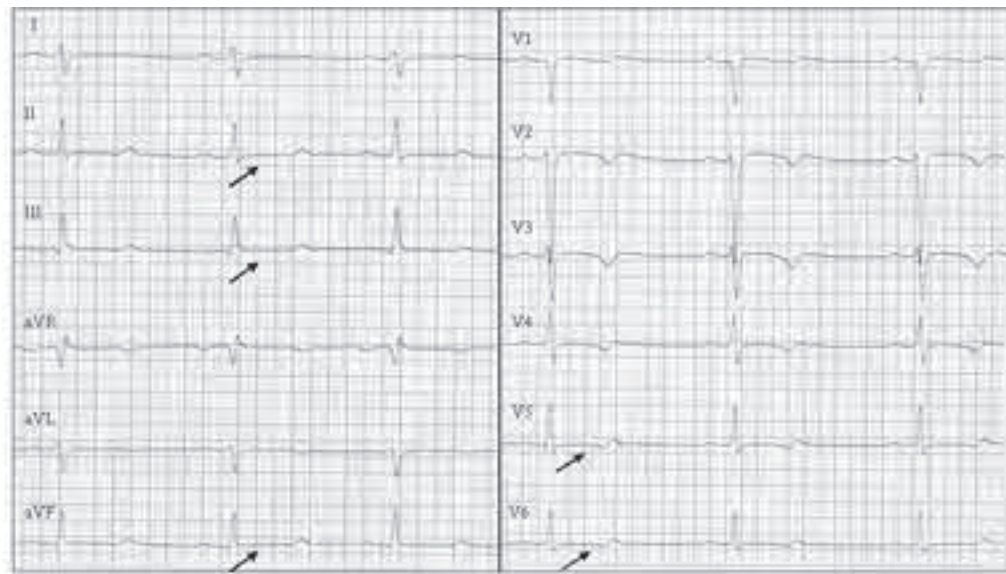


Рис. 5. ЭКГ ребенка 13 лет. Синдром удлиненного интервала QT, III молекулярно-генетический вариант. Определена мутация в гене SCN5A – R190G. Синусовый ритм с ЧСС 55-65 уд/мин, QT=460 мс, RR=900 мс, QTc=484 мс. Регистрируется характерное удлинение сегмента ST; «двухфазный» зубец Т в отведениях V2-V4.

ракторного периода и провоцирует формирование волн “re-entry”. Патологическое укорочение интервала QT с ускоренной клеточной реполяризацией потенцирует развитие предсердных и желудочковых НРС.

Интервал QT варьирует при SQTs от 220 до 360 мс. К другим ЭКГ-характеристикам относится высокая, заостренная волна Т в прекардиальных отведениях, относительно длинный интервал Tpeak-Tend, укороченный сегмент ST, а также нарушение адаптации интервала QT к ЧСС. При SQT4 и SQT5 интервал QTc относительно длинный в сравнении с другими вариантами синдрома укороченного интервала QT и достигает значений около 330 и 360 мс. Электрофизиологические исследования показали снижение рефрактерности предсердий и желудочков и повышенную уязвимость желудочков к возникновению аритмий у большинства пациентов.

Клинические проявления синдрома гетерогенны — выявлен выраженный межсемейный и внутрисемейный полиморфизм. В одном из самых больших описаний, представленном в 2006 г С.Guistetto с соавт. речь идет о 29 пациентах с синдромом укороченного интервала QT, из которых характерные для SQT1 мутации были выявлены только в 25% случаев. Клиническая манифестация заболевания варьировала от 1 мес жизни до 62 летнего возраста. Самому старшему члену семьи, имеющему укорочение интервала QTc менее 300 мс, было 80 лет. Около 62% пациентов с укороченным интервалом QT имели симптомы, наиболее часто — остановку сердца (31%). При этом клиническая смерть была первым клиническим проявлением заболевания более, чем у ¼ пациентов. У двух детей с данным синдромом клиническая

смерть была зарегистрирована в очень раннем возрасте — на первом месяце жизни, что позволяет предположить значение синдрома укороченного интервала QT в генезе синдрома внезапной смерти у детей грудного возраста. Сердцебиения были вторым по частоте симптомом заболевания и отмечались у 31% больных, в 24% случаев они сопровождались синкопе. У 17% пациентов первым клиническим симптомом была фибрилляция предсердий. По мнению ряда исследователей, частота ее выявления при данном синдроме достигает 31%. Из других клинических проявлений часто имела место желудочковая экстрасистолия. Симптомы не отмечались в 38% случаев, все эти пациенты были выявлены в связи с обнаружением симптоматического течения заболевания у других членов семьи, в рамках семейного целенаправленного ЭКГ скрининга [8, 9, 24].

Стратификация риска и медикаментозное лечение при синдроме укороченного интервала QT разрабатываются. Показано, что только хинидин способен достоверно удлинять интервал QT до нормальных значений, восстанавливать адаптацию QT/RR, повышать эффективный рефрактерный период желудочков и снижать риск развития фибрилляции желудочков у этих больных. Препараты IC и III классов оказались не эффективны. Другим перспективным препаратом считается дизопирамид, который также удлиняет интервал QT, повышает рефрактерность желудочков и сокращает интервал Tpeak-Tend. Некоторые пациенты с синдромом укороченного интервала QT страдают только пароксизмами фибрилляции предсердий, в отношении которых эффективен пропафенон [22].

Таблица 7

Наследственные заболевания со структурным поражением сердца, сопровождающиеся нарушениями ритма и проводимости

Фенотип	Тип наследования	Локус	Ген	Белок	Скелетная миопатия
Гипертрофическая кардиомиопатия					
<i>С поражением: гигантского миофиламента</i>	АД	2q24.3	Титин (TTN)	Титин	?
толстого миофиламента	АД	14q11.2-q12	Тяжелая цепь β-миозина (MYH7)	Тяжелая цепь β-миозина	?
	АД	14q11.2-q12	Тяжелая цепь α-миозина (MYH6)	Тяжелая цепь α-миозина	?
	АД	12q23-q24.3	MYL2	Регуляторная легкая цепь миозина желу- дочков	?
	АД	3p21.2-p21.3	MYL3	эссенциальная легкая цепь миозина желу- дочков	?
промежуточного миофиламента	АД	11p11.2	MYBPC3	Сердечный миозин-связывающий протеин C	?
тонкого миофиламента	АД	1q32	Тропонин T (TNNT2)	Сердечный тропонин T	?
	АД	19p13.4	Тропонин I (TNNT3)	Сердечный тропонин I	
	АД	15q22.1	α-тропомиозин (TPM1)	α-тропомиозин	Немалин-миопатия
	АД	15q14	α-актин (ACTC)	Сердечный α-актин	?
Z-диска	АД	11p15.1	CSRP3	Мышечный LIM-белок	?
	АД	17q12-q21.1	Телетонин (TCAP)	телетонин	?
	АД	10q22.1-q23	Винкулин (VCL)	Винкулин/ метавинкулин	?
	АД	10q22.2-q23.3	ZASP/LBD3	LIM-связывающий домен 3	?
	АД	1q42-q43	α-актинин (ACTN2)	α- -актинин 2	?
Кальциевого обмена	АД	1q42.1-q43	Рианодиновый рецептор (RyR2)	Рианодиновый рецептор	?
	АД	20q12	Джанктофиллин 2 (JPH2)	Джанктофиллин 2	?
	АД	6q22.1	Фософоламбан (PLN)	Фософоламбан	?
Болезнь накопления с ГКМП	АД	7q35-q36.36	PRKAG2	АМФ-активируемая протеинкиназа	Сочетание с ВПУ
	X-сцеплен-ное	Xq24	LAMP2		?
	X-сцеплен-ное	Xq22	GLA	α-галактозидаза A	?
Митохондриальная ГКМП	митохондриальное	9q13	mtДНК	фратаксин	?
Смешанная ГКМП	АД	3p25	Caveolin-3	кавеолин	?
Дилатационная кардиомиопатия					
ДКМП	X-сцепленное	Xp21	Дистрофин (DYS)	Дистрофин	мышечная дистрофия Дюшенна, Бекера
ДКМП	X-сцепленное	Xq28	G4.5 (TAZ)	Тафазин	Барт-синдром
ДКМП	АД	15q14	Актин (ACTC)	Актин	Немалин-миопатия

В настоящее время имплантация ИКД рекомендуется всем пациентам с диагностированным SQT в качестве первичной профилактики так как риск ВСС в семьях крайне высок и остановка сердца может стать первым клиническим симптомом заболевания, а также учитывая широкий возрастной диапазон манифестации клинических проявлений. В связи с высокой частотой обнаружения высокой заостренной Т волны, при имплантации у этих пациентов особенно высок риск немотивированных шоков, что диктует необходимость применения специальной программы антиаритмических устройств, чтобы избежать повышенной чувствительности устройства (“oversensing”) на амплитуду волны Т [22].

Катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия — гетерогенное наследственное заболевание,

характеризующееся индуцируемой физическим или эмоциональным стрессом двунаправленной или полиморфной ЖТ (рис.9), быстро переходящей в фибрилляцию желудочков, с высоким риском ВСС, при котором обнаружены генетические дефекты кальциевого канала [6, 23]. Наиболее характерным ее признаком является стресс-индуцируемая ЖТ, возникающая у 80% больных на фоне предшествующей синусовой тахикардии [17].

Симптомы чаще манифестируют в возрасте 7-8 лет [17]. Эти больные также как и пациенты с СУИQT нередко длительно наблюдаются невропатологами и получают без эффекта противосудорожную терапию. На ЭКГ вне приступа, как правило, регистрируется брадикардия и нормальные значения QTc. Реакция на стресс-тест в виде развития полиморфной ЖТ является в высокой степени воспроизводимой,

Фенотип	Тип наследования	Локус	Ген	Белок	Скелетная миопатия
ДКМП	АД	2q35	Десмин (DES)	Десмин	Десмин-миопатия
ДКМП	АД	5q33	Δ-Саркогликан (SGCD)	Δ-Саркогликан	Мышечная дистрофия LGMD
ДКМП	АД	1q32	Тропонин Т (TNNT2)	Тропонин Т	?
ДКМП	АД	14q11	Тяжелая цепь β-миозина (MYH7)	Тяжелая цепь β-миозина	?
ДКМП	АД	10q22	Метавинкулин (VCL)	Метавинкулин	?
ДКМП	АД	15q2	α – тропомиозин (TPM1)	α – тропомиозин	Немалин-миопатия
ДКМП	АД	2q31	Титин (TTN)	Титин	Тибиальная мышечная дистрофия
ДКМП	Митохондри-альное	4q21	β –Саркогликан (SGCB)	β –Саркогликан	Мышечная дистрофия LGMD2E
ДКМП	Митохондри-альное	mtДНК	mtДНК	Митохондриальная дыхательная цепь	Митохондриальная миопатия
ДКМП+ нарушение проводимости	Х-сцепленное	Xq28	Эмерин	Эмерин	Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
ДКМП+ нарушение проводимости	АД	1q21	Lamin A/C (LMNA)	Lamin A/C	Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
Аритмогенная дисплазия правого желудочка					
АДПЖ1	АД	14q24.3	Рианодинорный рецептор (RyR2)	Рианодинорный рецептор	-
АДПЖ2	АД	1q42.1-43	Рианодинорный рецептор (RyR2)	Рианодинорный рецептор	Мышечная дистрофия
АДПЖ3	АД	14q12-q22	неизвестный	-	-
АДПЖ4	АД	2q32.1-q32.3	неизвестный	-	-
АДПЖ5	АД	3p21.3-3p25	TMEM43	-	-
АДПЖ6	АД	10p12-p14	неизвестный	-	-
АДПЖ7	АД	10q22.3	неизвестный	-	-
АДПЖ8	АД	6p24	Десмоплакин (DES)	Десмоплакин	-
АДПЖ9	АД	12p11	Плакохилин-2	Плакохилин-2	-
АДПЖ10	АД	18q12.1-q12.2	Десмоглеин-2 (DSG2)	Десмоглеин-2	-
АДПЖ11	АД	18q12.1	Десмоколлин-2 (DSC2)	Десмоколлин-2	-
АДПЖ	АР	17q21	Плакоглобин (PLAK)	Плакоглобин	-
АДПЖ	АР	14q-24q	неизвестный	-	-
АДПЖ	АР	6p24	Десмоплакин (DES)	Десмоплакин	-
Нахос болезнь	АР	17q21	Плакоглобин (JUP)	Плакоглобин	-
Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка					
ИНМЛЖ1	АД	18q12.1-q12.2	α-дистробревин (DTNA)	α-дистробревин	Мышечная дистрофия
ИНМЛЖ	Х-сцепленное	Xq28	G4.5	тафазин	Барт-синдром

Сокращения: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ИНМЛЖ – изолированная некомпактность миокарда левого желудочка, ВПУ – Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

а сам тест служит ключевым в диагностике заболевания. Характерно прогрессивное нарастание аритмических симптомов – от единичной мономорфной желудочковой экстрасистолы к бигимении, полиморфной экстрасистолы и полиморфной ЖТ.

В настоящее время идентифицировано два генетических типа, ответственных за более чем 50% случаев данного заболевания [14, 23]. Первый тип – с аутосомно-доминантным типом наследования, вызываемый мутацией в гене, расположенном на хромосоме 1 (1q42–q43), ответственном за рианодинорный рецептор. Второй тип – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором выявлены мутации в гене *CASQ2*, расположенном на 1 хромосоме (1p11–13.3), кодирующем кальсиквестрин (табл.3). Клинически оба типа не различаются, но при

аутосомно-рецессивном типе манифестация симптомов и случаи ВСС происходят в более раннем возрасте – до 7 лет, имеется склонность к синусовой брадикардии [15, 23].

В отсутствие лечения смертность очень высока и достигает 30-50% к возрасту 30 лет [17]. При этом, чем раньше клиническая манифестация заболевания, тем более высок риск ВСС. Бета-блокаторы (надолор, конкор, атенолол, пропранолол) являются обязательным компонентом медикаментозной терапии больных с полиморфной ЖТ, они существенно снижают риск ВСС. Эффективные дозы этих препаратов, как правило, в 2 раза выше таковых у больных с СУИQT. Наиболее эффективным препаратом является надолор (коргард), к сожалению, не зарегистрированный для применения в нашей стране.

Таблица 8

Критерии диагноза АДПЖ

I. Глобальная или региональная дисфункция и структурные изменения* БОЛЬШИЕ - Значительная дилатация и снижение фракции выброса ПЖ при отсутствии (или незначительном) вовлечения ЛЖ. - Локальные аневризмы ПЖ (акинетичные или дискинетичные области с диастолическим выбуханием). - Значительная сегментарная дилатация ПЖ. МАЛЫЕ - Умеренная дилатация ПЖ или снижение фракции выброса ПЖ при нормальном ЛЖ. - Умеренная сегментарная дилатация ПЖ. - Региональная дискинезия ПЖ.
II. Характеристика ткани стенок БОЛЬШОЙ - Фиброзно-жировое замещение миокарда по данным эндокардиальной биопсии.
III. Нарушения реполяризации МАЛЫЙ - Инверсия Т волны в правых прекардиальных отведениях (V2 и V3) (для лиц старше 12 лет; при отсутствии блокады правой ножки п. Гиса).
IV. Нарушения деполяризации/ проведения БОЛЬШОЙ - Эпсилон волны или расширение комплекса QRS (>110 мс) в правых прекардиальных отведениях (V1 – V3). МАЛЫЙ - Поздние потенциалы желудочков (сигнал-усредненная ЭКГ).
V. Аритмии МАЛЫЕ - Желудочковая тахикардия с ЭКГ морфологией блокады левой ножки п. Гиса (устойчивая и неустойчивая) (ЭКГ, мониторинг ЭКГ по Холтеру, нагрузочные пробы). - Частая желудочковая экстрасистолия (>1000/24 ч.) (мониторинг ЭКГ по Холтеру).
VI. Семейный анамнез БОЛЬШОЙ - Наследственный характер патологии, подтвержденный аутопсией или при операции. МАЛЫЕ - Семейный анамнез внезапной смерти в молодом возрасте (<35 лет) предположительно вследствие АДПЖ. - Семейный анамнез (клинический диагноз, основанный на представленных критериях)

Примечание: * определяются с помощью ЭхоКГ, ангиографии, магнитно-резонансной томографии или радионуклидной вентрикулографии. ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек. О наличии АДПЖ свидетельствуют выявление 2-х больших критериев, 1-го большого и 2-х малых критериев, или 4-х малых критериев.

Как правило, у таких больных эффективна только комбинированная антиаритмическая терапия, при этом к бета-блокатору добавляется еще один антиаритмический препарат с учетом его возможного воздействия на триггерные факторы, такие как суправентрикулярные аритмии. В качестве второго антиаритмического препарата у лиц молодого возраста эффективными могут быть мексилетин, пропафенон, амиодарон, верапамил или этацизин. Поддержи-

вающая доза антиаритмического препарата определяется индивидуально. При увеличении интервала QT более, чем на 25% от исходных значений препараты III класса отменяются. Все больные с полиморфными ЖТ как и пациенты с СУИQT должны находиться на мониторинге с контролем числа и выраженности индивидуальных факторов риска развития синкопе и ВСС. Комплексная терапия считается эффективной, если она позволяет избежать рецидивов ЖТ, понизить класс желудочковой аритмии, уменьшить число модифицируемых факторов риска синкопе и ВСС. С целью доказательства контроля за эффективностью антиаритмической терапии рекомендуется мониторить дневные и ночные параметры ЧСС (включая максимальные, минимальные и средние значения ЧСС), длительность пауз ритма, изменение циркадности аритмии под действием антиаритмических препаратов, другие нарушения ритма и проводимости. Проводится динамический контроль параметров центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ на синусовом ритме и в залпах аритмии. Развитие на фоне терапии синкопальных атак, наличие критической синусовой брадикардии, ограничивающей возможности последующей антиаритмической терапии, а также сохранение на фоне лечения высокой степени риска развития ВСС (желудочковые и предсердные аритмии, другие признаки электрической нестабильности миокарда) служат показаниями к имплантации ИКД. При выявлении триггерных факторов развития ЖТ подключаются режимы их контроля в имплантированных устройствах (режим антитахикардической стимуляции и др.). Имплантация ИКД не проводится больным с частыми эпизодами ЖТ или при развитии у больных с ЖТ частых эпизодов суправентрикулярной аритмии с высокой частотой ритма (более 200 в мин), так как в этом случае неизбежны частые срабатывания антиаритмического имплантированного устройства. Необходимо в этих случаях максимально использовать дополнительные ресурсы антиаритмической терапии, в последние годы доказана эффективность левосторонней симпатэктомии [35].

Синдром Бругада относится к первичным электрическим заболеваниям сердца с высоким риском ВСС. Синдром описан в 1992 г, наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется рецидивирующими синкопальными состояниями и ВСС, с изменениями на ЭКГ в виде блокады правой ножки пучка Гиса и элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1-V3). Клинические проявления обнаруживаются чаще у лиц мужского пола в возрасте 30-40 лет. Принято считать, что синдром ответствен за 4-12% всех случаев ВСС. Эпидемиологическими исследованиями в Японии показано, что частота встречаемости синдрома Бругада от 0,12 до 0,14% в общей популяции [10].



Рис. 6. ЭКГ ребенка 15 лет. Синдром Андерсена — полиморфная желудочковая тахикардия непрерывно-рецидивирующая. Определена мутация в гене KCNJ2 — nt1063delC (Leu355). На фоне синусового ритма регистрируется частая одиночная и парная полиморфная желудочковая экстрасистолия по типу бигемении.

ЭКГ — признаками синдрома Бругада являются: блокада правой ножки пучка Гиса с усиленной (акцентированной) волной J в виде наличия элевации сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V1-V3), часто с последующим отрицательным зубцом T; желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления; эпизоды полиморфной ЖТ, с переходом в ФЖ в части случаев. Выявление большинства признаков требует мониторингового контроля ЭКГ. При обнаружении элевации сегмента ST в правых грудных отведениях ЭКГ, безусловно, необходимо проводить дифференциальную диагностику с состояниями, вызывающими сходные электрокардиографические изменения (табл. 5) [14]. На основании характера изменений конечной части желудочкового комплекса синдром Бругада подразделяется на три ЭКГ — типа (табл. 6). Интервал QT при синдроме Бругада может быть как нормальным так и удлинённым [7]. Одним из методов уточнения диагностических ЭКГ критериев является перенос электрода V1 из третьего межреберья во второе, однако чувствительность этого метода не установлена. Также было предложено регистрировать ЭКГ после обильной еды, что позволяет подтвердить наличие синдрома в сомнительных случаях у половины пациентов.

Установление точного диагноза у пациентов с идиопатической фибрилляцией желудочков и предполагаемым синдромом Бругада возможно, в ряде случаев, только после проведения провокационных лекарственных тестов с внутривенным введением препаратов из группы блокаторов натриевых каналов (аймалин, дизопирамид, флекаинид, прокаинамид) [10]. Диагностическими критериями являются: появление

желудочковых тахикардий; уширение QRS комплекса более чем на 30 % от исходной величины; трансформация морфологии 2 и 3 ЭКГ — типов в морфологию 1 ЭКГ — типа; появление волны J амплитудой более 2 мм в отведениях V1 и/или V2 и/или V3 с наличием или отсутствием блокады правой ножки пучка Гиса. Такие ЭКГ-изменения в ответ на введение препарата служат основанием для постановки диагноза синдрома Бругада с отсутствием типичных критериев на исходной ЭКГ. В ходе теста возможно развитие угрожающих жизни желудочковых НРС, включая ФЖ, что требует немедленного прекращения введения препарата, проведения реанимационных мероприятий и начала инфузии изопроterenоло (1-3 мкг/мин) [4].

Синкопальные эпизоды или случай ВСС могут быть единственным клиническим проявлением синдрома Бругада. Холтеровское мониторирование ЭКГ у этих больных в ряде случаев выявляет неустойчивые эпизоды полиморфной ЖТ. Характерным является их возникновение в ночное время. Случаи ВСС чаще всего развиваются во время сна или в предутренние часы. Среди больных с синдромом Бругада возникновение пароксизмальных наджелудочковых тахикардий регистрируются чаще, чем в общей популяции. Прогностическая ценность положительного результата инвазивного ЭФИ составляет 37-50%, отрицательного — 46-97% [10].

В ходе проведения молекулярно-генетического анализа синдрома Бругада выявлено сцепление заболевания с геном SCN5A, кодирующим α — субъединицу натриевого канала (табл.3) [6]. В настоящее время идентифицировано более 100 различных мута-

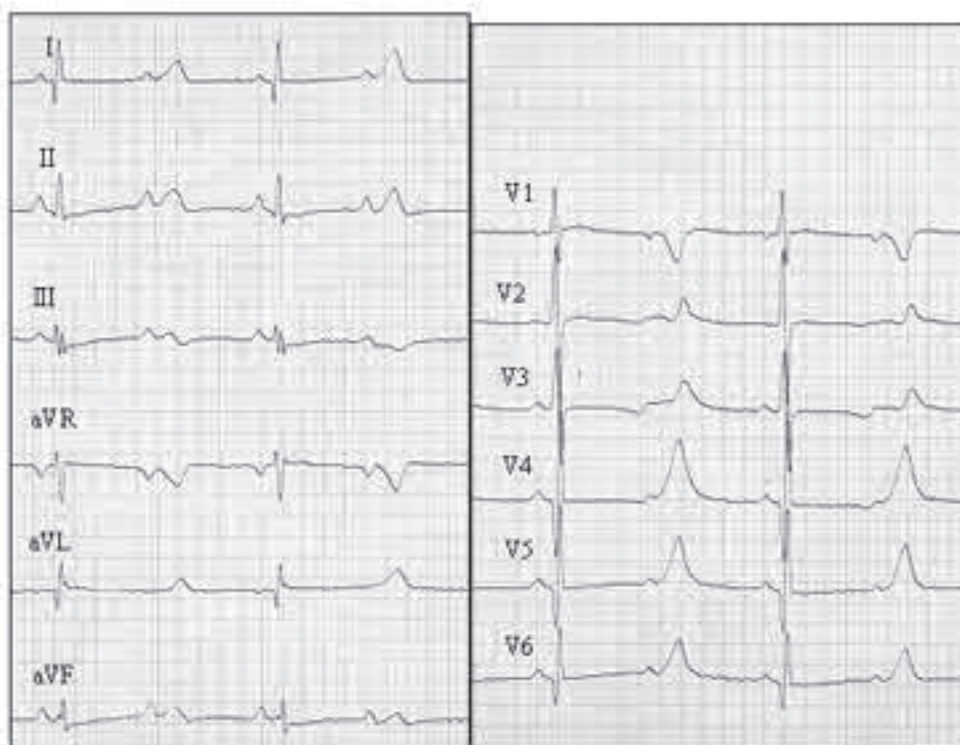


Рис. 7. ЭКГ ребенка 2 лет с синдромом Тимоти. Синусовый ритм с ЧСС 55 уд/мин, функциональная АВ блокада II степени, выраженное удлинение интервала QT – 620 мс, RR=1030 мс, QTc=614 мс.

ций, имеющих значение для развития синдрома, в данном гене. Помимо генетически детерминированного нарушения функции натриевых каналов, выявлены мутации в генах, модулирующих функцию натриевых каналов и кодирующих L-тип сердечных кальциевых каналов. Однако генетическая природа патологии у большинства пациентов с фенотипом синдрома Бругада все еще остается невыясненной.

G. Yan и C. Antzelevitch предложили обоснование изменений ЭКГ и развития желудочковых тахикардий при этом синдроме. В основу была положена клеточная теория региональной гетерогенности характеристик ПД, определяемая внутри стенок желудочков сердца, как между правым и левым желудочками, так и в толще миокарда между эпикардом, внутренними слоями миокарда и эндокардом [7, 15]. Наличие трех преобладающих типов клеток: эпикардиальных, М – клеток и эндокардиальных, является основой различий морфологии ПД в разных слоях и отделах сердца.

Существующие в настоящее время рекомендации по лечению включают назначение высоких доз хинидина. Изопротеренол также показан как эффективный препарат, способный подавить электрический шторм у больных с синдромом Бругада. Имплантация ИКД является единственным эффективным методом профилактики ВСС. У бессимптомных пациентов показаниями к имплантации являются: 1) индуцирование ФЖ при проведении ЭФИ в сочетании со спонтанным или зарегистрированным на пробе с блокато-

ром натриевых каналов 1 типом ЭКГ феномена Бругада; 2) индуцированный на пробе феномен 1 типа Бругада в сочетании с наличием в семье случаев ВСС у лиц молодого возраста. Лица, имеющие ЭКГ феномен Бругада (1 тип), индуцированный на пробах, в отсутствие симптомов и случаев ВСС в семье должны наблюдаться. Проведение ЭФИ и имплантация ИКД в этих случаях не показаны.

Некоторые локусы и мутации в гене SCN5A ответственны одновременно за несколько наследственных аритмогенных заболеваний: LQT3, синдром Бругада и Болезнь Ленегра [6, 22]. Обсуждается также, что феномен “внезапной необъяснимой смерти в ночное время” и синдром Бругада имеют в своей основе сходные генетические аномалии. Синдром ВСС в ночное время встречается у практически здоровых молодых мужчин и описан как заболевание в Юго-Восточной Азии, чаще в Таиланде, Японии и на Филиппинах. Его частота составляет 26-38 случаев на 100 000 населения в год, в Лаосе – 1 на 1 000 в год. В Таиланде давно известно заболевание – “смерть во время сна” [10].

Болезнь Ленегра (изолированное нарушение проводимости сердца) представляет собой первичное дегенеративное заболевание, затрагивающее преимущественно проводящую систему сердца с прогрессирующим нарушением проводимости сердца. Заболевание характеризуется снижением скорости проведения по системе Гиса – Пуркинье, что отражается на поверхностной ЭКГ удлинением интервала

PR и уширением комплекса QRS. Появление полной АВ блокады приводит к синкопальным состояниям и ВСС. Встречается семейная форма с аутосомно-доминантным типом наследования и манифестацией симптомов в детском возрасте.

Первое описание мутации в гене *SCN5A* было сделано в 1999 г. при исследовании большой французской семьи с прогрессирующей Болезнью Ленегре. Следствием данной мутации является снижение функции натриевого канала. У каждого члена этой семьи с возрастом происходило удлинение интервалов P, PR, QRS, что приводило к необходимости имплантации ЭКС [15, 35].

“Идиопатическая фибрилляция желудочков” диагностируется на основании выявления жизнеугрожающих желудочковых аритмий и исключения других заболеваний с риском ВС, имеющих четкие фенотипические признаки ЖТ. В нескольких семьях с “идиопатической фибрилляцией желудочков” выявлены мутации в гене, кодирующем Na канал *SCN5A*, приводящие к уменьшению количества функционирующих натриевых каналов со снижением их активности [23, 35].

Первичный синдром слабости синусового узла (СССУ), характеризующийся синусовой брадикардией и периодами ареста синусового узла, относится к первичным аритмогенным заболеваниям и является генетически гетерогенным. В 2003 г описана семейная форма заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене *SCN5A*, приводящая к снижению функции натриевого канала [1]. Наряду с этим, в двух случаях найдены мутации в гене *HCN4*, кодирующем α — субъединицу активируемого гиперполяризацией, АТФ — зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в синусовом узле, ответственного за пейсмекерный ток — I_f — ток Ди-Франческо. Это приводит к снижению пейсмекерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся с удлинением интервала QT и TdP. В качестве основной тактики лечения является имплантация ЭКС на основании принятых рекомендаций [15].

Семейная форма фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП) сопровождается ряд органических заболеваний сердца. На долю идиопатической изолированной формы приходится от 5 до 15 % случаев в популяции. Анализ данных, полученных при проведении Фрамингемского исследования, выявил, что наличие ФП у родителей повышает риск развития ФП у детей, определяя ее наследственную предрасположенность. Впервые семейная форма заболевания описана в 1943 г. С 1996 г. до настоящего времени Р. Brugada с коллегами описали 10 семей с аутосомно-доминантным типом наследования и выявили сцепление семейной формы ФП с локусом



Рис. 8. Фрагмент холтеровского мониторинга ребенка 10 лет с катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией. На фоне синусовой тахикардии регистрируются залпы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, одиночные и парные желудочковые экстрасистолы.

на хромосоме 10 (10q22), однако, ген, ответственный за заболевание еще не найден. Также описана семья из 34 человек, при проведении молекулярно-генетического исследования в которой, выявлено сцепление с локусом на 6 хромосоме. При исследовании одной семьи в Китае с изолированной формой ФП найдена мутация в гене *KCNQ1* (*KvLQT1*), которая приводит к усилению функции медленного калиевого канала, вызывая укорочение продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода предсердия, характерных для ФП. Отмечено исходное удлинение интервала QT на ЭКГ у этих больных. Недавно появились работы с указанием на наличие мутаций в генах *KCNE2* и *HERG* в семьях с ФП. Специфического лечения для семейной формы не разработано. Подходы к терапии аналогичны таковым при приобретенной форме ФП [15, 35].

Наследственный синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

Классическим признаком синдрома ВПУ являются ЭКГ изменениями в виде предвозбуждения желудочков: укорочения интервала PR, уширения комплекса QRS более 100 мс и наличия дельта волны; а также предрасположенностью к наджелудочковым

НРС. Обсуждается наследственный характер синдрома. Молекулярно — генетический диагноз как при sporadической, так и при семейной форме с аутосомно-доминантным типом наследования синдрома ВПУ в настоящее время уточняется (табл. 7) [35]. Описана также редкая форма синдрома ВПУ с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой клинический фенотип характеризовался наличием предвозбуждения на ЭКГ, частыми пароксизмами НЖТ и ФП, прогрессирующим нарушением АВ проводимости в сочетании с гипертрофией миокарда.

Наследственные заболевания со структурной патологией сердца, сопровождающиеся злокачественными нарушениями ритма сердца.

Вторичные наследственные электрические заболевания и синдромы, к которым относится группа кардиомиопатий (гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная дисплазия правого желудочка, изолированная некомпактность миокарда левого желудочка) являются ведущей причиной ВСС после коронарной болезни сердца (табл.7) [19, 23].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее изученное заболевание данной группы, наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, характеризуется выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), фиброзом в сочетании с поражением мелких сосудов. В табл.7 объединены основные молекулярно-генетические варианты. Распространенность ГКМП составляет 1:500, ежегодная смертность достигает 2-3% у взрослых и более 6% у детей с данной патологией. Пенетрантность заболевания среди генотипированной популяции находится в пределах 55% в возрасте от 10 до 29 лет и 75 % у лиц старше 50 лет. Клиническая симптоматика наиболее часто развивается в пубертатном периоде. Сердцебиения и перебои в сердечной деятельности, обусловленные, как правило, нарушениями ритма, отмечают около 50% больных. Причинами синкопальных состояний, помимо проходящей артериальной гипотензии вследствие нарушения барорецепторного механизма, служат также тахи- и брадиаритмии. По данным суточного мониторинга ЭКГ аритмии выявляют у 75-90% больных [20]. Суправентрикулярные аритмии встречаются с частотой до 50% и нередко усугубляют нарушения гемодинамики. Наиболее неблагоприятные в прогностическом плане суправентрикулярные аритмии — мерцание и трепетание предсердий развиваются у больных с распространенной гипертрофией левого желудочка, субаортальной обструкцией и увеличением размеров левого предсердия. Суправентрикулярные тахикардии могут приводить к повышенному риску ВСС, создавая в ряде случаев реальную угрозу синкопе и фибрилляции желудочков. Желудочковые нарушения ритма еще более распространены у больных с ГКМП, при этом их частота

и комплексность нарастают по мере прогрессирования заболевания. Доказано прогностически неблагоприятное значение желудочковой тахикардии у больных с ГКМП. Для развития желудочковой аритмии имеют значение как степень обструкции, так и распространенность морфологических изменений в миокарде, приобретающих диффузный характер. Предполагается, что аритмогенным субстратом являются очаги дезорганизации кардиомиоцитов и фиброза, кроме того, характерная для этого заболевания дистрофия миокарда. Внезапная смерть является наиболее грозным осложнением и основной причиной смерти больных с ГКМП. Установлено, что ГКМП — одно из наиболее распространенных заболеваний сердца, выявляемых у внезапно умерших профессиональных спортсменов. На основании данных ЭхоКГ выделяют обструктивную, неструктурную и латентную формы ГКМП. Лечение ГКМП направлено на первичную и вторичную профилактику ВСС и компенсацию явлений недостаточности кровообращения. К основным факторам риска ВСС при ГКМП относятся: наличие в анамнезе как устойчивых, так и неустойчивых пароксизмов ЖТ или ФЖ; случаи ВСС в семье; синкопальные состояния; толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм; парадоксальная реакция артериального давления (АД) на физическую нагрузку (отсутствие подъема АД ≥ 25 мм рт ст при достижении максимума нагрузки). К возможным факторам риска ВСС также относят: пароксизмы фибрилляции предсердий; наличие ишемии миокарда, обструкции выходного отдела ЛЖ, а также спортивные нагрузки [19, 24, 35].

С целью уменьшения уровня обструкции и в качестве профилактической антиаритмической терапии применяются антагонисты кальция (верапамил), бета-адреноблокаторы и амиодарон. Хирургическое лечение ГКМП (чрезаортальная септальная миэктомия или транкатетерная септальная алкогольная абляция) применяются в тяжелых случаях при выраженной асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки (градиент в покое более 50 мм рт ст). Имплантация ИКД показана всем пациентам с ГКМП в качестве вторичной профилактики ВСС [1].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — хроническое заболевание, характеризующееся расширением камер сердца и значительным снижением глобальной систолической функции. Распространенность ДКМП в популяции оценивается как 1:2500. Наследственные формы имеют место в 40-60% случаях ДКМП (табл.7). Часто наблюдается сочетание ДКМП с нейромышечными заболеваниями (табл.7). К факторам, вовлеченным в патогенез ДКМП относятся: вирусная инфекция, действие токсинов, аутоиммунные и инфильтративные процессы. Первыми клиническими симптомами заболевания является слабость, чувство нехватки воздуха, снижение толерантности к физической нагрузке.

рантности к физическим нагрузкам. В патогенезе возникновения как наджелудочковых (ФП), так и желудочковых НРС при ДКМП ведущую роль играют фибротические изменения. В качестве профилактической антиаритмической терапии применяется амиодарон. Причинами смерти при ДКМП являются легочные и системные эмболии, брадиаритмии, электромеханическая диссоциация, и в 30% — ВСС. Последние годы наряду с комплексной медикаментозной терапией, направленной на компенсацию явлений недостаточности кровообращения и профилактику тромбоэмболических осложнений, развиваются интервенционные подходы к лечению. С целью ресинхронизирующей терапии применяются трехкамерные имплантируемые антиаритмические устройства, которые показали свою эффективность в плане компенсации механической диссинхронии при ДКМП. Показаниями к ресинхронизирующей терапии является наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, $QRS > 120$ мс. ИКД имплантируются с целью первичной профилактики ВСС при фракции выброса ЛЖ $< 30\%$ [19, 23, 35].

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия — генетически гетерогенное наследственное заболевание сердца, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно правого желудочка (ПЖ), клинически манифестирующее НРС в виде желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) и правожелудочковой тахикардии с высоким риском ВСС у лиц молодого возраста, а также спортсменов [35].

Аритмогенной дисплазией правого желудочка в 1977 г. G. Fontaine et al. назвал заболевание, выявившееся у группы пациентов, страдавших резистентной к медикаментозной терапии ЖТ без явной сердечно-сосудистой патологии. Позже была выявлена связь АДПЖ с необъяснимой ВСС в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни. На основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения АДПЖ была отнесена к кардиомиопатиям [19]. Наследственная этиология подтверждается в 30% случаев заболевания. Гены, ответственные за АДПЖ, не до конца идентифицированы. В табл.7 представлены молекулярно-генетические варианты АДПЖ, известные к настоящему времени, в зависимости от генетического дефекта. В большинстве случаев наследование осуществляется по ауто-сомно-доминантному типу [15, 23]. В семьях с ауто-сомно-рецессивным типом наследования АДПЖ сочетается с пальмаплантарной кератодермией и другими изменениями со стороны соединительной ткани в виде “шерстяных волос”. Данная форма заболевания носит название — болезнь Naxos. Она была описана среди лиц, проживающих на греческом острове Naxos. Молекулярно-генетический анализ показал

дефект в гене, ответственном за плакоглобин в одной семье и за десмоглобин в трех семьях (табл.7). По клинической картине выделяют 4 типичные формы АДПЖ [35]:

- скрытая форма, при которой ВСС вследствие ФЖ является первым проявлением заболевания;
- аритмическая форма, характеризующаяся наличием документированных желудочковых тахикардий (ЖЭС и ЖТ) с конфигурацией комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса;
- с симптомами средней степени тяжести, такими как приступы сердцебиения, боль в области сердца;
- проявляющаяся сердечной недостаточностью, преимущественно правожелудочковой, с наличием или отсутствием НРС.

Наиболее частыми проявлениями АДПЖ являются желудочковые аритмии с ЭКГ-морфологией по типу блокады левой ножки пучка Гиса; на ЭКГ имеются изменения деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, выявляемые в правых прекардиальных отведениях; нарушения глобальной и/или локальной сократимости правого желудочка и изменения структуры его миокарда по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Диагностические критерии АДПЖ представлены в табл. 8 [35].

Как и другие сходные наследственные аритмогенные заболевания, АДПЖ генетически гетерогенна. Мутация в гене *RyR2* обнаружена также и при другой вышеописанной патологии — катехоламин-зависимой желудочковой тахикардии [15]. Не исключено, что катехоламин-зависимая желудочковая тахикардия и ауто-сомно-рецессивная форма АДПЖ — аллельное или одно и то же заболевание.

Лечение АДПЖ складывается из симптоматической терапии сердечной недостаточности, предотвращения тромбоэмболических осложнений и ВСС, а также катетерной абляции аритмогенной зоны в правом желудочке [35].

Изолированная некомпактность миокарда левого желудочка — это редкое заболевание сердца, наследственный генез которого уточняется. В настоящее время ее относят к кардиомиопатиям и определяют как “неклассифицированная кардиомиопатия” [19]. В основе патологии лежат нарушения эндомиокардиального эмбриогенеза, приводящие к развитию трабекулярности сердца с глубокими межтрабекулярными пространствами. Клиническая симптоматика варьирует от бессимптомного течения до развития тяжелой степени сердечной недостаточности. Частой манифестацией являются желудочковые аритмии, тромбоэмболии и как следствие ВСС [14, 33].

По данным M.Ritter с соавторами на основании результатов ЭхоКГ ИНМЛЖ встречается в 0.05% случаев в популяции. Встречаются как спорадические, так и семейные формы, которые выявляются в 40-50%

случаев детской популяции и в 18% — среди взрослых. Показано, что прогноз при манифестации синдрома в раннем детском возрасте значительно хуже. В 42% случаев дети не доживали до 5-летнего возраста. По результатам некоторых исследований был сделан вывод, что изолированная некомпактность миокарда левого желудочка у взрослых пациентов является в большинстве случаев заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 7) [14]. Обнаружены мутации в гене G4.5 в локусе Xq28, ответственном за структурный белок тафазин. Молекулярно-генетический анализ проводился преимущественно у пациентов детского возраста. У взрослых больных выявляются сходные аномалии развития левого желудочка, но вклад генетических факторов, в том числе мутаций в гене G4.5 не до конца изучен. Мутации в гене *Lamin A/C*, кодирующем структурный белок мембраны кардиомиоцитов и гене *Cypher/ZASP*, кодирующем протеин, являющийся компонентом Z-полоски как в скелетных, так и в сердечных миоцитах, были найдены в семейных случаях ИНМЛЖ, также как и при семейных формах ДКМП [33].

Четких ЭКГ критериев синдрома не описано. Встречаются ЭКГ — особенности, в том числе вольтажные критерии гипертрофии миокарда ЛЖ и критерии предвозбуждения. Основой диагностики является эхокардиография (ЭхоКГ). В зависимости от ЭхоКГ изменений по степени вовлечения отделов сердца в патологический процесс выделяется несколько форм ИНМЛЖ. Диагностические критерии ИНМЛЖ разработаны R. Jenni с соавторами в 2001 г., к ним относятся: отсутствие других нарушений структуры сердца; 2-х слойная структура стенки ЛЖ с тонким компактным эпикардальным и более толстым эндокардиальным слоем в виде трабекулярной сети с глубокими межтрабекулярными пространствами. Максимальное соотношение некомпактного слоя к компактному в систолу >2 ; преимущественная локализация патологии в средних сегментах боковой стенки, в области верхушки и средних сегментах нижней стенки ЛЖ; межтрабекулярные пространства сообщаются с полостью ЛЖ на основании результатов цветного доплеровского картирования [14, 33].

Лечение ИНМЛЖ является симптоматическим, включающем профилактику тромбоэмболических осложнений, комплексную терапию сердечной недо-

статочности, а также профилактику ВСС. Методом выбора считается имплантация ИКД. Описаны случаи успешной трансплантации сердца при развитии тяжелой сердечной недостаточности у больных ИНМЛЖ.

С целью первичной профилактики ВСС всем пациентам с кардиомиопатиями запрещено занятие соревновательными видами спорта [35].

Заключение

Таким образом, генетически детерминированные НРС ответственны за большую часть случаев ВСС у лиц как в отсутствие, так при наличии структурной патологии сердца. Данные заболевания и синдромы, как правило, манифестируют в молодом возрасте (за исключением синдрома Бругада) и имеют определенные фенотипические и генотипические черты. Основой своевременной диагностики этих состояний является ЭКГ-скрининг, который оптимально должен быть выполнен в возрасте до 3-х лет (выявление патологических ЭКГ-феноменов) и ЭхоКГ. Кроме того, большое диагностическое значение имеет обследование семей из групп риска и углубленное обследование больных с повторными синкопе. Рекомендуются обязательное обследование всех прямых родственников I-II степени родства пробандов с первичными электрическими заболеваниями сердца и проведение стресс-тестов при наличии в анамнезе у пациента ассоциированных с физической нагрузкой жалоб — головокружений, синкопе или сердцебиений.

Частота встречаемости многих из этих заболеваний сердца в настоящее время уже установлена, что должно служить ориентиром для полноты их выявления в популяции на уровне первичного звена. Пол и возраст нередко оказывают модулирующий эффект на клиническую манифестацию и вероятность ВСС этих больных. Высокий суммарный уровень риска ВСС у больных с генетически детерминированными НРС на фоне терапии является показанием к имплантации ИКД. Акцент антиаритмической и интервенционной терапии также должен быть сделан на контроль триггеров. Оптимальная стратегия профилактики ВСС у больных с генетически детерминированными НРС — это определение базового риска (модифицируемые и немодифицируемые факторы и маркеры риска) и последующий мониторинг больных в соответствии с индивидуальным профилем риска.

Литература

1. Габрусенко С. А. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией / С. А. Габрусенко, Ю. В. Сафрыгина, В. Г. Наумов и др. Лечащий врач. 2004; № 2: 32-37.
2. Школьников М. А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти. Доктор.ру. 2008; 3: 25-32.
3. Школьников М. А. Прогнозирование риска развития жизнеугрожающих состояний и внезапной смерти при нарушениях сердечного ритма у детей, принципы профилактики. Автореферат докт. дисс. М.-1993.-106с.
4. Школьников М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва, Нефтяник, 1999.
5. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Pentti M. Rautaharju, MD, PhD; Borys Surawicz, MD, FAHA, FACC; Leonard S. Gettes, MD, FAHA, FACC. J.Am.Coll.Cardiol. published online Feb 19, 2009.

6. Ankerman M. Cardiac causes of sudden unexpected death in children and their relationship to seizures and syncope: genetic testing for cardiac electropathies. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2005; 12:52-58.
7. Antzelevitch C., Burashnikov A., Di Diego J. Mechanisms of cardiac arrhythmia. 2008. pp 65-133.
8. Antzelevitch C., Pollevick G., Cordeiro J., et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007; 115:442-449.
9. Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C., et al. Mutation in KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation.* 2004; 109:2394-2397.
10. Chen P., Priori S. The Brugada Syndrome. *JACC.* 2008; 51(12): 1176-1180.
11. Crotti L., Celano G., Dagradi F., et al. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Diseases* 2008, 3:18.
12. Denjoy I., Lupoglazoff J., Guicheney P., et al. Arrhythmic sudden death in children. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2008; 101:121-125.
13. Donaldson M. R., Yoon G., Fu Y. H. et al. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med.* 2004; 36 (Suppl 1): 92-7.
14. Engberding R., Stollberger C., Ong P. et al. Isolated Non-Compaction Cardiomyopathy *Dtsch Arztebl Int.* 2010 March; 107(12): 206-213.
15. Gussak I., Antzelevitch C. Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention. Springer. 2008. pp.461-654, 705-719.
16. Keating M., Atkinson D., Dunn C., et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science.* 1991 May 3; 252(5006):704-706.
17. Leenhard A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow up of 21 patients. *Circulation.* 1995; 91: 1512-1519.
18. Marks M. L., Trippel D. L., Keating M. T. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females. *Am J Cardiol.* 1995; 76:744-745.
19. Maron B. J., Towbin J. A., Thiene G., et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 8722; 2006; 113: 1807-1816.
20. McKenna W. J., Behr E. R. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart.* 2002; 87:169-176.
21. Moss A. J. Liu J. E. Gottlieb S. et al. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patient with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1524-1529.
22. Patel Ch., Antzelevitch Ch. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacology and Therapeutics*, 2008; 3(118): 138-151.
23. Priori S. G., Antzelevitch C.: Inherited arrhythmogenic diseases. In *Sudden Cardiac Death* / Ed. by Silvia G. Priori, Douglas P. Zipes. 2006.
24. Priori S., Pandit S., Rivolta I., et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 2005; 96: 800-807.
25. Sansone V., Tawil R. Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome. *Neurotherapeutics.* 2007; 4(2):233-237.
26. Sauer A., Moss A., McNitt S., et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol*, 49: 329-337, 2007.
27. Schimpf R., Wolpert Ch., Gaita F. et al. Short QT syndrome. *Cardiovascular research.* 2005; 67: 357-364.
28. Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993; 88: 782-784.
29. Schwartz P. J., Spazzolini C., Crotti L., et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. Natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation* 2006; 113:783-790.
30. Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H., et al. Long QT syndrome patients with mutations on the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockage and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation.* 1995; 92: 3381-6.
31. Schwartz P.J., Priori S.G., Cerrone M., et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004, 109: 1826-1833.
32. Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M., et al. Ca (V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell.* 2004; 119:19-31.
33. Weisz S.H., Limongelli G., Pacileo G. et al. Left ventricular non compaction in children. *Congenit Heart Dis.* 2010; 5(5):284-297.
34. Zareba W., Moss A.J., Schwartz P.J. et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 960-5.
35. Zipes D.P., Jalife J. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Elsevier. Fifth edition. 2009. Ventricular arrhythmias: mechanisms, features, and, management. pp 675-699, 723-779.

Abstract

Genetic factors play an important role in pathogenesis of many diseases. It has been shown that potential-dependent Na, K, and Ca channels have common characteristics in their molecular structure, which should be taken into account when assessing physiological functioning of these channels. Hereditary diseases due to channel pathology are called channelopathies, or primary electrical heart disorders (long QT interval syndrome, short QT interval syndrome, Brugada syndrome, catecholamine-dependent ventricular tachycardia, idiopathic ventricular fibrillation, Lenegre disease, hereditary Wolf-Parkinson-White syndrome, hereditary atrial fibrillation). The second leading cause of sudden cardiac death (SCD), after coronary heart disease, is secondary hereditary electrical disorders (hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, right ventricular arrhythmogenic dysplasia, isolated left ventricular non-compaction). Genetically determined cardiac arrhythmias (CA), with or without structural heart pathology, manifest in young age (with an exception of Brugada syndrome) and have specific phenotypic and genotypic characteristics. Timely diagnostics of these diseases should be based on ECG screening (ideally performed before 3 years of age) and EchoCG. In addition, examination of families with high SCD risk has an important diagnostic value. High total SCD risk in treated patients with genetically determined CA is an indication for cardioverter-defibrillator implantation. Optimal strategy of SCD prevention in patients with genetically determined CA includes baseline risk assessment and ongoing monitoring, according to the individual risk profile. This review describes clinical and molecular features of genetically determined CA, SCD risk criteria, and modern views on diagnostics and treatment of these patients.

Key words: Cardiac arrhythmias, genetic etiology, risk criteria, clinical manifestation, diagnostics, treatment.

Поступила 20/11 – 2010

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: (495) 483-21-01; факс: (495) 483-21-01; e-mail: arcentr@mail.ru

[Школьникова М.А. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, руководитель центра, Президент Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России», главный детский кардиолог Москвы, Харлап М.С. — к.м.н., врач-кардиолог рентген-операционного кабинета на базе Отдела клинической электрофизиологии и рентген-хирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института, врач функциональной диагностики Отделения функциональной диагностики центра, Ильдарова Р.А. — врач-кардиолог консультативного отделения со стационаром дневного пребывания].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ЛАБИЛЬНОЙ И СТАБИЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Евсиков Е.М.¹, Теплова Н.В.^{1*}, Байкова О.А.¹, Ошиноква А.А.²

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав.-проф. В.А.Люсов); городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова², Москва

Резюме

С целью уточнения различий в характере почечных, вазоренальных, сосудистых и эндокринных заболеваний и дисфункций у больных гипертонической болезнью в группах с лабильной (пограничная и I степени тяжести) и стабильной артериальной гипертензией (ЛГ и СГ): 2, 3 степени тяжести и злокачественного течения (по классификации ЕОГ/ЕОК, 2007), у 1846 больных (837 муж. и 1009 жен. от 16 до 72 лет), разделенных на 5 возрастных групп (16-29; 30-39; 40-49; 50-59 и 60-72 года) и внутри этих групп на 2 подгруппы — с ЛГ и СГ, было проведено комплексное клиничко-биохимическое, инструментальное и гормональное исследование на 3-5 сутки после госпитализации и через 3-4 недели лечения в стационаре.

Установлено, что в патогенезе ЛГ и СГ прослеживаются выраженные отличия, заключающиеся в том, что у больных с устойчивым, стабильным течением АГ значительно чаще выявляются вазоренальные формы патологии (часть из них диагностируется только при этой форме гипертензии) с увеличением активности ренина, с более выраженной микроальбуминурией (маркером поражения почечных клубочков), с более частыми признаками уменьшения объема действующей паренхимы почек, нарушения почечного азото- и электролитовыведения, с более высокой частотой наследственной отягощенностью по АГ, как по женской, так и по мужской линии, со значительно более выраженными признаками гипертрофии левого желудочка сердца и ремоделирования артериальных сосудов в нескольких сосудистых бассейнах, с более частыми проявлениями метаболического синдрома — такими как сахарный диабет различной тяжести и избыток массы тела, с более частым развитием гипертензивных кризов, более высоким уровнем плазменной концентрации гонадотропинов ЛГ, ФСГ и пролактина у женщин.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, лабильное, стабильное течение, нефрогенные, вазоренальные, эндокринные причины и дисфункции.

В целях более детальной оценки характера течения артериальной гипертензии (АГ) и степени ее чувствительности к гипотензивной терапии, в начале 50-х годов XX века зарубежными и отечественными кардиологами было обосновано и введено в клиническую практику и научные исследования понятие лабильной (транзиторной ЛГ) и стабильной гипертензии (СГ), (В.Ф.Зеленин, Г.Ф.Ланг, А.Л.Мясников, 1945-1951). Этими терминами исследователи обозначали устойчивость гипертензии к проводимой немедикаментозной и лекарственной гипотензивной терапии. Использование данной терминологии облегчает оценку эффективности гипотензивного лечения при достижении целевых значений АД, помогает характеризовать переход заболевания из одной стадии в другую.

Адаптируя понятие лабильности и стабильности течения АГ к структуре современных отечественных, европейских и северо-американских международных и национальных классификаций, можно констатировать, что лабильной АГ в этих классификациях, примерно, соответствуют — пограничная гипертензия (ПГ) и АГ I степени (мягкая), а стабильной — АГ II

степени (умеренная), III (тяжелая) и злокачественная АГ (классификации АГ ВОЗ/МОАГ, 2003; ЕОАГ/ЕОК, 2003; ВОЗ, 2003; ВНОК, 2004; ОНК, 7, 2003; ЕОГ/ЕОК, 2007). Авторы большинства перечисленных классификаций (кроме ВНОК, 2004) не используют в них принцип выделения стадий АГ, не характеризуют возможность перехода заболевания от лабильного к стабильному, а затем — к осложненному течению.

В современных международных классификациях последнего десятилетия эксперты при оценке стабильности АГ, в основном, базируются на данных о выраженности процессов ремоделирования структур ССС и наличии сосудистых осложнений, в меньшей степени ориентируясь на характер течения АГ и ее устойчивость к гипотензивной терапии (Basis facts, WHO, 2000).

Благодаря исследованиям последнего периода, традиционные представления о критериях стабильности первичной АГ и последовательности развивающихся сердечно-сосудистых осложнений, могут измениться. Так, в некоторых пилотных исследованиях, проведенных у молодых мужчин призывного

возраста с первичной АГ (гипертонической болезнью), показатели частоты врожденных аномалий, вазоренальных и бактериальных поражений почек, выраженность и характер микропротеинурии и гиперурикемии, частота выявляемой гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) сердца, тип наследственной отягощенности по АГ значительно различались в группах ЛГ и СГ [1, 2]. Авторами высказано предположение об этиологической и патогенетической неоднородности этих форм АГ и возможности их прогрессирования по различным механизмам и сценариям. Других, сходных по направленности, исследований с изучением возможных различий в патогенетических механизмах развития и прогрессирования ЛГ и СГ у больных с первичной АГ в доступной литературе мы не нашли.

В работе нами была поставлена цель — сопоставить данные о характере и частоте почечных, вазоренальных, сосудистых и эндокринных заболеваний и дисфункций у больных с лабильным и стабильным течением гипертензии. Для этого были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить характер и частоту поражений почек и нарушения их функций по результатам инструментальной и лабораторной диагностики в выделенных группах больных.
2. Исследовать частоту эндокринной патологии и характер гормональных нарушений у больных с лабильным и стабильным течением гипертензии.
3. Определить основные изменения параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики в группах больных с различным характером течения АГ.

Материал и методы

Нами было проведено исследование историй болезней 1846 больных, в том числе 837 мужчин и 1009 женщин в возрасте от 16 до 72 лет, поступивших в терапевтические и кардиологические отделения 15 ГКБ г. Москвы за последние 18 лет. Из всей совокупности мы выделили 5 групп больных различного возраста. Дополнительно каждую группу разбили на 2 подгруппы: с лабильной (пограничная АГ и 1 степени тяжести — ЛГ) и стабильной АГ (гипертензия 2 и 3 степени тяжести — СГ). В первую группу включили 138 больных в возрасте от 16 до 29 лет, в среднем — $24,7 \pm 0,8$ года, в том числе 66 мужчин и 72 женщины. Вторую группу составили из 326 больных, в том числе 182 мужчины и 144 женщины в возрасте от 30 до 39 лет, в среднем — $36,2 \pm 0,7$ года. Третью группу сформировали из 495 больных в возрасте от 40 до 49 лет, в среднем — $46,1 \pm 0,9$, в том числе 233 мужчины и 262 женщины. В четвертую группу включили 574 больных в возрасте от 50 до 59 лет, в среднем — $56,3 \pm 1,1$, в том числе 207 мужчин и 367 женщин; в 5-ю группу — 373 больных в возрасте от 60 до 72 лет,

в среднем — $67,5 \pm 1,1$, том числе 149 мужчин и 224 женщины. Тяжесть АГ у больных оценивали по классификации ЕОГ/ЕОК, 2007 [3]. В первой группе было 23 больных с пограничной АГ, 44 человека с АГ 1 степени тяжести (ст.) и 71 — с АГ 2 степени тяжести; во второй — с ЛГ — 85; с АГ 1 ст. — 142; 2 ст. — 49 и 3 ст. — 50, в третьей — 62; 103; 175 и 155, в четвертой — 49; 213; 211 и 101, в пятой — 30; 151; 130 и 62 соответственно. Со злокачественной АГ было 89 больных, в том числе во 2-й группе — 35, в 3-й — 10, в 4-й — 24, в 5-й — 20. Длительность заболевания составляла в первой группе от 2 до 18 лет, в среднем — $5,3 \pm 0,4$ года, во 2-й, при ЛГ, от 0 до 21 года, в среднем — $5,6 \pm 0,6$, при СГ — от 0 до 18, в среднем — $9,9 \pm 0,8$; в 3-й — при ЛГ — от 0,5 до 23 лет, в среднем — $9,0 \pm 2,3$, при СГ — от 1 до 30 лет, в среднем $13,9 \pm 1,1$; в 4-й — при ЛГ — от 1 до 32 лет, в среднем — $10,4 \pm 0,9$; при СГ — от 1 до 30 лет, в среднем — $13,2 \pm 1,6$; в 5-й группе — при ЛАГ — от 1 до 30 лет, в среднем — $12,1 \pm 1,3$, при СГ — от 3 до 30 лет, в среднем — $16,6 \pm 1,3$ года.

Критерии исключения: не включали в исследование больных с ранее диагностированными вазоренальными, почечными и эндокринными причинами хронической АГ, с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и азотемией, с креатинином плазмы более 170 мкмоль/л, с анемией и уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, с циррозом печени, с декомпенсированной сердечной недостаточностью выше II степени по NYHA, со злокачественными новообразованиями, с дыхательной недостаточностью тяжелее I степени, с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

В первой группе больных нормализовать АД без гипотензивных препаратов, только с помощью седативной и диетотерапии, удалось у 32 больных. Монотерапию получали 97 больных, лечение двумя гипотензивными препаратами — 9 человек. Диуретики включали в комплексную гипотензивную терапию у 16 больных. Во 2-й группе эти показатели составляли 121; 47 и 56 соответственно, а терапию тремя и более препаратами получали 102 больных, лечение диуретиками — 86 больных. В 3-й группе эти показатели составили: 66, 99, 99, 231 и 132; в 4-й — 86, 124, 153, 211 и 162; в 5-й — 23, 105, 93, 152 и 112, соответственно. Основными группами используемых препаратов были: ингибиторы АПФ (эналаприл, престариум, лизиноприл, рениприл), антагонисты кальция (коринфар, кордафлекс, амлодипин, стамло), бета-адреноблокаторы (анаприлин, метопролол, бисопролол, конкор), препараты центрального антиадренергического действия (гемитон, метилдопа, эстулик, моксонидин, физиотенз).

Всем больным проводили клинко-биохимическую и инструментальную диагностику симптоматических АГ по двухэтапной схеме, разработанной в ВКНЦ АМН СССР (Г.Г.Арабидзе, 1978).

Таблица 1
Степень превышения уровней и частоты показателей
в группах различного возраста у больных СГ по
сравнению с больными ЛГ

Признак	Суммарная степень различия в пяти группах	Достоверность различия (p)
Креатинин плазмы выше 115 мкмоль/л, частота	211%	<0,05
Гипертрофия ЛЖ сердца (ЭхоКГ), частота	154,8%	<0,01
Альбумин в моче, концентрация	144,3%	<0,01
Активность ренина в плазме, уровень	127,7%	<0,05
Расширение сердца влево (рентгенография), частота	124,7%	<0,01
Наследственная отягощенность по АГ (отец, мать), частота	81,4%	<0,05
Соотношение АМФ/ГМФ в моче, концентрация	81,2%	<0,05
ЛГ плазмы, женщины, концентрация	79,1%	<0,01
Кризовое течение АГ, частота	71,8%	<0,01
Изменение реполяризации миокарда (ЭКГ), частота	70,2%	<0,05
Гипертрофия и перегрузка ЛЖ (ЭКГ), частота	68,2%	<0,01
Глюкоза плазмы выше 6,7 ммоль/л, частота	66,1%	<0,01
ЭКГ-признаки ишемии миокарда, частота	65,9%	<0,05
ФСГ плазмы, женщины, концентрация	64,8%	<0,01
Сужение артерий глазного дна и неизменные вены, частота	59,2%	<0,05
Общее периферическое сопротивление кровотоку (РКГ), уровень	54,5%	<0,01
ПРЛ в плазме, женщины, концентрация	48,3%	<0,05
Мочевина плазмы выше 8,5 ммоль/л, концентрация	45,5%	<0,01
СД средней тяжести и тяжелый, частота	42,4%	<0,01
ПТГ в плазме, уровень	41,3%	<0,05
Высокорениновые формы, частота	38,3%	<0,05
Диффузное снижение, накопления РФП в почках, частота	34,1%	<0,05
Нефропатия беременных, частота	33,6%	<0,05
Креатинин плазмы, концентрация	31,2%	<0,01
Неравномерный калибр артерий глазного дна, частота	30,3%	<0,05
Хронические воспалительные поражения кожи, частота	30%	<0,05
Неравномерность распределения РФП (сцинтиграфия почек), частота	26,5%	<0,03
Уменьшение действующей паренхимы почек (почки), (сцинтиграфия), частота	26,7%	<0,03
Сахарный диабет легкого течения, частота	26%	<0,03
Атеросклероз аорты (рентген), частота	21%	<0,03
Индекс массы тела, величина	7,1%	<0,03
Добавочные почечные артерии (ангиография), частота	7%	<0,03
Фибромаскулярная дисплазия почечных артерий (ангиография), частота	4%	<0,03
Стеноз почечных артерий (ангио.), частота	3%	<0,03

Анализировали наличие таких факторов риска АГ, как метаболический синдром, ожирение, врожденные и приобретенные заболевания почек, патология эндокринных органов. Наличие и выраженность ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ). Использовали классификацию ожирения ВОЗ (1995 г.). Ожирением считали значения ИМТ выше 25 кг/м².

Показатели частоты ожирения у больных ЛГ были самыми низкими во 2-й группе — 53,1% и самыми высокими — в 5-й — 72,2%. Индекс массы тела увеличивался по мере повышения средних значений возраста больных в группах. Он был самым низким в 1-й группе — в среднем, 27,4±0,9 кг/м² и выше на 8,1; 8,1; 14,1 и 18,9% в группах 2-5 соответственно. При СГ средние значения ИМТ были минимальными в 1-й группе, самых молодых больных и выше — на 9,4; 17,9; 13,3 и 20% — в группах 2-5.

Уровень АД определяли звуковым методом с помощью ртутного сфигмоманометра, в положении больного лежа или сидя, повторяли измерение после интервала в 2-5 мин. Кратность измерения составляла не менее 3-5 раз за сутки, а в протоколе исследования учитывали все полученные значения АД. Параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии, которую выполняли на аппарате “Acuson — 128XP” фирмы “Acuson Corporation” (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систolicескую функцию левого желудочка оценивали в В-режиме по методу Simpson (1991). Высчитывали такие показатели насосной функции, как ударный объем левого желудочка (УО) в мл, который относили на квадратный метр поверхности тела — показатель сердечного индекса (СИ) в мл/м². Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка в см, толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) по методике, приведенной в “Руководстве по кардиологическим расчетам Системы Компьютерной Сонографии Акусон 128XP” (1996).

Определяли базальную концентрацию в плазме крови гормонов и биологически активных веществ продуцируемых: поджелудочной железой — инсулина, С-пептида, гастрина; щитовидной железой — тироксина, трийодтиронина, тироксинсвязывающего глобулина, кальцитонина, парашитовидными железами — паратгормона, надпочечниками — кортизола, альдостерона; гипофизом — АКТГ, тиреотропина, соматотропина, ЛГ, ФСГ, пролактина; у женщин определяли также уровень половых гормонов и гонадотропинов в различные фазы цикла (лютеиновую и фолликулиновую): эстрадиола, тестостерона, прогестерона; в суточной моче исследовали концентрацию ЛГ, ФСГ и циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ радиоиммунологическим методом.

Комплексное исследование функции и структуры органов мочевыводящей системы (МВС) включало исследование мочи и мочевого осадка, анализы по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, микроальбуминурии в моче, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование почек и органов МВС, цветную доплерографию сосудов почек, динамическую скintiграфию почек (ДСП), статическую скintiграфию почек, экскреторную урографию, а по показаниям — рентгеноконтрастную ангиографию сосудов почек.

Обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ “Excel” и “Statgraphics”, версия 2.6. Для непрерывных переменных использовали “t-критерий” Стьюдента, для частотных параметров — критерий хи-квадрат или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью “U-критерия” Манна-Уитни. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$. Методом рангов оценивали достоверность отличий по показателям в 5-ти парах выделенных групп. При этом достоверными считали однонаправленное различие показателей во всех 5-ти возрастных группах больных: больше, чем на 30% — $p < 0,01$, меньше чем на 30% — $p < 0,03$, при однонаправленном отличии показателей только в 4-х группах, но больше, чем на 30% — $p < 0,05$.

Результаты

Группы больных ЛГ отличали достоверно более высокие показатели таких заболеваний почек, как пиелонефрит, гидронефроз почек (табл. 1, 2). Напротив, при СГ доминировали вазоренальные формы, в том числе фибро-маскулярная дисплазия (ФМД), стенозы почечных артерий, аномалии развития артерий и добавочные почечные артерии. Семь разновидностей вазоренальной патологии отмечались только у больных СГ.

У больных в группах СГ мы выявили более разнообразные и многочисленные формы патологии почечных артерий, чем при ЛГ: добавочные артерии — с частотой от 0 до 8,5%, стеноз добавочной артерии — от 0 до 1,5%, извитость добавочной артерии — от 0 до 1,5%, стеноз одной почечной артерии — от 0 до 2,4%, фибромаскулярная дисплазия — от 0 до 6,4%, стеноз двух почечных артерий — от 0 до 1,2%, вазоуретральный конфликт — от 0 до 1,2%, аорто-мезентериальный “пинцет” — от 0 до 1,5%, ангиосклероз полюса одной почки — от 0 до 3,1%, замедление венозного оттока от почки — от 0 до 1,5%, дефект кровотока в корковом слое одной из почек — от 0 до 1,5%, компрессия почечной арте-

рии — от 0 до 1,3%. Признаки такой патологии наиболее часто выявлялись в 1-3 группах больных (в 8,5-14,9% исследований), реже всего — у больных 4 группы (в 4,0%). Патология почечных артерий и абдоминальной аорты была выявлена у 8,1% (в 26 из 322 исследований) больных СГ, то есть в 4 раза чаще, чем в группах больных ЛГ (различие достоверное — $p < 0,01$).

Изменения почечных артерий отмечались в группах больных ЛГ с различной частотой, в том числе добавочных почечных артерий: с частотой от 0 до 2,9%, стеноз добавочной почечной артерии — от 0 до 1,4%, стеноз основной почечной артерии — от 0 до 1,4%, вазоуретральный конфликт — от 0 до 1,4%. Наиболее часто признаки патологии почечных сосудов диагностировались в первых двух группах и совсем не выявлялись в более старших — 4 и 5. Признаки патологии почечных сосудов у больных с ЛГ были выявлены методами рентгеноконтрастной ангиографии и доплерографии в 2% (6 случаев из 299 исследований).

Больных ЛГ и СГ отличали существенные различия в экскреции микропротеинов. У больных ЛГ превалировала канальцевая протеинурия, оцениваемая по уровню бета-2-микроглобулина, а у больных СГ — микроальбуминурия — маркер клубочковой протеинурии. Суммарное отличие по средним значениям экскреции бета-2-микроглобулина в 5 группах больных ЛГ от групп больных СГ составило 145% ($p < 0,01$), различия в группах — от 27 до 44,2%. Степень различия показателя практически не менялась с возрастом. Средний уровень потери альбумина с мочой был выше в группах больных СГ на 144%, различие четко уменьшалось с возрастом, составляя от 80,2 (в 1-й) до 2,2% (в 5-й) — самой старшей возрастной группе ($p < 0,01$).

Все показатели, отражающие нарушения почечного азотовыведения, были достоверно выше в группах больных СГ, в том числе частота случаев патологического увеличения концентрации креатинина в плазме крови — на 211% ($p < 0,05$), уровень мочевины — на 45,5% ($p < 0,01$) и креатинина в плазме — на 31,2% ($p < 0,01$), а средний уровень канальцевой реабсорбции воды — ниже на 1,5% ($p < 0,03$). Уровни мочевой экскреции таких электролитов, как хлор, натрий и калий, напротив, были достоверно ниже у больных СГ — на 120, 50 и 37% ($p < 0,01$; $p < 0,05$ и $p < 0,05$) соответственно.

Частота признаков метаболического синдрома была достоверно выше у больных СГ, в том числе частота гипергликемии — на 66% ($p < 0,01$); сахарного диабета средне- и тяжелого течения — на 42% ($p < 0,01$); легкого СД — на 26% ($p < 0,05$), величина индекса массы тела (ИМТ) — на 7,1% ($p < 0,03$).

У больных ЛГ в нашем исследовании значимо чаще выявлялись признаки диэнцефального син-

Таблица 2
Степень превышения уровней и частоты показателей
в группах различного возраста у больных ЛГ по
сравнению с больными СГ

Признак	Степень различия в пяти группах	Достоверность различия (p)
Бета-2-микроглобулин в моче, уровень	144,7%	<0,01
Экскреция хлора с мочой, уровень	120,4%	<0,01
Без изменений сосудов глазного дна, частота	96,1%	<0,01
Прогестерон плазмы, женщины, лютеиновая фаза, уровень	93,2%	<0,05
Асимметрия фаз экскреции почек (рентгенограмма), частота	84,3%	<0,05
Пролапс митрального клапана (Эхо-КГ), частота	73%	<0,05
Ударный индекс ЛЖ (РКГ), уровень	58%	<0,01
Экскреция натрия с мочой, уровень	54,8%	<0,05
Пиелонефрит (УЗИ), частота	52,5%	<0,01
Психические нарушения (всего), частота	46,4%	<0,05
Уменьшение размеров почки (сцинтигр. почек), частота	46%	<0,05
Гастрин в плазме, уровень	41,8%	<0,05
Гидронефроз почки (УЗИ), частота	40%	<0,05
Экскреция калия с мочой, уровень	37,1%	<0,05
Кальцитонин плазмы/фосфор мочи, уровень	36,3%	<0,01
Психастения, частота	34,3%	<0,05
Инсулин в плазме, уровень	34,1%	<0,05
Уплотнение аорты (эхокардиография), частота	30,3%	<0,05
Альдостерон плазмы, уровень	27,8%	<0,03
Остеохондроз шейного, грудного, поясничного, частота	25,2%<0,03	<0,03
Диэнцеф.с-м, частота	12,5%<0,03	<0,03
Гипертиреоз, частота	10,1%<0,03	<0,03
Застой в малом круге кровообращения (рентген.), частота	9,5%	<0,03
Канальцевая реабсорбция воды, уровень	1,5%	<0,03

дрома (пубертатно-юношеского диспитуитаризма) — на 12,5% ($p<0,03$). Данный синдром (дисфункция), у всех больных протекал с такими признаками синдрома Кушинга, как верхний тип ожирения, гиперкортицизмом (7 из 11), у части из них с адипозо-генитальной дистрофией (3 случая из 11) и вегетативно-сосудистым синдромом — у всех больных. Клинические и гормональные признаки гипертиреоза на 10% ($p<0,03$) чаще выявлялись также у больных ЛГ.

Основными различиями в уровнях гормонов между группами больных СГ и ЛГ были: уровень активности ренина в плазме — на 128% выше ($p<0,05$) и частота высокорениновых форм — на 38% ($p<0,05$), соотношение экскреции с мочой АМФ/ГМФ —

на 81% ($p<0,03$), концентрации гонадотропинов — ЛГ на 72% ($p<0,01$), ФСГ — на 65% ($p<0,01$), ПРЛ — на 48% ($p<0,05$), паратиреоидного гормона — на 41% ($p<0,05$). Напротив, уровень концентрации в плазме крови таких гормонов, как прогестерон, у женщин с лабильной АГ был в лютеиновую фазу цикла на 93% ($p<0,03$) выше, уровень гастрина — на 42% ($p<0,05$), инсулина — на 34% ($p<0,05$), альдостерона — на 28% ($p<0,01$).

Выраженность изменений сердечно-сосудистой системы и гемодинамики отличалась в группах однонаправлено: частота ЭхоКГ признаков гипертрофии ЛЖ была на 155% ($p<0,01$) выше, расширение сердца влево по данным рентгенографии — на 125% ($p<0,01$), частота гипертрофии и перегрузки ЛЖ, по данным ЭКГ, — на 68% ($p<0,01$), ЭКГ-признаков ишемии миокарда — на 66% ($p<0,05$), общее периферическое сосудистое сопротивление, по данным радиокордиографии (РКГ), — на 54% ($p<0,01$), рентгенологические признаки атеросклероза аорты — на 21% ($p<0,03$), частота сужений артерий глазного дна — на 59% ($p<0,03$) и неравномерность их калибра — на 30% ($p<0,05$). Напротив, в группах больных ЛГ на 93% ($p<0,03$) была выше частота случаев без изменений сосудов глазного дна, на 73% ($p<0,03$) выше — частота диагностики пролапса МК, на 58% ($p<0,01$) выше — показатель ударного индекса ЛЖ.

Для больных ЛГ была характерна достоверно более высокая частота таких изменений психики, как астено-невротический синдром, психоастения, истерия, фобические неврозы, ипохондрический синдром с вегето-сосудистыми пароксизмами — на 46% ($p<0,03$), достоверно более высокая частота болевого корешкового синдрома, связанного с остеохондрозом шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, — на 25% ($p<0,03$).

Обсуждение

Проведенное нами исследование позволило установить, что этиопатогенетические механизмы развития АГ у больных ЛГ и СГ имеют ряд существенных различий. Самые значимые из них касались типа диагностированных почечных и вазоренальных поражений. Так для больных ЛГ были более характерны патологические процессы в почках с признаками поражения канальцевого аппарата почек, с канальцевой протеинурией, маркером которой является бета-2-микроглобулинурия [13], и инструментальные признаки такой патологии почек, как хронический пиелонефрит, гидронефроз, с превалированием вариантов одностороннего поражения почки.

Для больных СГ были более характерны патологические процессы, приводящие к нарушению азотовыделительной функции почек, с уменьшением действующей паренхимы почек и микроальбуминурией, являющейся маркером клубочковой протеинурии,

с повышением активности ренина в плазме крови, в том числе в венозной крови, оттекающей от почек. По данным инструментальной диагностики, у больных СГ чаще, чем при ЛГ, диагностировались врожденные и приобретенные формы вазоренальных поражений, при этом целая группа последних выявлялась только у больных со стабильной АГ.

Наши данные свидетельствуют о том, что патологические процессы в почках у больных СГ сопровождаются снижением их способности к азото- и электролитовыведению и имеют непосредственное отношение к механизмам формирования устойчивой, стабильной АГ, коррекция которой осуществима только при проведении постоянной гипотензивной терапии. В то же время, патология почек у больных ЛГ, чаще сопровождающаяся признаками поражения другой структуры почек — канальцев и органов МВС, была связана с неустойчивым повышением АД и хорошей чувствительностью к гипотензивной терапии.

Больных СГ также отличали от больных с ЛГ более выраженные признаки ремоделирования структур сердечно-сосудистой системы (ССС): значительно большая частота и выраженность гипертрофии ЛЖ, расширения границ сердца влево, сужения и неравномерности калибра артерий глазного дна, более высокий уровень ОПСС кровотоку, большая частота деформации и поражений грудного отдела аорты.

Из этих данных следует, что стабильное, устойчивое повышение АД у больных АГ тесно связано с процессами ремоделирования артерий и ЛЖ. Также можно предполагать, что нефрогенные причины СГ, среди которых значительно чаще выявляются вазоренальные формы с выраженной активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) почек, более существенно связаны с процессами ремоделирования структур артериальной ССС, чем преобладающие у больных ЛГ хронические инфекции почек, протекающие без выраженной активации РАС и значительных нарушений азото- и электролитовыделительной функции почек. То есть, характер ренальной и сосудистой патологии у исследованных нами больных в значительной мере определял тяжесть и устойчивость АГ и выраженность ремоделирования структур сердца и артериальных сосудов.

Различия в сравниваемых группах касались и частоты выявления таких проявлений метаболического синдрома, как сахарный диабет и избыточная масса тела, которые существенно чаще выявлялись у больных СГ.

Можно предположить, что гипергликемия и сахарный диабет, являющиеся значимыми патогенетическими факторами в развитии стабильных и тяжелых форм АГ и также играют значительную роль в перестройке структуры ССС при СГ. По литературным данным, участие углеводных и липидных нарушений у больных с СД и ожирением в процессах ремо-

делирования ССС, является фактором, независимым от уровня АГ. При СД в процессах ремоделирования структур ССС большую значимость имеют как липидоз и атероматоз аорты и крупных сосудов, так и структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла [4, 5].

Менее вероятной нам представляется другая направленность этой связи, при которой одни формы почечных поражений и дисфункций (в том числе вазоренальные, выявленные нами у больных СГ), могли бы осложняться гипергликемией и СД, а другие, которые чаще диагностировались в группах больных ЛГ (пиелонефрит, гидронефроз почек), напротив, не сопровождались развитием метаболических нарушений.

По данным нашего исследования, инструментальные признаки атеросклероза аорты и атеросклеротического стеноза почечных артерий у больных СГ с нарушениями углеводного и жирового обмена также выявлялись чаще, чем у больных ЛГ.

Частота кризового течения АГ в нашем исследовании была достоверно выше у больных СГ, что, в первую очередь, можно связать с более выраженными признаками ремоделирования структур ССС у больных в этих группах. По литературным данным, выраженные изменения в сосудах сопротивления при АГ связаны с более высокой их реактивностью к катехоламинам, к другим гормонам с прессорной активностью, к ионам натрия и хлора [6], в то же время высокая сосудистая реактивность является одной из самых значимых гемодинамических составляющих при ГК симпат-адреналового типа. Для быстрого купирования ГК и достижения нормотензии современные руководства рекомендуют, как наиболее эффективные, — адреноблокаторы и препараты с вазодилатирующей активностью [7].

В пользу предположения о значимости в развитии ГК высокой реактивности сосудов и содержащихся в них рецепторов симпатико-адреналовой системы, свидетельствуют и наши данные о значительном преобладании у больных СГ вариантов центральной гемодинамики с высоким уровнем ОПСС, и данные биохимической диагностики об изменении у них соотношения циклических нуклеотидов цАМФ/цГМФ в моче, поскольку соотношение и уровень этих биологически активных веществ могут быть тесно связаны с типом реагирования на катехоламины адреналовых рецепторов сосудов сопротивления [8].

Значительные различия в концентрации в плазме крови больных СГ и ЛГ гонадотропинов ЛГ, ФСГ и ПРЛ, с высоким уровнем которых в значительной степени связывают высокую частоту ГК у женщин в период менопаузы [9], также могут свидетельствовать о существенной значимости этого гормонального механизма в развитии кризов у исследованных нами больных АГ женщин.

Помимо этого, более частое нарушение азотовыделительной функции почек, отмеченное нами в группах больных СГ, может быть существенным патогенетическим фактором развития такого типа ГК, как водно-солевые [10].

Выявленная в исследовании высокая частота случаев наследственной отягощенности по АГ у больных СГ может иметь в своей основе аномалии развития почечных структур и сосудов. Такими заболеваниями, по нашим данным, были – ФМД почечных артерий, добавочные почечные артерии, “мезентериальный пинцет”, частота которых была значительно выше при такой гипертензии.

С наследственной отягощенностью у больных СГ была связана и более высокая частота хронических воспалительных поражений кожи, в том числе псориаза, экземы, вульгарной пузырчатки, которые имеют в своей основе полигенные механизмы наследственной предрасположенности [11]. Возможно, что выявленная закономерность, может иметь диагностическое значение и основание для детального изучения возможных вазоренальных причин у тех больных с невыясненными причинами первичной АГ, у которых имеются сопутствующие хронические заболевания кожи.

Психические нарушения (фобии, неврозы), а также психастения, в нашем исследовании значительно чаще встречались у больных ЛГ. Эти данные согласуются с классическими исследованиями и представлениями Г.Ф.Ланга, А.Л.Мясникова (1945-1951) о психогенном происхождении гипертонической болезни как следствии хронического невроза, многократного стресса, приводящего, в отсутствие нефрогенных повреждений и дисфункций, только к транзиторному повышению АД.

Эндокринные заболевания и нарушения, в том числе гипертиреоз, по нашим данным, в несколько раз чаще диагностировались при ЛГ, что, видимо, может свидетельствовать о выраженной связи между пиковыми выбросами в кровоток тиреоидных гормонов и транзиторным повышением АД. По данным немногочисленных кардиологических исследований, АГ при гипертиреозе диагностируется у 52-65% больных, протекает, в основном, с повышением систолического АД, характеризуется транзиторным течением, гиперкинетическим типом гемодинамики, высоким сердечным выбросом и тахикардией [12].

У больных ЛГ в нашем исследовании значимо чаще выявлялись признаки пубертатно-юношеского диспитуитаризма. Данный синдром (дисфункция), включающий в себя эндокринную (плюригландулярную) дисфункцию, в том числе синдром Кушинга, с адипозо-генитальной дистрофией и вегетативно-сосудистый синдром, характеризуется высокой сосудистой реактивностью, спастичностью мозговых, коронарных, периферических артерий, неустойчиво-

стью АД, вегето-сосудистыми пароксизмами, при которых часто наблюдаются психо-эмоциональные нарушения [14].

Значение в патогенезе ЛГ ряда гормональных изменений у исследованных нами больных не представляется нам достаточно ясным – так, уровни гормонов – прогестерона в лютеиновую фазу у циклирующих женщин с АГ, плазменные концентрации гастрина и инсулина, – были достоверно выше, чем при СГ.

В исследовании нами также было установлено, что лабильная АГ достоверно чаще сочеталась с проявлениями остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника. В литературе, посвященной изучению этого вопроса, к настоящему времени имеется доказательная статистика, подтверждающая связь такой костной и неврологической патологии с развитием АГ [авт.]. Механизмы повышения АД при этом изучены пока недостаточно. Из наиболее вероятных механизмов повышения АД называются спастическое сужение позвоночных артерий, с развитием кратковременной ишемии мозга. Выраженный корешковый болевой синдром при этой патологии, может быть причиной транзиторного повышения АД при стресс-индуцированном повышении освобождения катехоламинов из их депо, в том числе надпочечникового, что было отмечено уже в работах Анохина П.К. и сотрудников (1962) при моделировании эмоционального и болевого стресса у животных (Судакова К.В, 1972).

Нетяжелое, транзиторное повышение АД у больных с начальными формами застойной сердечной недостаточности, преимущественно обусловленной митральными пороками сердца, было описано в монографии М.С.Кушаковского (1977). Эта гипертензия редуцировалась полностью при лечении диуретиками и сердечными гликозидами, даже без гипотензивной терапии. Автор связал патогенез этой формы АГ с увеличением объема циркулирующей крови и предложил называть ее объем (натрий)-зависимой. Возможно, что с этим механизмом связана более высокая частота такой клапанной патологии, как пролапс МК, число случаев выявления малосимптомных форм застоя в малом круге кровообращения и более высокий уровень концентрации альдостерона в плазме у исследованных нами больных ЛГ.

Таким образом, в патогенезе ЛГ и СГ прослеживаются выраженные отличия, заключающиеся в том, что у больных с устойчивым, стабильным течением АГ значительно чаще выявляются вазоренальные формы патологии (часть из них диагностируется только при этой форме гипертензии), с увеличением активности ренина, с более выраженной микроальбуминурией (маркером поражения почечных клубочков), с более частыми признаками уменьшения объема действующей паренхимы почек, нарушения почечного азото- и электролитовыведения, с более

высокой частотой наследственной отягощенности по АГ как по женской, так и по мужской линии, со значительно более выраженными признаками гипертрофии левого желудочка сердца и ремоделирования артериальных сосудов в нескольких сосудистых бассейнах, с более частыми проявлениями метаболического синдрома — такими, как сахарный диабет различной тяжести и избыток массы тела, с более частым развитием гипертензивных кризов, более высоким уровнем плазменной концентрации гонадотропинов ЛГ, ФСГ и пролактина у женщин. Течение АГ у больных ЛГ более тесно связано с такими нефрогенными поражениями, как хронический пиелонефрит и гидронефроз, с высоким уровнем бета-2-микроглобулинурии, маркера канальцевого

поражения почек, чаще при сохранной азотовыделительной функции почек. Этот тип гипертензии характеризуется сочетанием с такими эндокринными заболеваниями и дисфункциями, как гипертиреоз, гиперинсулинемия, высокий уровень прогестерона в плазме у женщин в лютеиновую фазу цикла, с более высокими показателями соотношения концентрации кальцитонина в плазме / экскреции фосфора с мочой, с более высокой частотой диэнцефальных дисфункций, психических нарушений и депрессий, с наличием остеоартроза шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, при меньшей выраженности признаков гипертрофии ЛЖ и ремоделирования артериальных сосудов различных сосудистых бассейнов.

Литература

1. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. Роль почечных факторов в развитии артериальной гипертензии у мужчин призывного возраста /Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Перспективы российской кардиологии". — М. — 2005. — с.211-212.
2. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. и др. Основные факторы патогенеза артериальной гипертензии у больных с наследственной отягощенностью // Российский кардиологический журнал. 2006, №5, с.57-61.
3. ЕОГ/ЕОК, 2007. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. — 2008, №1-2, приложение. — Стр.4-5.
4. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет // Артериальная гипертензия. — 2000. — №2, т.6. — С.77-82;
5. UK Prospective Diabetes Study (UKDS) Group. Hight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes. UKPDS 38// Brit. Med.J.-1998.V.317.-P.705-713.
6. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии). В кн.Руководство по артериальной гипертензии/Под.ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой.-М.: Медиа Медика.-2005.- С.41-60.
7. The Seventh Report of Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure// Hypertension-2003.- V.42.-P.1206-1252.
8. Северина И.С.Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота// Биохимия.-1998.-Т.63,№7.- С.939-947.
9. Сметник В.П. Состояние нейроэндокринной системы при физиологическом течении климактерического периода и патологическом течении климактерия. В кн. Климактерический синдром/ Под ред. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др.- М.-1988.- С.30-64.
10. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы. Диагностика и лечение. В кн. Руководство по артериальной гипертензии/ Под.ред.Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой.-М.: Медиа Медика.-2005.- С.677-689.
11. Дерматология /Под ред.Фиттипатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др.-М.Практика.Пер.с англ.- 1999.- С.76-96.
12. Жилкова Н.Н., Татаркина Н.Д., Глушкова Ю.А. Пост-тиреотоксическая артериальная гипертензия // Проблемы эндокринологии. -1988.-№6.- С.21-23.
13. Тарасов А.В., Соколова Р.И., Арабидзе Г.Г. и др. Экскреция индивидуальных белков с мочой в сопоставлении с данными морфологического исследования биоптатов почек у больных артериальной гипертензией // Тер.архив.-1989.- т.61,№4.-С.119-124.
14. Марова Е.И. Болезнь Иценко-Кушинга. В кн. Болезни эндокринной системы/ Под ред.Дедова И.И. М., Медицина. 2000.-С.68-79.

Abstract

The aim of the study was to clarify the differences in renal, vaso-renal, vascular, and endocrine disorders and dysfunctions between labile (borderline and Stage I) and stable arterial hypertension (Stage I-II, and malignant hypertension; ESH/ESC classification, 2007). The study included 1846 patients (837 men, 1009 women; age 16-72 years), divided into 5 age groups: 16-29, 30-39, 40-49, 50-59, and 60-72 years. Each age group was additionally divided into subgroups with labile and stable arterial hypertension (LAH, SAH). A complex clinical, biochemical, hormonal, and instrumental examination was performed 3-5 days after hospital admission and 3-4 weeks after the start of in-hospital treatment.

It was shown that pathogenetic differences between LAH and SAH manifested in higher prevalence of vaso-renal pathology in SAH patients, with some forms of vaso-renal disease observed in SAH only. SAH patients were characterised by increased renin activity and microalbuminuria (a marker of renal glomerular pathology), reduced volume of functioning renal parenchyma, and disturbed renal nitrogen and electrolyte excretion. In addition, SAH patients had higher prevalence of AH in family anamnesis, as well as more pronounced left ventricular hypertrophy and arterial remodelling. Metabolic syndrome manifestations, such as diabetes mellitus and overweight, were also more prevalent in SAH individuals. Hypertensive crises developed more often in SAH patients. Finally, in women with SAH, higher plasma levels of gonadotropins LH, FSH, and prolactin were registered.

Key words: *Primary arterial hypertension, labile and stable clinical course, renal, vaso-renal, and endocrine causes and dysfunctions.*

Поступила 28/12 — 2010

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: kitty_class@mail.ru

[Евсиков Е.М. — д.м.н., профессор кафедры, зам. главного врача по поликлинической части, Теплова Н.В. (*контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Байкова О.А. — д.м.н., профессор, зав. терапевтическим отделением, Ошнокова А.А. — врач].

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ КАРТИНА У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Васильев А.П.*, Стрельцова Н.Н., Секисова М.А.

Тюменский кардиологический центр, отделение коронарной недостаточности — филиал НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН, Тюмень

Резюме

Целью исследования явился анализ особенностей идентичных гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ) у практически здоровых лиц и больных артериальной гипертонией (АГ). В исследовании приняли участие 80 больных АГ 2-3 степени и 39 здоровых лиц обоего пола. Все варианты ГТМ у больных АГ отличались вазоконстрикцией прекапилляров, отчасти компенсированной ростом пульсового кровенаполнения микрососудистого русла. У здоровых лиц и больных АГ нормоциркуляторный ГТМ можно отнести к наиболее сбалансированному варианту МЦ процессов. У больных АГ гиперемический ГТМ характеризовался венозной гиперемией. Непродуктивная гемодинамика в данном случае также и при НГТМ обеспечивалась интенсификацией процессов регуляции МЦ. Низкие показатели тканевой гемоперфузии у здоровых и больных АГ со спастическим ГТМ, по-видимому, связаны с выраженными сосудистыми и внутрисосудистыми изменениями. Значительные изменения МЦ у здоровых с застойным ГТМ сопровождалась интенсификацией активных компонентов контроля МЦ: эндотелиального, нейрогенного, миогенного. У больных АГ более грубые изменения МЦ выявлялись на фоне выраженной депрессии общего потенциала механизмов регуляции периферического кровотока.

Анализ МЦ картины с определением гемодинамических типов периферического кровотока методом ЛДФ позволяет выделить категорию практически здоровых лиц с высокой вероятностью развития заболеваний, а среди больных АГ — группу пациентов с высоким риском поражения органов-мишеней и плохим прогнозом.

Ключевые слова: гемодинамические типы микроциркуляции, артериальная гипертония, прогноз.

Проблема исследования периферического кровотока является одной из наиболее актуальных, так как состояние микроциркуляции определяет выраженность транскапиллярного обмена, адаптивность тканевого метаболизма и трофического обеспечения органов. Микроциркуляторная (МЦ) система является важнейшим компонентом аппарата, ответственного за поддержание гомеостаза организма. С этих позиций функция центральной гемодинамики призвана обеспечить оптимальные условия для реализации капиллярно-тканевого обмена. Понимание большого значения МЦ процессов в жизнедеятельности организма всегда привлекало внимание исследователей. И каждое появление новых методических возможностей изучения периферического кровотока сопровождалось ростом интереса к последнему.

В настоящее время очередной подъем интереса к МЦ, по-видимому, связан с разработкой и внедрением в исследовательскую деятельность метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанного на регистрации скорости кровотока на уровне микрососудистого русла. ЛДФ позволяет получить ценную информацию о функциональном состоянии периферической гемодинамики. Вместе с тем выявлены значительные индивидуально-типологические разнообразия тканевого кровотока как у здоровых лиц, так и у больных с различной патологией. Это связано со сложными и разнообразными комбинациями многофакторного механизма регуляции микрососудисто-

го тонуса, обусловленными, в частности, вегетативным статусом обследованных лиц [4, 11]. В настоящее время существуют различные подходы к определению основных типов МЦ. Так, основываясь на соотношении интегрального показателя МЦ и его среднего квадратического отклонения, были выделены т. н. мезоемический, гипоемический и гиперемический типы [4]. В.И. Маколкин с соавт. предложили классифицировать гемодинамические варианты периферического кровотока по соотношению среднего значения потока крови в микрососудистом русле и величине резерва капиллярного кровотока с выделением нормоциркуляторного (НГМТ), гиперемического (ГГТМ), спастического (СГТМ) и застойно-статического (ЗГТМ) гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ) [8]. Данная классификация нашла наибольшее применение в клинических исследованиях. Она отличается простотой, относительно высокой воспроизводимостью и динамичностью [2, 9, 10]. Исследования продемонстрировали, что описанные ГТМ имеют различное патологическое значение. НГТМ, как это и следует из названия, чаще встречается у здоровых людей и характеризуется наиболее благоприятными функциональными показателями периферической гемодинамики и хорошим прогнозом. ЗГТМ сопутствует тяжелым проявлениям болезни и отличается плохим прогнозом [1]. Однако тот факт, что ГТМ, имеющие наиболее выраженное патологическое значение, встречаются и у здоровых

Таблица 1

Показатели микроциркуляции у здоровых и больных АГ с различным ГТМ

		ПМ, перф.ед.	Кв, перф.ед.	РКК, %	НТ, ед.	МТ, ед.	ПШ, ед.	ИЭМ, ед.	ПМ _{max} , перф. ед.	T 1/2, ед.	Ас/ПМ, ед.
НГТМ	Зд.	6,7±0,35	7,1±0,5	272,7±11,4	2,6±0,24	2,7±0,28	1,03±0,09	2,4±0,4	18,3±0,9	6,4±0,5	2,0±0,2
	АГ	7,2±0,53	7,8±1,1	258,4±6,7	2,04±0,24	3,1±0,41	1,73±0,25	2,3±0,6	18,1±1,8	7,0±0,8	4,1±0,9
ГТМ	Зд.	6,8±0,44	5,1±0,1	209,7±11,2	3,11±0,33	1,6±0,29	0,53±0,1	2,2±0,5	14,1±1,3	8,9±0,4	2,2±0,5
	АГ	6,4±0,2	***	192,2±5,6	**	***	***	*	***	**	*
СГТМ	Зд.	4,8±0,16	6,7±1,4	291,5±10,2	1,8±0,26	2,0±0,25	1,11±0,1	2,4±0,42	14,4±1,0	8,9±1,5	2,7±0,5
	АГ	4,7±0,08	6,2±0,5	286,8±10,8	1,9±0,12	2,2±0,16	1,12±0,06	1,8±0,18	12,3±0,5	8,4±0,9	2,2±0,2
ЗГТМ	Зд.	4,8±0,12	5,7±1,4	214,7±7,0	1,6±0,18	2,3±0,31	1,42±0,29	3,9±0,45	12,0±1,2	7,7±1,5	1,5±0,5
	АГ	4,8±0,07	5,0±0,2	182,8±6,8	***	*	***	**	**	*	*

Примечание: звездочками указана достоверность различия показателей между здоровыми и больными АГ в группах ГТМ: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

людей, а у больных с тяжелой клинической картиной болезни могут наблюдаться физиологически оптимальные варианты ГТМ, дает основание предполагать, что выявленные однотипные гемодинамические варианты МЦ имеют особенности у разных контингентов лиц, не учитываемые при распределении по группам.

Принимая во внимание изложенное, мы попытались проанализировать особенности идентичных ГТМ у практически здоровых лиц и больных артериальной гипертонией (АГ) 2-3 степени.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 80 больных АГ 2 (28,3%) и 3 (71,7%) степени, мужского и женского пола (средний возраст – $53,6 \pm 3,5$ года). Контрольную группу составили 39 практически здоровых лиц обоего пола (средний возраст – $44,1 \pm 2,9$ года).

МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии на отечественном аппарате «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА»). Оценивали следующие показатели: показатель микроциркуляции (ПМ; перф.ед), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени; коэффициент вариации (Кв), соответствующий отношению между изменчивостью перфузии (флаксом, σ) и средним уровнем перфузии ($K_v = \sigma / \text{ПМ} \cdot 100\%$; ед), свидетельствующий о вазомоторной активности сосудов. Вычисление амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялось с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. В различных частотных диапазонах оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы микроциркуляции – выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан) и миогенной (Ам) функции микрососудов. Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями (Ад) и пульсовым кровотоком (Ас). Расчетным методом определяли миогенный

(МТ; ед), нейрогенный (НТ; ед) тонус, показатель артериоло-веноулярного шунтирования крови (ПШ; ед) и отношение Ас/ПМ, отражающее состояние микрососудистого сопротивления. Индекс эффективности микроциркуляции рассчитывали как отношение значений амплитуд активных и пассивных модуляций кровотока: $\text{ИЭМ} = \text{Аэ} + \text{Ан} + \text{Ам} / \text{Ад} + \text{Ас}$ (ед). Величину вклада амплитуд различных ритмических составляющих в общую мощность спектра рассчитывали по формуле $P = \text{Аэ}^2 / (\text{Аэ}^2 + \text{Ан}^2 + \text{Ам}^2 + \text{Ад}^2 + \text{Ас}^2) \cdot 100\%$. В ходе окклюзионной пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК; %), максимальный уровень гемоперфузии ткани (ПМ_{max}; перф.ед) и период полувосстановления ПМ до первоначальных значений (T1/2, сек) [6, 8, 9].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ «Statistika 6,0» и «Excel». Для оценки достоверности различия показателей использовали критерий t Стьюдента. Различия считали достоверным при $p < 0,05$. Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Как представлено на рис.1, у здоровых лиц чаще обнаруживался нормоциркуляторный ГТМ (41,6%), реже встречался гиперемический и спастический ГТМ (20,6%). Застойно-стазический вариант гемодинамики выявлен лишь у 17,2%. У больных АГ с большей частотой обнаруживался ЗГТМ (33,7%), в то время как НГТМ выявлялся в 3 раза реже (10,4%). Обращает внимание тот факт, что среди практически здоровых лиц ЗГТМ, имеющий наиболее неблагоприятное клиничко-прогностическое значение [1,9], встречался у каждого шестого. Это обстоятельство дает основание предполагать, что МЦ картина у больных АГ и здоровых лиц в рамках одного ГТМ, установленного предложенным методом, имеет некоторые особенности, определяющие их патогенетическое значение.

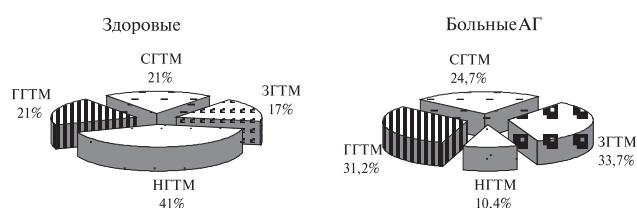


Рис. 1. Частота встречаемости различных ГТМ у здоровых и больных АГ

На рис. 2 отражен вклад в общую мощность спектра основных ритмов для НГТМ. В группе здоровых лиц последний примерно в равной мере составили эндотелиальный, нейрогенный, миогенный и пульсовой компоненты (19,5% – 28,3%). Дыхательные колебания занимали значительно меньшую долю (8,7%). Следовательно, общий спектр колебаний микрокровотока в данном ГТМ представлен, в основном, активными механизмами его регуляции со своевременным венозным оттоком, что позволяет охарактеризовать его как сбалансированный. У больных АГ структура ритмов колебаний тканевой гемоперфузии отличалась низкой долей участия миогенного компонента (12,2%), которое успешно компенсировалось увеличением вклада нейрогенного (30,6%) и пульсового (29,4%) ритмов, что и объясняет сохранение тканевой гемоперфузии (ПМ) на высоком уровне (таблица). Представленная картина свидетельствует о повышенном тонусе у больных АГ прекапилляров и интенсификации артериоло-венулярного шунтирования крови. Это находит подтверждение в выраженной тенденции к росту МТ, увеличению вдвое показателя Ас/ПМ и ПШ – на 68% ($p < 0,05$) (таблица) и указывает на то, что часть тканевой гемоперфузии представлена не нутритивным кровотоком. Вместе с тем достаточно большой резерв эндотелиального фактора релаксации (доля эндотелиальных колебаний в общем спектре составила 23%) обеспечивал значительный прирост капиллярного кровотока (РКК), а высокий уровень показателя максимальной гемоперфузии (ПМ_{max}), не уступающий таковому в группе контроля, свидетельствует о значительной плотности микрососудистого русла. Такое соотношение характеристик МЦ картины обусловило высокое значение ИЭМ – $2,3 \pm 0,6$, не уступающее показателю в группе контроля – $2,4 \pm 0,4$.

Таким образом, НГТМ у больных АГ характеризуется сравнительно высоким эндотелиальным вазолитическим потенциалом. В то же время констрикция прекапиллярного звена МЦ русла сопровождается интенсификацией шунтового кровотока, что ведет к снижению продуктивности тканевой гемоперфузии. При этом периферический кровоток у больных АГ с НГТМ осуществляется более выраженным напряжением процессов его регуляции как за счет активных, так и пассивных механизмов, поскольку

сумма амплитуд модуляции кровотока в различных частотных диапазонах превышала таковую у здоровых лиц на 53,3% (рис. 3).

Спектральные характеристики ГТМ у здоровых лиц отличались самым высоким значением вклада колебаний в миогенном диапазоне частот – 51,9% и сохранением пульсового компонента на прежнем уровне (26%). Такое соотношение характеристик спектрального анализа обеспечивало повышенный приток крови в микрососудистое русло, несмотря на более низкие показатели участия активной модуляции эндотелиального и нейрогенного компонентов, что обуславливает гиперемия тканей. Кроме того, МЦ картина характеризовалась эффективным оттоком венозной крови и сохранением значений ИЭМ на высоком уровне – $2,2 \pm 0,5$.

У больных АГ с ГТМ, как и при нормоциркуляторном варианте микрогемоциркуляции, сохранялось снижение в спектральном анализе миогенного компонента (14,6%), что свидетельствует об угнетении вазомоторного механизма в регуляции микрокровотока. На это, в частности, указывает достоверное увеличение показателей Ас/ПМ и МТ по сравнению с контрольной группой на 68,2% и 100% соответственно.

Достаточно высокая доля участия нейрогенного механизма регуляции гемоциркуляции в данном случае создает условия для открытия артериоло-венулярных шунтов и интенсификации экстракапиллярного кровотока с формированием венозного полнокровия [5], о чем свидетельствует значительный вклад дыхательных волн, превышающий таковой в группе здоровых лиц в 3,5 раза. Данный факт подтверждается снижением нейрогенного тонуса (НТ) на 25,8% и ростом ПШ, составившего $1,34 \pm 0,09$ против $0,53 \pm 0,1$ в контрольной группе ($p < 0,001$). Следует отметить, что, несмотря на значительный вклад эндотелиальных амплитудных значений в структуре ритмических колебаний, показатель РКК составил лишь $192,2 \pm 5,6\%$. Это можно объяснить ограничением эндотелиальных вазолитических резервов, часть которых, по-видимому, реализована уже в состоянии физиологического покоя, а также внутрисосудистых реологических изменений с образованием эритроцитарных агрегатов в условиях венозного застоя. Эти факторы, а также ремоделирование микрососудистой стенки и процесс органической редификации, свойственные АГ [12], послужили причиной существенного ограничения потенциальных возможностей тканевой гемоперфузии (ПМ_{max} составил $12,2 \pm 0,5$ перф.ед. против $14,1 \pm 1,3$ перф.ед. у здоровых).

Таким образом, гиперемия в исследуемых группах лиц при ГТМ обусловлена различными причинами. Если в группе здоровых она обеспечивалась увеличением притока крови, то у больных АГ в значительной мере осуществлялась венозным полнокровием в результате интенсивного шунтового кровотока в обход капиллярной системы и нарушением венозного оттока. Следует

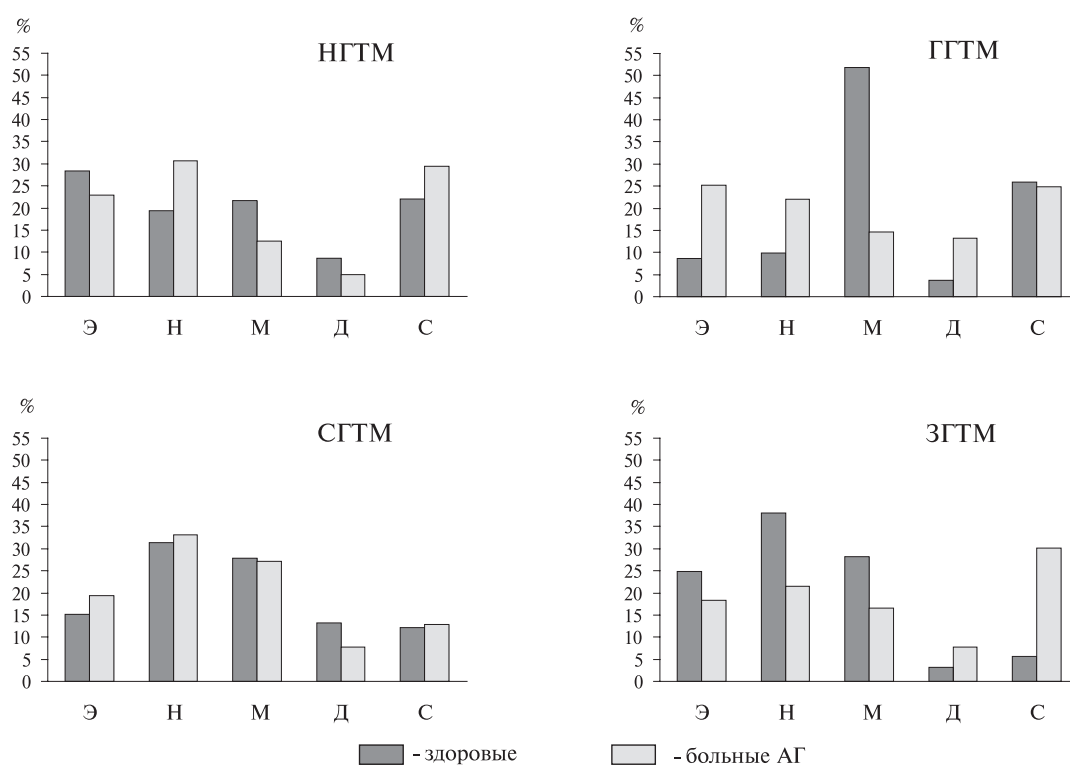


Рис. 2. Вклад в общую мощность спектра основных ритмов ЛДФ-грамм у здоровых и больных АГ с различными ГТМ.

Примечание: Э, Н, М, Д, С — амплитудные показатели в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и пульсовом (сердечном) частотных диапазонах.

подчеркнуть, что столь не продуктивная микрогемодинамика обеспечивалась выраженным напряжением функционирования механизмов регуляции периферической гемодинамики. Как представлено на рис. 3, сумма амплитуд всех ритмических колебаний периферического кровотока на 66% превышала этот показатель в контрольной группе. Причем, в отличие от НГТМ, данный вариант микрогемодинамики отличался возрастанием роли пассивных механизмов гемодинамики, что снижает ее эффективность. Об интенсификации регуляторных процессов МЦ свидетельствует также показатель K_v , отражающий состояние механизмов контроля микрососудистого тонуса [6], составивший у больных АГ $7,7 \pm 0,5$ против $5,1 \pm 0,1$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

Анализ периодических процессов тканевого кровотока СГТМ у здоровых и больных АГ продемонстрировал у них аналогичные структуры ритмов колебаний перфузии крови с преобладанием нейрогенного (31,4% и 30,1%) и миогенного (27,9% и 27,2%) компонентов и сравнительно высокие доли участия эндотелиальной составляющей (рис. 2). Полученные результаты дают основание говорить о дилатации микрососудов в исследуемых группах, что противоречит представлениям о спастическом характере рассматриваемого ГТМ. Невысокие показатели НТ, МТ, Ас/ПМ, а также длительный период $T_{1/2}$, отражающий реактивность микрососудов, в определенной мере подтверждают данный тезис.

Ограниченные параметры тканевого кровотока (ПМ), вероятно, могут быть обусловлены нарушением реологии крови, возникновением агрегации форменных элементов крови, замедлением кровотока по микрососудистому руслу, снижением плотности микрососудов. Немаловажное значение в увеличении вязкости крови придается изменению плазмы крови, в частности содержанию в ней холестерина, который оказывает влияние на состояние клеточной агрегации и деформируемость эритроцитов [3, 13]. Ранее в наших исследованиях было показано, что уровень холестерина в крови у больных АГ с СГТМ и ЗГТМ достоверно превышал таковой у пациентов с другими ГТМ [1].

Следует отметить, что, несмотря на аналогичное здоровым распределение вкладов амплитудных значений в структуре ритмических колебаний, у больных АГ в отличие от Н и Г ГТМ наблюдалось существенное снижение общего потенциала регуляторных процессов МЦ, составившего $0,604 \pm 0,012$ перф.ед. против $0,825 \pm 0,056$ перф.ед. в ($p < 0,001$), за счет депрессии активных механизмов контроля сосудистого тонуса, на что указывает снижение показателя А/П на 14,4% по сравнению с контролем (рис. 3). Это свидетельствует об ограничении резервных возможностей активной модуляции микроциркуляции эндотелиальной, нейрогенной и миогенной природы.

В структуре ритмов колебаний тканевого кровотока в группе здоровых с ЗГТМ преобладали актив-

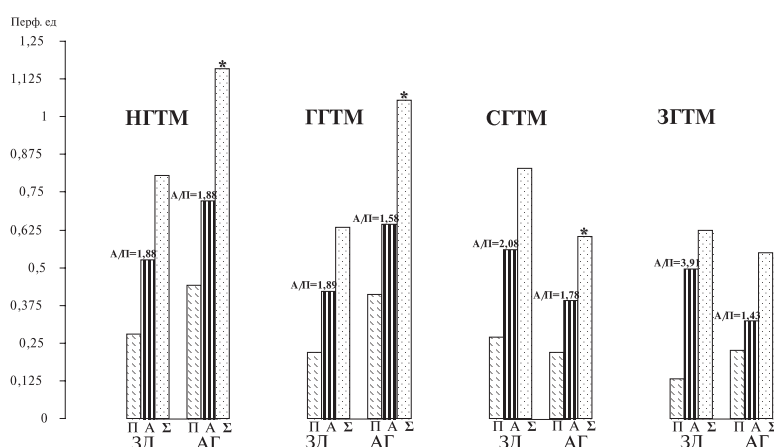


Рис. 3. Амплитуды модуляций активных и пассивных механизмов регуляции МЦ у здоровых лиц и больных АГ с различными ГТМ.

Примечание. А – активные, П – пассивные механизмы регуляции МЦ; Σ – А+П. * – достоверное различие показателей между здоровыми и больными АГ в группах ГТМ.

ные механизмы регуляции микрососудистого тонуса: эндотелиальный (24,8%), нейрогенный (38,1%) и миогенный (28,2%). Респираторный и пульсовой компоненты занимали значительно меньшую долю (3,2% и 5,7% соответственно). У больных АГ ЗГТМ характеризовался значительно меньшим вкладом низкочастотных ритмов и существенной долей высокочастотных колебаний, среди которых доминировал пульсовой (30,2%) (рис. 2). Данные спектральные характеристики свидетельствуют о повышенном тоне микрососудов, что приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и росту периферического сопротивления. Подтверждением данного вывода являются достоверно более высокие значения показателей НТ (+68,7%), МТ (+34,8%), Ас/ПМ (+73,3%) по сравнению с группой контроля (таблица). Выраженный вклад пульсовых амплитудных значений в структуре ритмических колебаний отчасти компенсирует недостаточный приток периферической крови, а увеличение дыхательного компонента свидетельствует о затруднении венозного оттока. Такое соотношение спектральных компонентов обусловило низкое значение ИЭМ – $1,7 \pm 0,05$. Кроме того, ЛДФ картина у больных АГ с ЗГТМ характеризовалась существенным и достоверным ограничением резервных возможностей капиллярного кровотока (-14,9%) и максимальной перфузии тканей (-26,6%) по сравнению с группой контроля. Можно полагать, что данному варианту ГТМ свойственны более грубые нарушения МЦ процессов, обусловленные эндотелиальной дисфункцией, изменениями реологических свойств крови с формированием сладж-синдрома и стазированием микрокровоотока, ремоделированием сосудистой стенки, снижением плотности микрососудистого русла. Суммарная амплитуда колебаний кровотока во всех частотных диапазонах у больных АГ с ЗГТМ отличалась самыми низкими значениями, составившими $0,548 \pm 0,01$ перф.ед., что на 12% ниже, чем

в группе контроля (рис. 3). При этом отношение А/П снизилось до уровня 1,43 за счет уменьшения выраженности активных процессов регуляции кровотока. Представленные данные можно расценивать как состояние депрессии механизмов адекватного контроля микрососудистого тонуса.

В группе здоровых лиц с ЗГТМ также наблюдалось снижение общего потенциала МЦ регуляции – сумма амплитуд колебаний кровотока достигла минимальных значений среди всех ГТМ ($0,622 \pm 0,03$ перф.ед.), несмотря на интенсификацию процессов активных механизмов регуляции периферической гемодинамики, на что указывает рост показателя А/П до 3,91. Такой характер сдвигов в амплитудно-частотной структуре МЦ картины свидетельствует о напряжении функционирования регуляторных процессов периферического кровотока и их несбалансированности. О патологическом характере МЦ у здоровых лиц с ЗГТМ можно также судить по низким показателям РКК и $ПМ_{max}$, отражающих вазолитический резерв и плотность микрососудистого русла, по сравнению с аналогичными показателями в группах с другими ГТМ.

Следует подчеркнуть тот факт, что на сегодняшний день нет четкого ответа на вопрос о первичности или вторичности нарушений периферического кровообращения при АГ [9]. Есть основания предполагать, что нарушения МЦ могут быть не следствием, а причиной АГ. В частности, структурная редификация обнаружена у здоровых лиц с наследственной предрасположенностью к АГ [12]. Не исключено, что стабильные признаки ЗГТМ у здоровых людей могут явиться одним из факторов формирования АГ, что дает основание отнести этих лиц в группу повышенного риска.

Выводы

1. Все варианты ГТМ у больных АГ отличались повышенным тонусом прекапилляров, отчасти ком-

пенсирваемым ростом пульсового кровенаполнения сосудистого русла.

2. Как у здоровых, так и у больных, НГТМ можно отнести к наиболее сбалансированному варианту. Однако у последних это достигается напряжением функции механизмов регуляции МЦ.

3. В отличие от здоровых, ГГТМ у больных АГ характеризовался венозным полнокровием, обусловленным активацией артериоло-веноулярного шунтирования крови и нарушением венозного оттока. Непродуктивная гемодинамика в данном

случае также осуществлялась интенсификацией процессов регуляции МЦ.

4. МЦ картина здоровых и больных АГ с СГТМ во многом сходна и характеризуется дилатацией микрососудов. Низкие показатели тканевой гемоперфузии, по-видимому, связаны с выраженными сосудистыми и внутрисосудистыми изменениями.

5. ЗГТМ у здоровых и больных АГ отличается низким уровнем гемоперфузии и ограничением уровня капиллярного кровотока на фоне интенсификации регулярных процессов МЦ у здоровых и депрессии их у больных АГ.

Литература

1. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. и др. Функциональные особенности и клинко-прогностическое значение различных гемодинамических типов микроциркуляции у больных артериальной гипертонией // Уральский мед. журнал 2008; 9: 90-95.
2. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Микроциркуляция и клинко-функциональный статус у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(5): 74-79.
3. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1995; -81, 6: 1-17.
4. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции // Физиология человека 1998; 24: 66: 112с.
5. Крупаткин А.И. Клиническая нейрофизиология конечностей. М.: Научный мир 2003; 327с.
6. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова — М.: "Медицина" 2005; 254с.
7. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И. и др. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология 2003; 5: 56-67.
8. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. Пособие для врачей/ Под ред. В.И. Маколкина, В.В. Бранько, С.А. Богдановой и др. М.: Россельхозакадемия 1999; 135с.
9. Микроциркуляция в кардиологии / Под ред. В.И. Маколкина. М., 2004; 136с.
10. Полозков В.И., Павлов В.И., Булатов В.А. Бета-адреноблокаторы и периферический кровоток. Как отделить миф от реальности? // Кардиология 2004; 4: 118-122.
11. Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Аначенко М.Н. Индивидуально-типологические особенности показателей микроциркуляции // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия "Биология, химия. 2008;21(60); 3: 1909-203.
12. Antonios T.F., Singer D.R., Markandu N.D. et al. Rarefaction of skin capillary in essential hypertension — is it structural? A study using intravital videomicroscopy // Am. J. Hypertens. 1996; 10: 112A.
13. Gavin J., Maxwell L., Edgar S. Microvascular involvement in cardiac pathology // J. Mol. Cell. Cardiol. 1998; -30: 12: 2531-2540.

Abstract

The study was analyzing the features of identical hemodynamic microcirculation types (HMT) in healthy people and patients with arterial hypertension (AH). In total, 80 patients with Stage II-III AH and 39 healthy men and women were included in the study. In AH patients, all HMT variants were characterised by pre-capillary vasoconstriction, to some extent compensated due to increased pulse filling of micro-vessels. Both in healthy people and AH patients, normocirculatory HMT could be regarded as the most balanced.

Venous hyperemia was typical for AH patients with hyperemic HMT, due to intensified microcirculatory regulation processes. Low tissue perfusion in healthy people and AH patients with spastic HMT could be explained by advanced vascular and extravasal changes. Healthy participants with congestive HMT also had demonstrated intensification of active microcirculation control mechanisms — endothelial, neurogenic, and myogenic ones. AH patients, on the contrary, were characterised by depression of peripheral hemodynamics-regulating mechanisms.

HMT analysis could facilitate identification of healthy people with higher disease risk, as well as AH patients with high risk of target organ damage and poor prognosis.

Key words: Hemodynamic microcirculation types, arterial hypertension, prognosis.

Поступила 12/03 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
Тел.: (3452) 20-73-86
E-mail: vasiljev@cardio.tmn.ru

[Васильев А.П. (*контактное лицо) — д.м.н., главный научный сотрудник, Стрельцова Н.Н. — научный сотрудник, Секисова М.А. — лаборант-исследователь].

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ЭЛЕКТРОКАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Шугушев Х.Х.*, Василенко В.М., Балаева Т.Б.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, кафедра госпитальной терапии, Нальчик

Резюме

Проанализированы структура нарушений ритма, показатели variability ритма и реполяризации желудочков сердца у 55 больных с метаболическим синдромом. Группу сравнения составили 50 больных с АГ. Наличие МС связано с повышением электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков, что проявляется более высокой частотой наджелудочковых и желудочковых аритмий, в т.ч. высоких градаций, повышением тонуса симпатической нервной системы, возрастанием негетерогенности процессов реполяризации желудочков.

Ключевые слова: метаболический синдром, variability ритма сердца, дисперсия интервала QT, нарушение ритма сердца.

В последние годы значительно возрос интерес клиницистов к метаболическому синдрому (МС), который характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ) [5]. Этот интерес не случаен, так как известно, что избыточный вес и связанные с ним метаболические нарушения повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, являются причиной ранней инвалидизации [10].

Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как неинфекционную эпидемию, так как существует прямая зависимость между массой тела и общей смертностью. У лиц с избыточной массой тела вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [15]. Не менее важной представляется и взаимосвязь между МС и риском внезапной сердечной смерти (ВСС), а, следовательно, и желудочковыми аритмиями. Целый ряд публикаций указывает на увеличение этого риска у больных с МС. М.А.Алперт показал увеличение частоты внезапной смерти у пациентов с МС [8]. Увеличение риска ВСС при МС показали в своем исследовании, включавшем наблюдение за 7746 мужчинами в возрасте 43-52 года [9]. Мужчины с МС имели 90% увеличение риска смерти от ИБС, более чем двукратное увеличение риска ВСС. Анализ взаимосвязей смертности с отдельными компонентами МС показал, что таковая отмечена только для ожирения [9].

Одним из методов, позволяющих оценить риск возникновения опасных желудочковых аритмий, является анализ variability сердечного ритма, отражающий влияние вегетативной нервной системы, которая играет важную роль в запуске фатальных желудочковых аритмий [11]. Их возникновение связано с повышением тонуса симпатической и сниже-

нием тонуса парасимпатической нервной системы [17]. Кроме того, хорошо известна взаимосвязь между увеличением интервала QT и риском возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий [14].

По данным ряда авторов, при МС существует самостоятельная патология сердца, не опосредованная ишемической болезнью сердца или гипертензией. При этом у указанных больных часто регистрируются всевозможные электрофизиологические аномалии (расстройства реполяризации, изменение рефрактерности миокарда предсердий, дисфункция синусового узла) [1,7,12].

Целью настоящей работы является анализ параметров электрокардиографических показателей миокарда и оценка их взаимосвязи с нарушениями ритма сердца у больных с МС и АГ.

Материал и методы

В исследование включены 105 пациентов с АГ, из которых 55 больных имеют признаки наличия МС. Диагноз МС был установлен в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009) [2,5,6], согласно которым обязательным является наличие основного критерия – абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) – и двух любых дополнительных – АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в крови $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, нестабильная стенокардия, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, постоянная форма фибрилляции предсердий, блокады ножек

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Больные с МС и АГ		Больные с АГ	
	Женщины (n=32)	Мужчины (n=23)	Женщины (n=30)	Мужчины (n=20)
Возраст, лет	58,86±1,16	56,66±3,41	56,12±1,30	54,12±1,41
ИМТ	37,82±1,06	38,35±1,28	27,8±1,42	28,17±2,01
Длительность ожирения, лет	15,55±1,42	21,0±3,37	-	-
Длительность гипертонии, лет	10,27±1,14	19,0±10,66	9,51±1,05	15,49±4,20
Общий холестерин, ммоль/л	5,62±0,22	5,90±0,48	5,76±0,61	5,40±0,74
Триглицериды, ммоль/л	2,64±0,06	2,79±0,05	2,03±0,04	2,15±0,04
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,83±0,02	0,93±0,01	1,25±0,01	1,12±0,02
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,34±0,03	4,27±0,03	3,82±0,04	4,01±0,04
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,61±0,41	6,97±0,48	5,12±0,42	5,28±0,38
HbA1c, %	5,46±0,04*	5,38±0,3*	4,21±0,20	4,42±0,43

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения.

пучка Гиса, наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, патология щитовидной железы.

Помимо общеклинического обследования, всем больным проводилось определение антропометрических показателей (индекс массы тела, объем талии), измерение АД (методом Короткова), общеклинические и лабораторные методы исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (глюкоза натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), липидограмма, исследование уровней креатинина, мочевины, гликолизированный гемоглобин, активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы).

С целью исключения ИБС всем больным была проведена нагрузочная проба на тредмиле по стандартной методике.

Всем обследуемым было проведено 24-часовое мониторирование ЭКГ с использованием мониторов “Кардиотехника” (Санкт-Петербург) с записью 3-х отведений ЭКГ с оценкой вариабельности ритма сердца (ВРС), показателей реполяризации и дисперсии реполяризации. Перед проведением ЭКГ-мониторирования больные не получали бета-блокаторы в течение 3 суток. Ультразвуковое исследование сердца проведено на аппарате IMAGIC фирмы Kontron Medical (Франция), оценка состояния левого желудочка (ЛЖ) проводилась в М- и В-режимах с определением конечно-диастолического (КДР), конечно-систолического (КСР) размера ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) в диастолу, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

При статистическом анализе использовали пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft). Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность межгрупповых отличий оценивали с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели у больных с МС и АГ

Показатели	Больные с МС и АГ	Больные с АГ
Диаметр аорты, см	2,13± 0,08	2,20±0,08
Левое предсердие, см	4,4±0,3	3,82±0,1
Конечно-диастолический размер, см	5,88±0,1	5,62±0,1
Конечно-систолический размер, см	4,19±0,11	3,85±0,11
Межжелудочковая перегородка, см	1,20±0,8	1,1±0,2
Задняя стенка, см	1,20±0,8	1,0±0,02
Фракция выброса, %	66,09±4,56	70,06±3,33
Масса миокарда левого желудочка, г	178,09±13,65	162,09±9,95
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	96,20±11,40	94,69±7,74
Конечно-систолический объем, мл	57,38±11,09	52,38±10,09
Конечно-диастолический объем, мл	162,69±9,26	154,26±9,26

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что для больных с МС характерен метаболический и сердечно-сосудистый анамнез в последовательности “ожирение-АГ”. Это соответствует большинству литературных данных [3]. У мужчин, по сравнению с женщинами, отмечаются более длительный анамнез ожирения, АГ, более выражено ожирение. При оценке показателей обмена липидов, углеводов также выявлены некоторые различия (табл. 1).

Эхокардиографические показатели больных с МС существенно не отличались от аналогичных показателей группы сравнения (табл. 2).

Таблица 3

Частота обнаружения нарушений ритма у обследованных больных

Показатель	Больные с МС и АГ		Больные с АГ	
	Женщины (n=32)	Мужчины (n=23)	Женщины (n=30)	Мужчины (n=20)
Одиочная НЖЭ	21 (72,41%)	15 (83,3%)	20 (66,6%)	15 (75,0%)
Парная НЖЭ	11 (37,93%)	10 (43,47%)	4 (13,3%)	5 (20,0%)
Групповая НЖЭ	4 (12,5%)	10 (43,47%)	2 (6,6%)	2 (10,0%)
НЖ тахикардия	8 (27,58%)	4 (17,39%)	2 (6,6%)	2 (10,0%)
Одиочная ЖЭ	11 (37,93%)	12 (66,6%)	4 (5,58%)	3 (6,23%)
Парная ЖЭ	2 (6,89%)	2 (8,7 %)	1 (3,3%)	-
Групповая ЖЭ	1 (3,44%)	-	-	-

Примечание: НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, n- количество больных.

При проведении 24-часового мониторингирования ЭКГ у больных с МС и АГ выявлены различные нарушения ритма (табл. 3 и 4).

Так, если частота одиочной наджелудочковой экстрасистолии была примерно одинаковой у больных МС и группы сравнения, то парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия, а также одиочная и парная желудочковая экстрасистолия достоверно чаще обнаруживалась у пациентов с МС. Групповые желудочковые экстрасистолы отмечены только в группе пациентов с МС. Имелись и половые особенности: у мужчин с МС отмечалась более высокая частота наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии по сравнению с женщинами. Среднесуточное количество нарушений ритма также было выше у пациентов с МС.

В.М. Проворотов с соавт. показали, что МС уже в начальных стадиях ассоциируется с нарушениями ритма: желудочковой экстрасистолией высоких градаций, наджелудочковой экстрасистолией, тахикардиями, дисфункцией синусового узла [4].

K.Umetani et al. показали, что частота наджелудочковых аритмий, в частности, фибрилляции предсердий, достоверно выше среди пациентов с МС: пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий – были выявлены у 9% больных с МС и у 4% больных без МС [16]. Регрессионный анализ показал, что МС является самостоятельным фактором риска

возникновения пароксизмальной фибрилляции – трепетания предсердий – не связанным с размерами левого предсердия и возрастом. Из 5 компонентов МС с риском пароксизмов фибрилляции предсердий с высокой степенью достоверности был связан индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м².

Вероятно, указанные особенности можно объяснить большим количеством критериев МС, что обуславливает неоднородность обследуемых групп. Так, исследование Сапожниковой И.Е. с соавт. показало, что группа пациентов с МС характеризуется более высокой частотой нарушений ритма сердца. При этом, после разделения пациентов с МС на группы в зависимости от наличия дислипидемии, избыточного веса, нарушения углеводного обмена, максимальная частота нарушений ритма была обнаружена у пациентов с МС при наличии СД [7].

Динамика временных и частотных показателей ВРС приведена в табл. 4. Анализ показателей ВРС у больных с МС обнаружил их существенные отличия от аналогичных показателей в группе пациентов с АГ. У пациентов с МС отмечены достоверно более низкие значения SDNN, RMMSD, мощности в диапазонах низких и высоких частот, что является неблагоприятным признаком и отражает снижение активности парасимпатического звена регуляции ритма сердца. Имелись и половые различия параметров ВРС:

Таблица 4

Среднесуточное количество нарушений ритма у обследованных больных

Показатель	Больные с МС и АГ		Больные с АГ	
	Женщины (n= 32)	Мужчины (n=23)	Женщины (n=30)	Мужчины (n=20)
Одиочная НЖЭ	173,5±84,3	362,2± 98,3	55,4±10,7	65,4±12,7
Парные НЖЭ	26,5±14,5	42,5±33,5	9,75±1,4	7,82±1,61
Групповые НЖЭ	2,5±1,01	6,5±1,2	1,50±0,4	1,50±0,44
НЖ тахикардия	1,5±0,18	2,5±1,2	1,50±0,4	1,50±0,44
Одиочная ЖЭ	1378,4 ± 109,9	631,0±106,2	20,45±1,03	24,34±1,1
Парная ЖЭ	87,5±15,5	2,5±1,1	2,0	-
Групповая ЖЭ	2,0	-	-	-

Примечание: * p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения.

Таблица 5

Показатели ВСП у обследованных больных

Показатель	Больные с МС и АГ		Больные с АГ	
	Женщины n=32	Мужчины n=23	Женщины n=30	Мужчины n=20
SDNN, мс	109,9±12,85*	83,8±4,0*	182,4±14,82	94,6±8,3
RMSSD, мс	60,46±15,04*	32,0±8,63*	96,8±12,9	44,5±2,6
pNN 50%	14,13±5,28*	2,0±1,04	37,83±2,34	5,1±1,81
VLF, мс ⁻¹	1824, 46±272,44*	547,20±86,58*	2467,3±387,8	1404,4±276,1
LF, мс ⁻¹	1119,46±198,97*	1850,60±79,70*	1360,4±306,3	250,72±83,54
HF, мс ⁻¹	618,26±107,89*	59,0±20,52	875,5±184,7	64,45±21,42
nHF	32,0±3,16*	25,60±3,53*	64,52±7,18	56,45±5,54
Отношение LF/HF	4,5±0,7*	4,8±0,6*	2,5±0,8	2,9±0,9

Примечание: * p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения.

у мужчин с МС выявлены более низкие значения временных показателей, характеризующих общую вариабельность и активность парасимпатического звена регуляции по сравнению с женщинами. Кроме того, отмечались более низкие значения мощности в диапазоне высоких частот и высокие значения в диапазоне низких частот (табл. 5).

Аналогичные данные продемонстрировали S.K.Park et al. при обследовании 423 пожилых мужчин, у 32% из которых был выявлен МС. Были оценены такие спектральные компоненты вариабельности сердечного ритма, как HF, LF и соотношение LF/HF. Показано, что у больных с МС снижен высокочастотный компонент HF и повышен низкочастотный компонент LF, характеризующие снижение парасимпатического и повышение симпатического тонуса вегетативной нервной системы, изменено соотношение LF/HF, характеризующее баланс регуляции симпатической и парасимпатической нервной системы [13].

Пациенты с МС характеризовались более высокой негетогенностью реполяризации желудочков по сравнению с группой больных с АГ. У женщин и мужчин с МС интервал QT составил 380,0±10,69 мс и 410,35±10,19 мс, дисперсия интервала QT — 80,0±7,6 мс и 59,21±9,1 мс соответственно. Показатели реполяризации миокарда желудочков у пациентов с АГ имели более низкие значения: интервал QT составил 342,25±42,13 мс у женщин

и 374,41±36,42 мс у мужчин, дисперсия интервала QT — 69,43±10,4 мс и 73,41±9,74 мс соответственно. Аналогичные данные были получены в исследовании S.Soydinc et al. показавшими, что у больных с МС в сравнении с контрольной группой были достоверно выше минимальный и максимальный интервал QT, а также дисперсия интервала QT [14].

Резюмируя вышеизложенное, можно полагать, что наличие МС связано с повышением электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков, что проявляется более высокой частотой наджелудочковых и желудочковых аритмий, в т.ч. высоких градаций, повышением тонуса симпатической нервной системы, возрастанием негетогенности процессов реполяризации желудочков.

Выводы

1. Больные с МС характеризуются нарушением вегетативных процессов регуляции ритма сердца, возрастанием неоднородности реполяризации желудочков, что проявляется снижением временных и частотных показателей вариабельности ритма сердца, длительности интервала QT и дисперсии реполяризации желудочков.

2. Указанные изменения коррелируют с более высокой частотой обнаружения и среднесуточным количеством наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца у данных больных.

Литература

- Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Шибаева Т.М., и др. Динамика электрофизиологических показателей сердца у больных артериальной гипертензией в зависимости от суточного профиля артериального давления, геометрии левого желудочка и метаболических нарушений // Тер. арх. 2006; 78 (9): 12-16.
- Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Кардиоваск. тер. проф. 2010; 9 (5): 4-11.
- Маколкин В.И. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения // Кардиология. 2002; 12: 91-97.
- Проворотов, М.Л. Глуховский М.Л., Нарушение ритма и проводимости у пациентов с начальными стадиями метаболического синдрома // Клиническая медицина, №7, 2009г; 26-28.
- Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваск. тер. проф. 2009; 6: приложение.
- Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваск. тер. проф. 2007; 5: приложение.
- Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. и др. Дисперсия интервала QT и JT у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями

- ми в рамках инсулинорезистентного синдрома // Вестник аритмол.-2001.- Т.24, 22-26.
8. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome // Am J Med Sci 2001;321 (4):225-236.
 9. Empana J.-P., Ducimetiere P., Balkau B. et al. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I // EHJ 2007;28(9):1149-1154.
 10. Fortaine K.R., Cheskin L. J., Borovsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment // J.Farm.Pract.1996; 43:265-270)
 11. Lown B., Verrier R.L. Neural activity and ventricular fibrillation // N Engl J Med 1976;294(21):1165-1170.
 12. Nakanishi N., Kshiwakura Y., Nishina K. et al. Metabolic syndrome and risk of isolated ST-T abnormalities and type 2 diabetes in Japanese male office workers // Industr. Hlth 2005; 43; 269-276.
 13. Park S.K., Schwartz J., Weisskopf M. et al. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study // Environ Health Perspect 2006;114(11):1718-1724.
 14. Soyuncu S., Davutoglu V., Akcay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QTc interval and QTc dispersion // Ann Noninvasive Electrocardiol 2006;11(4):313-317.
 15. Stamler R. Epidemic obesity in United States // Arch. Intern. Med. 1998; 150; 1040-1044.
 16. Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. et al. High Prevalence of Paroxysmal Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter in Metabolic Syndrome // Circ J 2007;71:252-255.
 17. Verrier R.L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new // Curr Opin Cardiol 2004;19(1):2-11.

Abstract

The paper analyses cardiac arrhythmia structure, heart rate variability and ventricular repolarisation parameters in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). The comparison group included 50 patients with AH only. The combination of AH and MS was characterised by increased electrical myocardial instability, manifested in higher incidence of supraventricular and ventricular extrasystoles (including high-grade extrasystoles), hypersympathicotonia, and increased heterogeneity of ventricular repolarisation processes.

Key words: Metabolic syndrome, heart rate variability, QT interval dispersion, cardiac arrhythmias.

Поступила 15/09 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: muna1947@mail.ru
Тел.: (8662) 42-07-44

[Шугушев Х.Х. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Василенко В.М. — к.м.н., доцент кафедры, Балаева Т.Б. — аспирант кафедры].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРЕХОДЯЩЕЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА, ДАННЫХ СУТОЧНОЙ рН-МЕТРИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Федосеева О.С.¹, Федулаев Ю.Н.^{1*}, Корочкин И.М.¹, Кузьменкова Л.В.²

РГМУ Росздрава, кафедра факультетской терапии педиатрического факультета¹; городская клиническая больница №13 ДЗ г. Москвы², Москва

Резюме

122 больных с торакалгиями на основании жалоб, анамнеза, результатов эзофагогастродуоденоскопии, данных велоэргометрии, суточного мониторирования ЭКГ, суточной рН-метрии были разделены на три группы: 1-я — больные с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ); 2-я — больные с изолированной ишемической болезнью сердца (ИБС); 3-я — больные с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца. Сопоставление клинических и инструментальных данных, корреляционный анализ отдельных показателей позволил уточнить взаимное негативное влияние ГЭРБ и ИБС, определить первичный или вторичный характер изменений на ЭКГ, рекомендовать методику совместной суточной рН- и ЭКГ-метрии в качестве дифференциально-диагностического метода исследования у больных с торакалгиями.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, параллельная суточная ЭКГ, рН-метрия.

Дифференциальная диагностика болевого синдрома в грудной клетке является одной из самых ответственных клинических задач врачебной практики и решение ее, по-прежнему, связано с большими сложностями. В последние годы все большее внимание уделяется сочетанию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) как самой распространенной клинической ситуации [1,3]. От 35 до 50% больных ИБС имеют рефлюкс-эзофагит той или иной степени выраженности [5]. И в этом случае разграничение симптомов ГЭРБ и ИБС у каждого конкретного пациента особенно важно. Проблеме дифференциального диагноза торакалгии посвящено множество публикаций, авторы которых подробно рассматривают условия возникновения и характер коронарогенных болей и болей, имеющих место при ГЭРБ [2,7,8,9,10]. Обращает на себя внимание значительное сходство этих болей: загрудинная локализация; жгучий, давящий характер; иррадиация в нижнюю челюсть, плечо, в межлопаточную область; наличие сопутствующих вегетативных реакций; даже связь с физической нагрузкой и купирование болевого синдрома нитратами в некоторых случаях. Практически все авторы считают, что дифференциальная диагностика загрудинных болей, основанная только на клинических данных, невозможна. Ключевую позицию в дифференциальной диагностике болевого синдрома в грудной клетке занимает одновременное суточное рН- и ЭКГ-мониторирование, однако даже использование такого информативного метода исследования не всегда дает ответы на все вопросы: у части больных причины болей в груди остаются невыясненными [4,5,6].

Цель исследования — проведение сравнительной оценки качественных и количественных показателей преходящей ишемии миокарда и рН-граммы у больных с ИБС, ГЭРБ и их сочетанием.

Материал и методы

Было обследовано 122 больных, находившихся на стационарном лечении ГКБ №13, в возрасте от 49 до 69 лет. Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 46 (37,8 %) больных ГЭРБ, вторую — 38 больных (31,1%) ИБС; третью — 38 (31,1%) с сочетанием ГЭРБ и ИБС. Диагноз ГЭРБ ставился на основании клинической картины и данных эндоскопического исследования. Критериями отбора во 2-ю группу (пациенты с изолированной ИБС) служили: отсутствие изжоги и эзофагитов в настоящее время и в анамнезе у пациентов, страдающих хроническими формами ИБС (стенокардия напряжения I-III функционального класса, пароксизмальные нарушения сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз). В 3-ю группу вошли пациенты с доказанной какой-либо формой ИБС и имеющие признаки ГЭРБ по данным эндоскопического исследования. Все три группы были сопоставимы по полу, возрасту. Критериями исключения больных из исследования были: острые неотложные состояния в кардиологии (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, пароксизм аритмии и т. п.), некоронарогенные формы поражения миокарда, пороки сердца, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, злокачественные новообразования, сахарный диабет, признаки острого или обострения хронического инфекционного заболевания, эндоскопически негативная форма

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей велоэргометрии у пациентов трех групп

Показатели	1 группа (ГЭРБ) n=46	2 группа (ИБС) n=38	3 группа (ГЭРБ+ИБС) n=38
Общая продолжительность нагрузки, сек.	610,5 ± 62,2	430,5 ± 61,1	370,7 ± 55,4
Амплитуда максимального смещения сегмента ST, мкВ	112,5 ± 22,4	153,3 ± 33,1	192,8 ± 42,1
Время достижения депрессии сегмента ST <100 мкВ, сек.	590,3 ± 20,2	370,7 ± 48,4	288,9 ± 39,6
Уровень нагрузки, MET	8,8±0,9	6,8±0,8	5,7±0,7
	p1-2, (%)	p1-3, (%)	p2-3, (%)
Общая продолжительность нагрузки, сек.	p<0,001 (29,5%)	p<0,001 (39,3%)	p>0,05 (15,9%)
Амплитуда максимального смещения сегмента ST, мкВ	p>0,05 (26,6%)	p<0,05 (41,7%)	p>0,05 (20,5%)
Время достижения депрессии сегмента ST <100 мкВ, сек.	p<0,001 (37,3%)	p<0,001 (51,1%)	p<0,05 (22,1%)
Уровень нагрузки, MET	p<0,05 (22,8%)	p<0,001 (35,3%)	p>0,05 (16,2%)

ГЭРБ, осложненное течение сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний.

Всем пациентам в течение 14 дней с момента их поступления в стационар проводился следующий комплекс обследования: фиброэзофагогастродуоденоскопия, рентгеноскопия пищевода и желудка, велоэргометрия с непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузкой в вертикальном положении больного по стандартной методике, суточная рН-ЭКГ — метрия с помощью аппарата “Гастроскан-ЭКГ” (“Исток — Система”, Фрязино). Рефлюксы считали патологическими при рН<4 и продолжительности более 5 минут. Критериями диагностически значимой ишемии миокарда были: подъем сегмента ST более чем на 150 мкВ; депрессия сегмента ST горизонтального или косонисходящего характера более чем на 100 мкВ; депрессия сегмента ST косовосходящего характера более чем на 150 мкВ (характер смещения сегмента ST определяется по двум сопряженным точкам, находящимся соответственно на расстоянии 60 и 80 мсек. от точки j), при этом, длительность ишемических изменений в каждом эпизоде была не менее 1 минуты. Наличие болевого синдрома, сопровождающегося диагностически значимым смещением сегмента ST, рассматривалось как эпизод болевой ишемии миокарда (стенокардии).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ “Биостатистика 4.03”. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ($M \pm m$), а качественные — в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными показателями оценивали, используя Т — критерий Mann — Whitney. Статистическая достоверность считалась доказанной при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) с определением направления и силы связи между признаками оценивали по методу квадратов Пирсона.

Результаты и обсуждение

По результатам проведения нагрузочной пробы установлено, что общая продолжительность нагрузки и время достижения диагностически значимого смещения сегмента ST у больных 1 группы были максимальными, поскольку у всех пациентов проба была доведена до критериев отрицательного ее результата (табл.1). Достоверно меньшие показатели общей продолжительности нагрузки и времени достижения диагностически значимого смещения сегмента ST у больных 2 и 3 группы были обусловлены достижением положительного результата или возникновением клинической ситуации, требовавшей прекращения пробы. Аналогичная закономерность по группам прослеживалась и по показателю уровня нагрузки. Амплитуда максимального смещения сегмента ST у всех больных 1-ой группы соответствовала критерию отсутствия преходящей ишемии миокарда, в отличие от аналогичного показателя 2-й и 3-й групп больных, у которых выраженность смещения сегмента ST убедительно свидетельствовала о наличии преходящей ишемии миокарда. При этом, у 8(21,1%) больных 3 группы количественное значение смещения сегмента ST соответствовало критериям синдрома “основного ствола левой коронарной артерии” по В.А. Алмазову (1998).

Из показателей болевой и безболевой ишемии миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ наибольшее значение имели: максимальное смещение сегмента ST, продолжительность ишемии миокарда за сутки, суммарная площадь смещения сегмента ST, общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки, — значения которых были достоверно большими ($p < 0,05$) у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ по сравнению с больными с изолированной патологией. Так, общее количество эпизодов болевой ишемии миокарда за сутки у пациентов с сочетанной патологией составило $10,8 \pm 1,2$, что больше на 79,7%, чем при изолированном течении ИБС, и на 33,4% больше чем у больных с ГЭРБ ($p < 0,001$). При этом общая продолжительность болевой ишемии миокарда за сутки у больных 3-й груп-

Таблица 2

Результаты суточного мониторирования внутрипищеводного pH

	1 группа (ГЭРБ) n=46	2 группа (ИБС) n=38	3 группа (ГЭРБ+ИБС) n=38	Норма
Общее число рефлюксов	78,8±19,0	36,1±11,6	102,5±21,3	46,9
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	10,4±1,4	0	15,6±1,7	3,5
Самый длительный рефлюкс, мин	39,6±6,8	12,4±6,3	60±16,3	20
Общее время с pH<4 (%)	18,5±3,3	0	27,0±3,1	4,5
	p1-2	p1-3	p2-3	
Общее число рефлюксов	<0,05 (54,2%)	>0,05 (23,2%)	<0,001 (64,8%)	
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	-	<0,05 (33,4%)	-	
Самый длительный рефлюкс, мин	<0,001 (68,7%)	>0,05 (34,0%)	<0,001 (79,4%)	
Общее время с pH<4 (%)	-	<0,05 (31,5%)	-	

пы была 78,4±7,9 мин/сутки, что соответственно на 60,4% и 42,3% больше, чем у больных 2 и 3 групп. Суммарная площадь смещения сегмента ST у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ составила 7453,3±543,3 мин/мкВ, при изолированной ИБС — 3612,0±322,9 мин/мкВ и при изолированной ГЭРБ — 5223,1±312,2 мин/мкВ. Обращают внимание бóльшие значения аналогичных показателей безболевой ишемии миокарда при сохранении акцентов между группами. Так, у пациентов 3-й группы продолжительность ишемии миокарда за сутки составила 166,5±15,3 мин / сутки (58,2±5,4 в группе 2 и 96,6±10,4 в группе 1); количество эпизодов безболевой ишемии миокарда за сутки зарегистрировано 19,6±2,0 (что на 63,8% больше, чем в группе 2, и на 38,3% больше чем в группе 1) (p<0,001).

Учитывая доказанное отсутствие ИБС у всех пациентов группы 1, все эпизоды значимой ишемии миокарда, по данным ЭКГ, соотносились с клинической картиной (по дневнику пациента) и данными параллельной pH — метрии, что позволило уточнить их вторичный характер на фоне патологических пищеводных рефлюксов.

По результатам суточной pH-метрии наибольшие отклонения по характеру и по тяжести рефлюкса выявлены у пациентов группы 3 (табл. 2).

Наибольший интерес при оценке параллельных изменений pH-граммы, ЭКГ и клинической симптоматики для нас представляли пациенты с сочетанием ИБС и ГЭРБ. Согласно результатам корреляционного анализа, всех пациентов можно было разделить на следующие группы:

1. Рефлюксы при ГЭРБ служили триггером в возникновении приступов стенокардии и сопровождалась классическими признаками ишемии миокарда на ЭКГ у 13 пациентов (34%).

2. У 16 больных (42%) рефлюксы при ГЭРБ служили триггером в возникновении нарушений ритма (чаще желудочковая экстрасистолия) и ощущались больными как перебои в работе сердца.

3. Патологические рефлюксы сопровождалась болевым синдромом в грудной клетке или изжогой и изменениями на ЭКГ диагностически незначимыми

(депрессия / элевация сегмента ST менее 1 мм, либо более 1мм, но косовосходящего характера) — у 8 пациентов (21%), что расценивалось как вторичные изменения ЭКГ.

4. У 4 больных (10%) четкой взаимосвязи между патологическими рефлюксами и приступами стенокардии или признаками ишемии по ЭКГ выявлено не было.

Корреляционный анализ по методу Пирсона показателей ишемии миокарда и pH — метрии выявил прямую связь средней силы при сравнении пациентов 1 и 2 групп (r>0,3) и прямую сильную связь при сравнении пациентов 2 и 3 групп (r>0,7). Это дает возможность говорить о том, что одновременное суточное ЭКГ- и pH — мониторирование позволяет с высокой точностью интерпретировать клиническую картину путем сопоставления изменений на ЭКГ и наличия патологических рефлюксов.

Выводы

1. Пациенты с сочетанной патологией ИБС и ГЭРБ характеризуются наименьшей толерантностью к физической нагрузке по сравнению с пациентами с изолированно протекающими заболеваниями.

2. Показатели болевой и безболевой ишемии миокарда, по данным холтеровского мониторирования (максимальное смещение сегмента ST, продолжительность ишемии миокарда за сутки, суммарная площадь смещения сегмента ST, общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки), имели достоверно бóльшие (p<0,001) значения у пациентов с сочетанной патологией ИБС и ГЭРБ, что говорит об отрицательном влиянии ГЭРБ на течение ИБС и ухудшении прогноза для жизни для данной группы больных.

3. Наибольшие отклонения по характеру и тяжести рефлюкса отмечены у пациентов III группы, что свидетельствует в пользу наличия негативного влияния ИБС на течение ГЭРБ.

4. При одновременном наличии у больного двух заболеваний — ИБС и ГЭРБ — одновременное суточное ЭКГ- и pH- мониторирование позволяет с высокой точностью интерпретировать симптомы последних у абсолютного большинства больных.

Литература

1. Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б. Гастроэзофагеальная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом и язвенной болезнью. Клинико-эпидемиологические и этнологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Красноярск, 2005, С.18-19.
2. Голочевская В.С. Пищеводные боли: умеем ли мы их распознавать? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. №3. - С. 43-46.
3. Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. 2004. № 4. С. 16-19.
4. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова. - М.: ИД "МЕДПРАКТИКА" - М, 2005.- 208 с.
5. Пасечников В.Д., Ковалева Н.И., Суханова Т.К. и др. Экстрапищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта: от этиологии к диагностике и лечению. Материалы научно-практической конференции / Под ред. проф. Калинина А.В. - М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2001.- 65 с.
6. Погромов А.П., Шишлов А.Ю., Стремоухов А.А. и др. Результаты одновременного рН и ЭКГ-мониторирования у больных с кардиалгией // Клиническая медицина. - 2001. - № 1. С. 26-29.
7. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // CONSILIUM MEDICUM. - 2002. - № 2. - С. 3-4.
8. Hungin A.P., Raghunath A.S., Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extraesophageal spectrum of reflux-induced disease // Family practice 2005;22:591-603.
9. Manterola C, Barroso M.S., Losada H. et al. Prevalence of esophageal disorders in patients with recurrent chest pain // Dis Esophagus 2004; 17: 285-291.
10. Ruigomez A., Garcia Rodriguez L.A., Wallander M.-A., Johansson S. et al. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice // Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:751-760. (цит.по: Провоторов В.М., Шаповаловой М.М. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2007. №1. С.89-93).

Abstract

In 122 patients with chest pain syndrome, anamnestic and clinical data, as well as the results of oesophagogastroduodenoscopy, veloergometry, 24-hour ECG monitoring, and 24-hour pH monitoring, were analysed. All participants were divided into three groups: Group 1 – patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) only; Group 2 – patients with coronary heart disease (CHD) only; and Group 3 – patients with GERD and CHD. Adverse mutual effects of GERD and CHD were demonstrated, based on clinical and instrumental data. Primary and secondary ECG changes were identified, and a method for simultaneous 24-hour ECG and pH monitoring was proposed as a differential diagnostic tool in patients with chest pain syndrome.

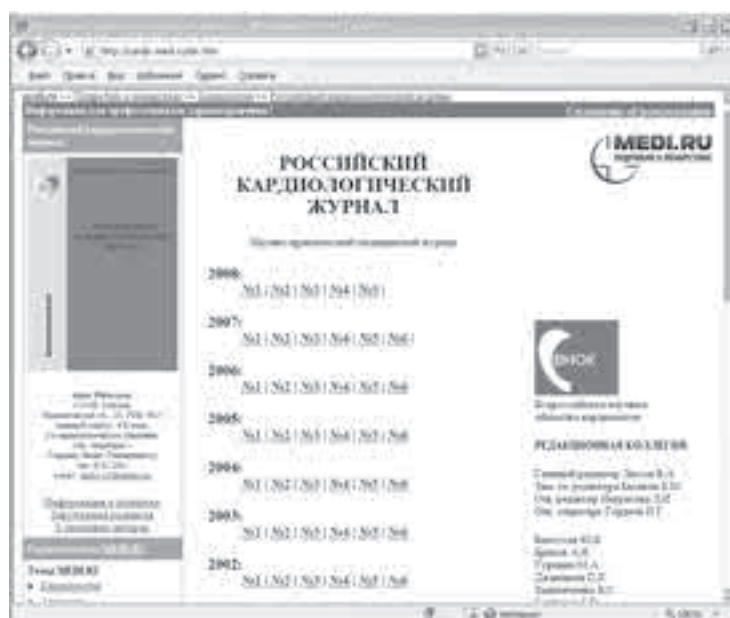
Key words: Coronary heart disease, gastro-oesophageal reflux disease, simultaneous 24-hour ECG and pH monitoring.

Поступила 02/09 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: kuwert@yandex.ru
Тел.: (905) 7176247

[Федосеева О.С. – аспирант кафедры, Федулаев Ю.Н. (*контактное лицо) – д.м.н., профессор кафедры, Корочкин И.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета, Кузьменкова Л.В. – заведующая 1-м терапевтическим отделением].

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



КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ДИНАМИКА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ АРТЕРИЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ

Дзерве В.Я.^{1*}, Поздняков Ю.М.²

Научный институт кардиологии Латвийского университета¹, Рига, Латвия; Московский областной кардиологический центр², Жуковский, Московская область

Резюме

Приведены данные 3 проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований с участием больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и болезнью периферических артерий (БПА) с целью сравнения динамики показателей велоэргометрии, силы различных скелетных мышц у больных ИБС, динамики толерантности к физической нагрузке у больных БПА на фоне продолжительной стандартной терапии с добавлением или без добавления Милдроната (М).

Результаты исследования в условиях 3- и 12-месячного лечения ИБС и 24- недельного лечения БПА у пациентов, употребляющих М, показали значительное увеличение продолжительности ВЭМ нагрузки и максимальной достигнутой нагрузки, существенное увеличение максимальной силы 2 отличительных по своему составу волокон мышечных групп у больных ИБС, значимый прирост абсолютной продолжительности тредмил нагрузки (ACD) у больных БПА по сравнению с группой Плацебо. Результаты подтверждают целесообразность и безопасность длительного применения М. Благоприятное влияние М на ACD сохраняется даже через месяц после прекращения добавления М в схему лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, болезнь периферических артерий, велоэргометрия, скелетные мышцы, толерантность к физической нагрузке, стандартная терапия, милдронат.

Экспериментально установлено, что милдронат (М) обладает кардиопротективными свойствами, т. е. способствует выживанию клеток миокарда в условиях ишемии. Этот эффект обусловлен уникальным механизмом действия М, который, подавляя синтез и реабсорбцию карнитина, снижает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, предотвращая повреждение мембран митохондрий вследствие накопления в них метаболитов жирных кислот. Вследствие ограниченного транспорта и окисления жирных кислот (СЖК) в митохондриях включается альтернативный путь производства энергии путем окисления глюкозы [4].

Под влиянием М в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина, который способствует биосинтезу NO — окиси азота, основного фактора, регулирующего тонус сосудов и влияющего также на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов. В совокупности эти эффекты обуславливают положительное действие М на микроциркуляцию [5].

Установлено также, что М активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза — гексокиназу и пируватдегидрогеназу, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Под влиянием М повышается активность этих фер-

ментов и индуцируется их биосинтез. Таким образом, М является цитопротектором 2-го поколения, механизм которого основан на коррекции метаболизма, оптимизации процессов производства и потребления кислорода, предотвращении повреждения мембран клеток, возобновлении внутриклеточного транспорта АТФ, восстановлении функции ионных насосов и индукции биосинтеза и накопления белков, ответственных за альтернативные процессы энергообеспечения и сохранение жизнеспособности ишемизированной ткани [4,5,7,9].

Следовательно, имеются основания предполагать, что в клинике ишемической болезни сердца (ИБС) и болезни периферических артерий (БПА), т. е. в условиях ишемии, свойства М могут проявляться в виде повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения систолической функции миокарда, снижении периферического сопротивления артерий и, в конечном счете, повышением качества жизни пациентов.

Цель настоящего исследования заключалась в проверке одной из составляющих вышеизложенной гипотезы — возможности повышения толерантности к физической нагрузке больных ИБС и БПА на фоне длительного применения М в сочетании со стандартной терапией путем рандомизированных клинических исследований.

Задачи исследования — сравнение динамики показателей велоэргометрии (ВЭМ), силы различных скелетных мышц у больных ИБС, динамики толерантности к физической нагрузке у больных БПА на фоне продолжительной стандартной терапии с добавлением или без добавления М.

Материалы и методы

Для достижения цели были проведены 3 проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований с участием больных ИБС и БПА.

В первое исследование (**исследование А**) было включено 120 пациентов ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) из двух клинических центров Латвии и Литвы. Критерием включения являлось наличие ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA, которая развилась в результате ИБС. Для объективизации отбора пациентов обязательным требованием было наличие систолической дисфункции миокарда, подтвержденной ЭхоКГ. Исследование завершили 117 пациентов.

Было проведено сравнение результатов пероральной терапии в течение 3-х месяцев следующими комбинациями лекарств:

Второе исследование (**исследование В**) по оценке эффективности и безопасности терапии М в сочетании со стандартной терапией проводилось в течение 12 месяцев на 278 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III класса (Canadian Cardiovascular Society) обоего пола в 37 исследовательских центрах 4 стран — Латвии, Литвы, России и Украины (MILSS II). Пациенты принимали М в дозе 500 мг 2 р/сут (137 пациентов) или плацебо (П) (141 пациент). В течение всего периода исследования пациенты принимали индивидуально подобранную базисную (стандартную) терапию, включающую β-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор АПФ, блокатор рецепторов ангиотензина II.

Третье исследование (**исследование С**) по оценке эффективности и безопасности терапии М в дозе 500 мг 2 р/сут в сочетании со стандартной терапией проводилось в течение 24 недель с участием 62 больных ПБА со стабильными симптомами перемежающейся хромоты (ПХ) в течение не менее 3 месяцев в одном клиническом центре Латвии. Завершили исследование 57 пациентов.

В соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации (1964, доп. 2002), перед включением в исследование пациенты были проинформированы о сущности и условиях проводимого исследования, а также было получено их письменное согласие на добровольное участие в исследовании.

Основной критерий эффективности — повышение толерантности к физической нагрузке после 3- или 12- месячного курса лечения больных ИБС и после 6- месячного лечения больных БПА.

Таблица 1

Группы пациентов, комбинация и дозировка лекарств

Группа пациентов	Комбинация лекарств	Доза лекарств (мг/ день)
1-я исследуемая группа (ML20)	Милдронат + Лизиноприл	1000 + 20
2-я исследуемая группа (ML5)	Милдронат + Лизиноприл	1000 + 5
Контрольная группа (L20)	Плацебо + Лизиноприл	----- + 20

Показателями толерантности к физической нагрузке служили:

- динамика продолжительности нагрузки во время ВЭМ;
- динамика показателей максимальной нагрузки во время ВЭМ;
- динамика показателей суммарной внешней работы во время ВЭМ;
- динамика продолжительности выполнения нагрузки до появления отклонения сегмента ST не менее, чем на 1 мм на ЭКГ во время проведения ВЭМ;
- изменение продолжительности выполнения нагрузки до появления приступа стенокардии во время проведения ВЭМ;
- гемодинамическая реакция на нагрузку (динамика артериального давления, частоты пульса с определением двойного произведения (DP) и миокардиального резерва (MR));
- динамика продолжительности пробы с физической нагрузкой на тредмиле (ТФН)
- динамика максимально возможной нагрузки 3-х мышечных групп: мышц кисти, производящих аддукцию большого пальца руки, мышц предплечья, производящих сжатие кулака (handgrip) и икроножных мышц, производящих плантарную флексию;

ВЭМ проводили согласно стандартному протоколу, начиная с нагрузки 25 W со ступенчатым приростом нагрузки на 25 W через каждые 3 минуты.

ВЭМ проводили перед и после 3- месячного лечения (исследование А), перед лечением, после 6 мес. и 12 мес. лечения (исследование В).

В исследование включили только тех пациентов, у которых продолжительность ВЭМ теста в 2-х визитах перед рандомизацией не отличалась более чем на 15 %.

Основные показатели ВЭМ: продолжительность нагрузки в минутах (ЕТ), максимальная нагрузка W (ML); суммарная внешняя работа ΣPW , kJ ($PW = \text{нагрузка в } W \times \text{ЕТ (s)} / 1000$ в каждой ступени ВЭМ; миокардиальный резерв (MR). Для определения MR, вычисляли двойное произведение (DP) систолического артериального давления (P_s) и частоты сердечных сокращений (F) перед (DP_B) и после ВЭМ (DP_{max}): $DP = P_s \times F \times 10^{-2}$. $MR = DP_{max} / DP_B$.

Показатель восстановления пульса определялся по формуле:

$AR = ML \times F_{\max} / \text{вес (кг)} \times F_{2\min}$ где $F_{\max}$ — частота сердечных сокращений в максимуме нагрузки, $F_{2\min}$ — частота сердечных сокращений на 2-й минуте после прекращения ВЭМ.

Показатель выносливости определялся по формуле:

$$IR = ML \times 1000 / \text{вес (кг)} \times F_{\max}$$

ТФН проводили согласно стандартному протоколу с постоянной скоростью ходьбы 3,2 км/час со ступенчатым приростом наклона на 2% через каждые 2 минуты. Критериями прекращения ТФН служили симптомы ПХ. Фиксировалось абсолютное (ACD) и инициальное (ICD) расстояние до ПХ. Определение максимально возможной нагрузки мышц кисти и икроножных мышц проводилось специальными динамометрами, описанными ранее [8].

Статистическая обработка результатов

Обработку данных проводили с помощью системы SPSS vers.15. Использовались стандартные методы описательной статистики, дисперсионный анализ, известные критерии значимости.

Результаты

1. Толерантность к физической нагрузке (ВЭМ).

Показатели велоэргометрии при сравнении их динамики в течение 3- месячного курса терапии (исследование А):

а) продолжительность нагрузки: во всех 3 группах пациентов наблюдается статистически значимое увеличение (в гр. $L20$ $p=0,04$; $ML20$ $p=0,0004$; $ML5$ $p=0,03$). В различиях между группами статистическая значимость не наблюдается, хотя прирост продолжительности нагрузки в группе $ML20$ наиболее выражен (в среднем — 60 сек. по сравнению с 45 сек в гр. $ML5$ и 36 сек в гр. $L20$).

в) максимальная достигнутая нагрузка: во всех 3 группах пациентов наблюдается увеличение после

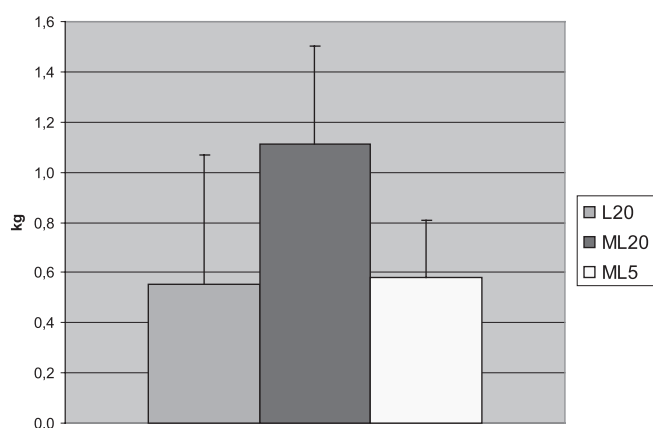


Рис.1. Изменение максимальной силы аддукции большого пальца руки после 3 мес. курса лечения (кг±SE).

лечения, однако статистически значимый прирост имеется только в обеих гр. комбинированной терапии М, где прирост, в среднем, 8% ($ML20$ с $73,6 \pm 4,6$ до $80,0 \pm 5,2$ W $p=0,003$; $ML5$ с $74,4 \pm 4,3$ до $80,3 \pm 4,7$ W $p=0,048$).

с) суммарная внешняя работа: во всех 3 группах пациентов наблюдается увеличение после лечения ($ML20$ $p=0,0004$; $ML5$ $p=0,009$; $L20$ $p=0,006$).

д) гемодинамическая реакция на нагрузку: прирост систолического артериального давления (ΔP_s) на фоне максимальной нагрузки (по сравнению с давлением перед нагрузкой) до и после лечения в группе $L20$ составляет $6,25 \pm 3,18$ mmHg, $ML5$: $3,52 \pm 2,2$ мм рт. ст. а в группе $ML20$ прирост минус $1,73 \pm 1,9$ мм рт. ст.. Различия ΔP_s между группами $L20$ / $ML5$ и $L20$ / $ML20$ статистически достоверны ($p=0,01$ и $p=0,002$ соответственно).

Прирост диастолического артериального давления (ΔP_d) на фоне максимальной нагрузки до и после лечения в группах статистически достоверно не отличается, хотя ΔP_d в группе $ML20$ наименьший ($ML20$: $1,81 \pm 0,98$; $ML5$: $2,74 \pm 1,97$; $L20$: $2,69 \pm 2,0$ мм рт. ст.).

Сравнивая прирост пульсового артериального давления на фоне максимальной нагрузки до и после лечения в группе $L20$ этот показатель составляет $4,18 \pm 2,34$ мм рт. ст., в группе $ML5$ — $0,8 \pm 1,45$ а в гр. $ML20$ — минус $3,08 \pm 2,76$ мм рт. ст. Различия между группами $L20$ / $ML5$ и $L20$ / $ML20$ статистически достоверны ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно).

Анализируя соотношения надежд (odds ratio — OR) между группами в отношении изменений P_s на фоне максимальной нагрузки констатировали, что пациентам $ML20$ в результате лечения в 1,5 раза больше надежд достичь уменьшения прироста P_s на фоне максимальной нагрузки по сравнению с пациентами группы $L20$ (интервал OR 95% значимости — 0,6; 3,4), а пациентам $ML5$ — в 1,4 раза больше надежд (интервал OR 95% значимости — 0,6; 3,1).

Анализируя OR в отношении изменений P_d на фоне максимальной нагрузки констатировали, что пациентам $ML20$ в результате лечения в 1,1 раза больше надежд достичь уменьшения прироста P_d на фоне максимальной нагрузки по сравнению с пациентами группы $L20$ (интервал OR 95% значимости — 0,5; 2,3), также пациентам $ML5$ — в 1,1 раза больше надежд (интервал OR 95% значимости — 0,5; 2,4).

Анализируя OR в отношении изменений пульсового давления в максимуме нагрузки констатировали, что пациентам $ML20$ в результате лечения в 1,5 раза больше надежд достичь уменьшения его прироста на фоне максимальной нагрузки по сравнению с пациентами группы $L20$ (интервал OR 95% значимости — 0,6; 3,5), а пациентам $ML5$ — в 1,4 раза больше надежд (интервал OR 95% значимости — 0,6; 3,3).

Миокардиальный резерв после курса лечения увеличивался во всех 3 группах, однако статистиче-

Таблица 3

Сводные данные статистической обработки результатов (исследование А) ↑ - увеличение;
 ↑ - стат. дост. изменения не наблюдаются в группе L20; ↑ - наблюдается во всех группах
 фон - состояние до двойной слепой терапии; t - статистически недостоверная тенденция

Метод исследования Показатель (среднее +/- CO)	После 3-х месячной терапии		
	ML20	ML5	L20
Велоэргометрия	↑ p=0.0004 vs. фон	↑ p=0.03 vs. фон	↑ p=0.04 vs. фон
время нагрузки (мин.)	↑ p=0.003 vs. фон	↑ p=0.048 vs. фон	↑ (t)
максимальная нагрузка суммарная работа	↑ p=0.0004 vs. фон	↑ p=0.009 vs. фон	↑ p=0.006 vs. фон
пок. восстановления ЧСС	↑ p=0.0002 vs. фон	↑ (t)	↑ (t)
миокардиальный резерв	↑ p=0.046 vs. фон	↑ p=0.02 vs. фон	↑ (t)
Максимальная сила мышц конечностей (динамометрия)	↑ p=0.01 vs. фон	↑ p=0.02 vs. фон	↑ (t)
Тест аддукции большого пальца руки			
Максимальная сила (кг)			
Тест плантарной флексии	↑ p=0.034 vs. фон	↑ (t)	↑ (t)
максимальная сила (кг)			

ски значимый прирост имел место только в обеих группах комбинированной терапии М, где прирост в среднем 10% (ML20 с $2,1 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,1$ Ед. $p=0,046$; ML5 с $1,9 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,1$ Ед. $p=0,02$).

Показатель восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) после курса лечения увеличивался во всех 3 группах, однако статистически значимый прирост на 14,3% был только в гр. ML20 с $1,4 \pm 0,1$ до $1,6 \pm 0,1$; $p=0,0002$.

2. Максимальная сила мышц конечностей

а) тест аддукции большого пальца руки: в группах ML20 и ML5 после курса лечения наблюдается статистически значимое увеличение максимальной силы – в гр. ML20 с $15,94 \pm 1,19$ до $17,6 \pm 1,13$ кг ($p=0,01$) или на 10,4%, а в гр. ML5 – с $15,95 \pm 1,19$ до $16,5 \pm 1,26$ кг ($p=0,02$) или на 3,4%. В гр. L20 имеет место тенденция к приросту.

Суммарные данные изменения силы в группах отражены на рис.1

в) тест плантарной флексии: статистически значимое увеличение максимальной силы после курса лечения наблюдается только в гр. ML20 с $70,83 \pm 7,77$ до $77,21 \pm 8,32$ кг ($p=0,01$) или на 9%. В гр. ML5 и L20 имеет место тенденция к приросту.

с) тест сжатия кулака: во всех группах наблюдалось статистически недостоверное увеличение в ходе лечения.

Результаты исследования В показали, что после 12 мес. лечения ИБС продолжительность велоэргометрической нагрузки пациентами, принимающими М, увеличилась на 10%, тогда как в группе П – лишь на 2,4%. Разница продолжительности выполнения ВЭМ на 12-м месяце между группами терапии составила 13% в пользу группы М ($p=0,009$). Следует отметить, что в группе П продолжительность ВЭМ после 6 мес. лечения даже снижается и к 12 месяцам этот параметр на 2,1% ниже по сравнению с продолжительностью

ВЭМ на 6 месяцах лечения (рис.2). Кроме того, при анализе подгрупп пациентов в зависимости от возраста было выявлено, что терапия М также увеличивала продолжительность ВЭМ пациентами старше 70 лет.

Максимальная достигнутая нагрузка: среднее изменение максимальной достигнутой нагрузки в группе пациентов, получавших М, составило $7,78 \pm 13,90$ W, тогда как в группе плацебо, – $0,10 \pm 12,40$ W ($p<0,001$). Это означает, что через 12 мес терапии величина максимальной достигнутой нагрузки пациентами М увеличилась на 6,7%, а разница в показателях максимальной достигнутой нагрузки на 12-м месяце между группами М и П составила 8,3% в пользу первой группы пациентов.

Длительность выполнения нагрузки до появления отклонения сегмента ST

До начала терапии среднее время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в группе М составило $425,63 \pm 160,97$ с, в группе плацебо – $398,98 \pm 145,75$ с (различия между группами статистически недостоверны, $p=0,185$). Через 12 мес лечения этот показатель в группе М увеличился

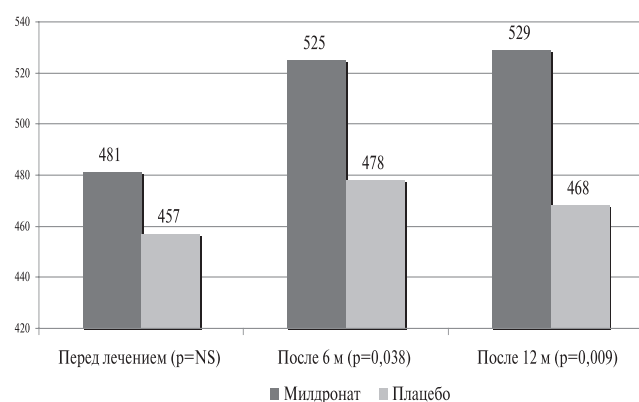


Рис.2 Продолжительность велоэргометрической нагрузки (сек).

Таблица 4

Изменения ACD по сравнению с визитом рандомизации (1-3) и ΔACD 1 мес после окончания курса по сравнению с показателем на 24 нед.(4)

1) После 4 нед		2) После 12 нед.		3) После 24 нед.		4) 1 мес. после окончания /24 нед.	
М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)
85.04 ±93.44	54.67 ±82.31	176.07 ±154.85	67.67 ±89.69	231,22 ±179,02	126 ±120,72	19.68 ±85.58	-31.43 ±79.17
p=0.141		p=0.003		p=0.026		p=0.032	

до $483,83 \pm 193,99$ с, в то время как в группе плацебо — до $425,98 \pm 159,12$ с ($p=0,01$). Следовательно, 12-месячная терапия М увеличила продолжительность выполнения велоэргометрической нагрузки до появления депрессии сегмента ST (не менее чем на 1 мм) на 13,6% по сравнению с исходными показателями, разница в показателях на 12-м месяце между группами М и плацебо составила 13,9% в пользу пациентов группы М.

Изменение продолжительности выполнения нагрузки до появления приступа стенокардии во время проведения ВЭМ: средняя продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии у больных в группе М составляла $460,50 \pm 155,51$ с, в группе плацебо — $443,29 \pm 148,23$ с ($p=0,340$). Через 12 мес лечения у пациентов, получавших исследуемый препарат, этот показатель увеличился до $490,50 \pm 207,27$ с, в то время как в группе больных, принимавших плацебо, практически не изменился — $443,06 \pm 168,91$ с ($p=0,044$). Таким образом, терапия Милдронатом в течение 12 мес позволяет увеличить продолжительность выполнения нагрузки до появления приступов стенокардии на 6,5% по сравнению с исходными показателями, разница в показателях на 12-м месяце между группами М и плацебо составила 10,6% в пользу пациентов группы Милдроната.

Результаты исследования С обобщены в табл.4 и 5.

Из приведенных данных следует, что по мере продолжения лечения в обеих группах ACD увеличивается, однако разница прироста существенно больше в гр. М (кроме лечения длительностью 4 нед). Особо следует отметить, что разница в ACD между группами сохранилась и через один месяц после прекращения терапии, где ACD в гр. М даже несколько прирастает ($19,68 \pm 85,58$ м), в то время как в гр. П снижается ($-31,43 \pm 79,17$ м).

Такая же динамика наблюдается и в отношении ICD (табл.5).

Обсуждение результатов

Обсуждая результаты исследования динамики толерантности к физической нагрузке в условиях 3- и 12- месячного лечения ИБС и 24 -недельного лечения ПБА с добавлением в терапевтическую схему Милдроната, следует отметить, что они вполне согласуются с выдвинутой гипотезой о влиянии М на энер-

гетический метаболизм тканей, в т.ч. миокарда и скелетных мышц. Клиническим подтверждением этого следует считать приведенные данные о повышении уже после 3 — месячной терапии М таких показателей толерантности как продолжительность ВЭМ нагрузки и максимальная достигнутая нагрузка, значимый прирост ACD и ICD у больных БПА, употребляющих М, и также существенное увеличение максимальной силы 2 различных по своему составу волокон мышечных групп у пациентов, употребляющих М. Следует, однако, отметить, что прирост основных показателей ВЭМ нагрузки в группе М у больных ИБС более убедителен после 12 мес непрерывного лечения, а прирост ACD и ICD — после 24 недель лечения ПБА. Эти результаты косвенно подтверждает ранее выдвинутый тезис о целесообразности длительного применения М и в значительной мере отвечает на вопрос о продолжительности безопасного применения этого корректора метаболизма [1].

Кроме того, обращает внимание факт, что благоприятное влияние М сохраняется даже через месяц после прекращения добавления М в схему лечения ПБА. Научный и практический интерес вызывают также наши данные о динамике гемодинамической реакции во время и после ВЭМ в условиях применения М, в частности, об **уменьшении** прироста артериального давления в максимуме ВЭМ в гр. *ML20* и *ML5* по сравнению с гр. *L20* и увеличении показателя восстановления ЧСС в гр. *ML20* в конце курса лечения. Как известно, увеличение ЧСС во время работы определяют 2 механизма:1) «центральная команда» в начале работы (до прироста ЧСС до 100 х/мин), которая снимает парасимпатическую регуляцию и 2) стимуляция симпатической нервной системы (СНС), которая определяет дальнейший прирост ЧСС во время работы вследствие включения геморефлексов с работающими мышцами. Предполагается, что активация этих рефлексов связана с усиленным образованием молочной кислоты в работающих мышцах с последующей активацией СНС, которая, в свою очередь, способствует развитию прессорной реакции во время нарастающей нагрузки [6]. В свете этих физиологических механизмов развития прессорной реакции очень привлекательными являются наши результаты о торможении прироста артериального давления в максимуме ВЭМ нагрузки в гр.М, что

Таблица 5

Изменения ICD по сравнению с визитом рандомизации (1-3) и Δ ICD 1 мес после окончания курса по сравнению с показателем на 24 нед.(4)

1) После 4 нед		2) После 12 нед		3) После 24 нед		4) 1 мес после окончания /24 нед	
М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)	М (N=27)	П (N=30)
40.81 ±58.95	32.53 ±50.29	89.26 ±105.78	23.03 ±57.73	123.93 ±114.73	50.30 ±62.56	24.88 ±66.69	10.61 ±51.42
p=0.549		p=0.025		p=0.033		p=0.265	

можно объяснить предотвращением образования лактата Милдронатом. Уменьшение ЧСС сразу после нагрузки определяется возобновлением активности парасимпатической нервной системы (ПНС). Считается, что показатель восстановления ЧСС является отражением возобновления вагального тонуса и независимым индикатором смертности. Доказано, что у больных ИБС независимо от ангиографической находки, функции левого желудочка и толерантности к нагрузке, существует тесная взаимосвязь между снижением показателя восстановления ЧСС и увеличением смертности [2,10].

Методом перфузионной сцинтиграфии показано, что снижение показателя восстановления ЧСС свидетельствует об ишемии миокарда [3]. Из изложенного следует, что полученные нами данные о статистически значимом увеличении показателя восстановления ЧСС в гр. *ML20* имеют исключительную важность, так как свидетельствуют о том, что М в составе комплексной терапии ИБС с ХСН может благоприятно повлиять на выживаемость пациентов. Можно предполагать, что этому способствует также увеличение чувствительности барорефлекса под влиянием длительной терапии М, что нами было показано ранее [12].

Интерес вызывают также полученные данные о динамике максимальной силы различных мышечных групп в ходе лечения М. Как было показано, в гр. *ML20* было установлено статистически значимое увеличение силы аддукции большого пальца руки ($p=0,01$) и плантарной флексии ($p=0,01$), в гр. *ML5* – увеличение силы аддукции большого пальца руки ($p=0,02$), а в тесте нагрузки мышц предплечья не установлены значимые различия от гр.П. Эти данные необходимо анализировать в контексте с проблемой мотивации пациента и хорошо известными фактами об изменениях морфо-функциональной структуры скелетной мускулатуры при развитии ХСН. Участвующие в исследовании 3 мышечные группы различаются по крайней мере по 2 параметрам – массы и распределению мышечных волокон в мышцах. Икроножная мускулатура представляет собой смесь волокон I (резистентные к утомлению) и II типа (быстро утомляемые)

с пропорционально большим удельным весом I типа. Мышцы предплечья, наоборот, содержат больше волокон II типа. Мышцы большого пальца руки в основном состоят из волокон II типа. Следовательно, сравнивая все 3 мышечные группы с точки зрения однородности структуры, заключаем, что мускулатура большого пальца руки является наиболее однородной. В специальных исследованиях последнего десятилетия доказано, что при развитии ХСН имеет место атрофия мышц, угнетение оксидативных ферментов и соотношения волокон I и II типа вследствие преимущественной атрофии волокон I типа. Следовательно, пропорция волокон II типа в скелетной мускулатуре увеличивается [11]. Оценивая наши результаты в свете вышеизложенного, становится понятным, почему увеличение максимальной силы при добавлении М наблюдается в основном в мускулатуре большого пальца руки: 1) мотивировать пациента выполнить максимальную нагрузку с небольшой группой мускулатуры легче; 2) субъективные ощущения пациента при развитии максимальной силы большой мышечной группы значительно отличаются (боль) и пациент интуитивно «щадит» себя. Следовательно, тест аддукции большого пальца руки следует считать наиболее точным, о чем, в частности, свидетельствует в 7-12 раз меньшее стандартное отклонение по сравнению с тестами плантарной флексии и сжатия кулака; 3) то, что прибавление М к стандартной терапии в обеих группах вызывает увеличение максимальной силы мышц первого пальца руки подчеркивает значение упомянутых физиологических и методологических аспектов, а то, что увеличение силы мышц не наблюдается в гр. *L20* наглядно свидетельствует о значении добавления М *per se*. Эти данные и также данные об увеличении абсолютного расстояния перемежающейся хромоты у пациентов БПА группы М свидетельствуют об улучшении функционального состояния скелетной мускулатуры.

Выводы

1. Милдронат в составе комплексной терапии ишемической болезни сердца и пациентов с болезнью периферических артерий повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамический

профиль во время нагрузки и улучшает функциональное состояние скелетной мускулатуры.

2. Милдронат может быть рекомендован для продолжительного лечения больных ишемической

болезнью сердца с симптомами стабильной стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности, а также с симптомами болезни периферических артерий.

Литература

1. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; 84 (4):158-168.
2. D.P. Vivekananthan, E.H. Blackstone, C.E. Pothier et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. J Am coll Cardiol, 2003, 42: 831-838.
3. Georgouslias P, Orfanakis A, Demakopoulos N. et al. Abnormal heart rate recovery immediately after treadmill testing: correlation with clinical, exercise testing, and myocardial perfusion parameters. J Nucl Cardiol, 2003, 10 (5): 498-505.
4. Kalviņš I. Mildronate. The mechanisms of action and perspectives of use. Riga, Grindex, 2002; 36.p]
5. Liepinsh E, Vilskersts R., Loca D., et al. Mildronate, an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in Isolated Rat Heart Infarction. J. Cardiovascular Pharmacology; 2006; 48 (6):314-319.
6. Rowell L.B. Human cardiovascular control. New York, Oxford University Press, 1993, 503 p.
7. Rupp H, Zarain-Herzberg A, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. Herz 2002; 27 (7):621-636.
8. Skards J, Dzerve V. A device for determining the contraction strength of the tibial muscle in man. Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova. 1975 Jun; 61(7):1095-7.
9. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions Cardiovasc. Res. 1997; 33 (2):243-257.
10. Tiukinhoy S, Beohar N, Hsie M. Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehab, 2003; 23: 84-87[11] Ventura-Clapier, Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure J. Physiol. 2003; 555(1): 1-15.
11. Vitols A, Voita D, Dzerve V. Mildronate improves carotid baroreceptor reflex function in patients with chronic heart failure. Seminars in Cardiovascular Medicine 2007; 13: 6.

Abstract

The paper presents the results of 3 prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of patients with coronary heart disease (CHD) and peripheral artery disease (PAD). The aim was to compare veloergometry parameters and skeletal muscle strength in CAD patients, as well as exercise capacity dynamics in PAD patients, during long-term standard therapy with or without additional administration of mildronate (M).

According to 3- and 12-month results for CAD patients, M groups demonstrated substantial increases in veloergometry exercise duration and maximal workload, as well as skeletal muscle strength, compared to placebo groups. In PAD patients, 24-week M therapy was associated with substantial increase in absolute claudication distance (ACD) during treadmill test, compared to placebo. Long-term M therapy was effective and safe. Positive effects on ACD were observed even one month after the end of M treatment.

Key words: Coronary heart disease, peripheral artery disease, veloergometry, skeletal muscles, exercise capacity, standard therapy, mildronate.

Поступила 02/02 – 2011

ТАУРИН В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Покровская Е.М.*, Гордеев И.Г., Волов Н.А., Кокорин В.А.

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Москва

Резюме

Обзор посвящен изучению таурина, в частности, участию таурина в различных физиологических и патофизиологических процессах, влиянию таурина на процессы свободнорадикального окисления, эффективности таурина при хронической сердечной недостаточности (ХСН), изучению роли процессов свободнорадикального окисления в развитии сердечной недостаточности. Приводятся результаты ряда экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, свободнорадикальное окисление, антиоксидантные средства, таурин.

В структуре заболеваемости и смертности во всем мире первое место занимает патология сердечно-сосудистой системы и, в первую очередь, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1,2]. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибает более 17 млн. человек, из них от ИБС — более 7 млн. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет ежегодной причиной смерти более 11 млн. человек [3]. В России ежегодно инфаркт миокарда переносит около 150 000 человек [5].

Одной из важнейших причин инвалидизации и смертности вследствие инфаркта миокарда является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1, 2, 4, 6]. Формирование сердечной недостаточности и ее прогрессирование ведут к серьезным нарушениям гомеостаза как на системном, так и на клеточном уровнях. У больных наблюдаются диспротеинемия, гипоальбуминемия, дисбаланс аминокислот, что по принципу “порочного круга” усугубляет течение самой ХСН.

Ремоделирование сердца, с точки зрения изменений внутрисосудистой и центральной гемодинамики, активизации нейrogормонов хорошо изучено [7,8]. В меньшей степени освещены механизмы изменения метаболизма в кардиомиоцитах и роль процессов свободнорадикального окисления в развитии сердечной недостаточности.

Основой ключевых метаболических процессов клеток являются окислительно-восстановительные реакции. Среди них важную роль играют свободнорадикальные процессы, при которых образуются перекисные соединения или свободные радикалы — молекулы или структурные фрагменты молекул, имеющие на внешней орбите в одном из атомов кислорода неспаренный электрон [9].

Поскольку для устойчивого состояния молекула должна содержать на наружной орбите два электрона, свободные радикалы активно стремятся отнять недостающий электрон от других молекул, что придает им повышенную реакционную способность. При определенных условиях этот процесс может

приобрести лавинообразный, неконтролируемый характер [9, 11].

К активным формам кислорода (АФК) относят кислородсодержащие радикалы — супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot -}$), гидропероксидный радикал ($HO_2^{\cdot}$) и гидроксил радикал ($HO^{\cdot}$) [10, 9, 11].

Одним из основных субстратов для свободнорадикальных реакций служат липиды, в первую очередь — молекулы полиненасыщенных жирных кислот, липидные компоненты липопротеидов низкой и очень низкой плотности [9, 10, 11].

В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси (диеновые конъюгаты), которые затем метаболизируются во вторичные — малоновый диальдегид (МДА) — и третичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) — шиффовы основания. Процессы ПОЛ протекают во всех клетках, однако наиболее мощными источниками свободных радикалов являются лейкоциты и тромбоциты, а также гепатоциты [12, 13].

В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система, представленная, в первую очередь, системой антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазой (СОД), связывающей активные формы кислорода с образованием перекиси водорода, и каталазой, превращающей перекиси в липидные гидропероксиды; природным антиоксидантом α -токоферолом, обезвреживающим липидные радикалы; глутатионпероксидазой, редуцирующей липидные гидропероксиды за счет окисления глутатиона, глутатион-S-трансферазами, а также ферментными системами биорегенерации окисленного глутатиона [14, 15, 16, 17, 9, 11].

В условиях ишемии окисление субстратов цикла Кребса в митохондриях подавлено, что сопровождается повышенным содержанием NADPH и NADH и приводит к увеличению одноэлектронного восстановления O_2 [18].

Таким образом, при ишемии уменьшение концентрации молекулярного O_2 приводит к увеличению содержания кислородных радикалов и других активных

форм кислорода [18]. Кроме того, в ишемизированной ткани происходит превращение ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу — форму фермента, способную активно продуцировать супероксидный анион-радикал при окислении пуринов. На стадии необратимой ишемии пораженная ткань подвергается воздействию нейтрофилов, активация которых продуктами фосфолиполиза и протеолиза способствует развитию оксидативного стресса и приводит к гиперпродукции супероксидного анион-радикала и других активных форм кислорода. Также увеличение содержания последних при ишемии связано с мощным выбросом катехоламинов, сопровождающим болевой синдром, с внутриклеточным их накоплением, что способствует увеличению образования супероксидного анион-радикала вследствие окисления адреналина в адренохром с резким необратимым ингибированием активности антиоксидантных ферментов, прежде всего СОД и GSH-пероксидазы, в ишемизированной ткани [9, 10, 19, 20].

Локальная активация свободно-радикальных механизмов в зоне ишемии и накопление продуктов деградации свободных радикалов стимулируют свертываемость крови, увеличивают ее вязкость, усиливают агрегацию и адгезию форменных элементов крови.

Высокая концентрация пероксидов ускоряет дегенерацию NO с образованием пероксинитрита ($O_2^- + NO = ONOO^-$) — крайне цитотоксического соединения. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм. В то же время окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых большим нитропрепаратов, уменьшает их терапевтическую эффективность. Кроме того, свободные радикалы модифицируют эндотелиальные NO- рецепторы, уменьшая их чувствительность, а также оказывают непосредственное повреждающее действие на кардиомиоциты. Указанные процессы усугубляют ишемию, оказывают проаритмогенный эффект, способствуют распространению зоны некроза и повреждения [9].

Интенсификации процессов перекисного окисления липидов принадлежит важная роль и в патогенезе ХСН. Активные формы кислорода могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота, что ведет к усугублению дисфункции эндотелия, к усиленной вазоконстрикции, гиперкоагуляции, пролиферации гладких мышечных клеток. Кроме того, свободные радикалы повреждают кардиомиоциты, способствуя структурной модификации их липидного слоя с последующим ремоделированием миокарда, что ведет к ухудшению механизмов сокращения и расслабления миокарда [21, 22].

Основной группой препаратов, способной противостоять оксидативному стрессу, являются антиоксидантные средства, инактивирующие свободные радикалы, а также препятствующие их образованию, участвующие в восстановлении антиоксидантов, или препараты, обладающие опосредованной антиоксидантной актив-

ностью [9]. Последние непосредственно не являются антиоксидантами, но способны активировать антиоксидантную систему, повышать эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов. Определенную антиоксидантную активность имеют SH-содержащие аминокислоты (цистеамин и цистеин), при этом SH-группы выступают как конкурирующие с другими субстратами объекты окисления, не дающие свободных радикалов и фактически гасящие цепную реакцию свободнорадикального окисления [9]. SH- соединения способны увеличивать период существования молекулы NO. Однако терапевтическое применение соединений, содержащих SH-группы (глутатион, тиоловая кислота, N-ацетилцистеин), ограничивается из-за невысокой их проницаемости через цитоплазматические мембраны, где они могут являться защитниками от внутриклеточного оксидативного стресса, а также из-за их способности активировать перекисные реакции во внеклеточной среде [9].

Таким образом, нарушения свободнорадикальных процессов требуют дополнительного назначения препаратов, обладающих активностью на метаболическом уровне. Одним из таких препаратов является таурин.

Таурин — 2-аминоэтансульфоновая кислота, относится к β -аминокислотам, является конечным продуктом обмена серусодержащих аминокислот: метионина, цистеина, цистеамина. Одна из его главных ролей в организме — защита ткани от оксидантов, содержащих хлор, особенно гипохлорной кислоты (HOCl) [23, 25].

Таурин — естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека, участвует в метаболизме миокарда. Максимальные концентрации таурина определяются в сердце, печени, клетках крови, сетчатке [23]. Таурин выводится из организма с мочой в свободном состоянии, а также в виде таурохолевых кислот. При попадании в кишечник, под действием микрофлоры некоторое количество может распадаться до неорганических сульфидов [23, 25].

Таурин образует соединения с холевыми (желчными) кислотами в печени. Попадая в кишечник, таурохолевые кислоты участвуют во всасывании липидов и жирорастворимых витаминов. Тауриновые конъюгаты с желчными кислотами способствуют выведению холестерина из организма и понижению ЛПНП.

В высоких концентрациях таурин найден в нейтрофилах, а проведенные исследования показали, что таурин обладает мощным антимикробным действием, уменьшает апоптоз эндотелиальных клеток, вызванный высоким уровнем глюкозы, регулирует уровень синтазы окиси азота (cNOS), является цитопротектором [25].

Он также является клеточным осморегулятором [23]. При постоянных внешних условиях необходимым электролитный состав цитоплазмы поддерживается работой систем транспорта клеточных мембран. В слу-

чае изменения осмотического давления среды концентрация некоторых электролитов меняется, но концентрация калия должна оставаться на прежнем уровне для обеспечения нормального метаболизма клетки. Гипотоническая среда ведет к набуханию клетки, ее разрушению. Задерживая электролиты в клетке, таурин покидает ее и предотвращает вымывание ионов. При повышенном осмотическом давлении клетка сморщивается, приводя к потере ее функционального состояния. Вхождение таурина в клетку сопровождается задержкой воды и уменьшением концентрации электролитов в цитозоле [23, 25, 29].

Таурин регулирует внутриклеточный уровень кальция и влияет на клеточную мембрану. Мембранопротекторные функции таурина осуществляются за счет регуляции фосфолипидного состава мембраны, соотношения фосфолипидов к холестерину и ее жесткости [23, 29].

Также таурин способен к инактивации ряда токсических соединений, что объясняет его протективные эффекты при отравлении ксенобиотиками (альдегидами, хлоринами, аминами), четыреххлористым углеродом и высокими дозами ретинола. Он связывается с хлором, нейтрализуя гипохлорную кислоту, в результате чего образуется соединение — таурохламин [23, 25].

Таурин непосредственно влияет на антиоксидантную систему клетки за счет образования N-хлортаурина [29], который ингибирует супероксидные радикалы [30], снижает продукцию фактора некроза опухоли, образование пероксинитрита [31] и стимулирует образование супероксиддисмутазы [29,30].

Кроме того, у таурина выявлены свойства тормозного нейромедиатора [23], который обладает антистрессорным действием, может регулировать высвобождение ГАМК, адреналина, пролактина и других гормонов, а также регулировать ответы на них [23].

Терапевтическое действие таурина широко изучено в экспериментальных и клинических исследованиях.

Китайскими учеными были исследованы антиоксидантные функции таурина [25]. Исследование проводилось в течение четырех недель на лабораторных крысах, которые получали добавки этиленгликоля и хлорида аммония при ограниченном потреблении ими питьевой воды. По мере возникновения функциональной патологии органов, лабораторные животные получали препараты с содержанием таурина. В ходе исследования у животных были измерены показатели уровня оксидативного стресса, а также степень повреждения почек. Согласно полученным данным, у лабораторных животных до приема таурина было выявлено тяжелое повреждение почек, а также гиперплазия митохондрий эпителиальных клеток. Кроме того, наблюдалось ослабление действия супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а также повреждение митохондриальных мембран, как следствие действия реактивных форм кислорода.

На фоне приема таурина постепенно восстанавливалась клеточная структура почек и митохондриальных мембран, возрастало действие супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а также уменьшалось количество кристаллических отложений в почках [25].

Кроме того, другими исследователями было доказано, что таурин может увеличить активность ферментов антиоксидантной защиты. В мировой литературе встречается множество данных, свидетельствующих о влиянии таурина на активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы. Установлено, что предобработка гладкомышечных клеток таурином предотвращает вызванное гомоцистеином уменьшение экспрессии супероксиддисмутазы. Согласно работе М. Banks и соавт. [32], почти 40% альвеолярных макрофагов, экспонированных при 0,45 ppm озона в течение 30 мин в отсутствие таурина теряют жизнеспособность; в противовес этому, таурин уменьшает клеточную смертность до 15%. Происходит это благодаря уменьшению перекисного окисления липидов и уменьшению потери глутатиона. Предположительно, в основе действия таурина на ферменты антиоксидантной защиты лежит его способность регулировать внутриклеточный кальций. Однако и это действие является опосредованным через систему метилирования фосфолипидов мембраны [24,27].

Влияние таурина на лабильную артериальную гипертензию у подростков было изучено в рандомизированном исследовании Жуковым Б. И. (2005г). На фоне 30-дневной терапии таурином в дозе 750 мг, по данным СМАД, зафиксировано достоверное снижение среднего суточного артериального давления на 7,7%, причем более выражено было снижение среднего ночного САД — на 11,8%, нежели среднего дневного САД — на 6,7%. Также терапия таурином приводила к нормализации суточного профиля артериального давления.

Эффективность таурина в лечении дигиталисной интоксикации исследована А.А. Глускером. В исследование были включены больные с недостаточностью кровообращения IIa ст — 22 пациента, среди которых 6 больных с атеросклеротическим кардиосклерозом и 16 больных с постинфарктным кардиосклерозом, получающие сердечные гликозиды. Все больные имели признаки гликозидной интоксикации (тошноту, потерю аппетита, диарею, абдоминальную боль, мышечную слабость, расстройство восприятия цвета, перебои в работе сердца и т.д.), у 91% зафиксированы изменения на ЭКГ (сниженный и корытообразный сегмент ST, сглаженный зубец Т, увеличение интервала Р — R, желудочковая экстрасистолия). По данным суточного мониторирования ЭКГ, у пациентов, получающих таурин в дозе 0,75г, отмечалось достоверное снижение числа ЖЭ в течение 12 часов, исчезновение признаков дигиталисной интоксикации [28].

В других работах была показана эффективность таурина в устранении побочных эффектов, возникающих

при применении блокаторов кальциевых каналов, β -адреноблокаторов и адриамицина [26].

Также было отмечено, что применение таурина у пациентов с сахарным диабетом приводило к достоверному снижению уровня глюкозы крови с 6,9 до 4,8 ммоль/л. Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению общего холестерина и ЛПНП, а также некоторое увеличение ЛПВП, однако, эти показатели были статистически недостоверны. Тест 6-ти минутной ходьбы у данных пациентов показал, что использование таурина увеличивает переносимость физической нагрузки [24].

Описано уменьшение инсулинорезистентности и уровня гликозилированного гемоглобина на фоне приема таурина у больных с сахарным диабетом первого и второго типа [26].

Значительная часть исследований посвящена изучению роли таурина в терапии хронической сердечной недостаточности.

В 1985 году Azuma J. et al. впервые опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования терапевтического эффекта таурина при ХСН. Были изучены эффекты добавления таурина к стандартному лечению у 14 пациентов с сердечной недостаточностью в течение 4-недельного периода. По сравнению с плацебо, таурин значительно улучшил функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA — $p > 0.02$, уменьшил количество влажных легочных хрипов ($p < 0.02$). Результаты исследования показали безопасность и эффективность базисной терапии, дополненной таурином, в лечении пациентов с ХСН [27].

По данным Е.П. Елизаровой, таурин приводит к уменьшению класса хронической сердечной недостаточности, снижению диастолического объема левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью I и III функционального класса, увеличению скорости сокращения волокон миокарда, увеличению фракции выброса левого желудочка сердца, а также к повышению качества жизни больных с сердечной недостаточностью I и II-го ФК по NYHA [23].

В работе было отмечено увеличение концентрации калия в плазме крови, в среднем на 3,2%, а кальция на 10,7% с параллельным уменьшением натрия на 3,8%. По данным велоэргометрии во всех группах больных с ХСН I, II и III стадии таурин увеличивал толерантность к физической нагрузке по объему выполненной работы на 25-29,4%, а пороговую мощность — на 22,8-24,1% [24].

По результатам других исследователей, изучавших влияние таурина на течение ХСН у пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, ишемической кардиопатией, артериальной гипертонией, получавших современную базисную терапию, показано, что применение таурина приводило к улучше-

нию показателей субъективного состояния больных, уменьшению числа сердечных сокращений с $78,3 \pm 0,76$ уд/мин до $75,9 \pm 0,93$ уд/мин, снижению цифр артериального давления — САД с 147,6 мм рт.ст. до 132,3 мм рт.ст.; ДАД с 91,3 мм рт.ст. до 89,9 мм рт.ст., увеличению фракции выброса левого желудочка с 44,3% до 48,6% по данным ЭхоКГ.

По данным результатов клинических исследований подобрана доза таурина для лечения ХСН — 0,5-1 г в сутки.

Таким образом, в настоящее время известно, что таурин-2-аминоэтансульфоновая кислота, улучшает обмен веществ, восстанавливает функциональную активность сердца, улучшает сократительную и насосную функции миокарда, увеличивает ударный объем сердца и одновременно уменьшает объем левого желудочка; уменьшает застойные явления в малом и большом круге кровообращения; уменьшает отечный синдром, одышку. При лечении сердечными гликозидами таурин рекомендуется как дополнительное средство, позволяющее вдвое уменьшить дозу принимаемых гликозидов, а также снимающее симптомы интоксикации: тошноту, рвоту, повышенное слюноотделение, нарушение зрения, аритмию. Кроме того, таурин — естественная аминокислота, которая обладает свойством антиоксиданта.

У больных сахарным диабетом 2 типа таурин применяется в комплексной терапии с антидиабетическими средствами, а у пациентов сахарным диабетом 1 типа — с инсулинотерапией, понижая уровень сахара в крови и моче, уменьшая амплитуду гликемических колебаний, процент гликозилированного гемоглобина и позволяя снизить суточную дозу вводимого инсулина на 2-8 ЕД. Препарат улучшает общее состояние больных: устраняет сухость во рту, жажду, утомляемость, боли в ногах, а также задерживает развитие диабетических сосудистых осложнений.

Таурин положительно влияет на метаболизм липидов: понижает уровень триглицеридов в крови, несколько снижает уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Положительный эффект таурина обнаружен также при диффузных поражениях печени, развивающихся на фоне различных заболеваний, в том числе, диабета, злоупотреблении алкоголем или после радиационного облучения (гепатиты, цирроз печени и др.). Таурин увеличивает кровоток в печени, уменьшает активность цитолитических ферментов, улучшает клиническое течение основного заболевания.

Однако некоторые аспекты применения таурина — такие, как его влияние на перекисное окисление липидов, агрегацию тромбоцитов, показатели вегетативной регуляции сердечной деятельности остаются мало изученными и могут служить предметом дальнейших исследований.

Литература

- Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце, 2005, том 4, №2(20), с.60-71
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни. Медицина. 2003, №2, с. 16-24
- Глезер М.Г., Кузнецов А.Б., Иванов Г.Г. и др. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией с помощью новых критериев, характеризующих вариабельность вольтажно-временных произведений Т-зубцов // Вестник аритмологии № 39-Приложение А, 22.04.2005, стр. 37-81.
- Гиляревский С.Р. Современные тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: эффективность интенсивных режимов применения статинов // Сердце, 2005, том 4, №2 (20), с.88-92.
- Габинский Я.Л., Сафонова Т.Ю. Особенности повторного инфаркта миокарда за последние шесть лет // Уральский кардиологический журнал, 2001, №3, с. 8-9.
- Люсов В.А. Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра), стр.5-6. Москва, 1999.
- Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. — 2002.-Т.4, № 14. — С.161-163.
- Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Марцевич С.Ю., Дуза О.Т., Филатова Н.П., Румянцев Д.О., Благодатских О.В. профилактическая фармакология в кардиологии: современное состояние // Кардиология 1996; 2: 4-17.
- Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и соавт. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач, 2003, №4, с.70-74.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М: Медицина 1989; 368.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология, 2000; 7:48-57.
- Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. — М: Наука, 2001. — 342с.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М., 2001, 78с.
- Cambers S.J., Lambert N., Williamson G. Purification of a cytosolic enzyme from human liver with phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase activity // Int J Biochem 1994; 26:1279-1286.
- Chu F.-F, Doroshov JH, Esworthy RS. Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-G1 // J Biol Chem 1993; 268:2571-2576.
- Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Montestruque S. The influence of phospholipase A2 and glutathione peroxidase on the elimination of membrane-lipid peroxides // Arch Biochem Biophys 1983; 223:441-452
- Takahashi K., Avissar N., Whitin J., Cohen H. Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase: a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme // Arch Biochem Biophys 1987; 256: 677-686
- McCord J.M., Roy R.S. Pathophysiology of superoxide role in inflammation and ischemia // Can J Physiol Pharmacol 1982; 60: 1346-1352.
- Дудник Л.Б., Тихазе А.К., Алесенко А.В. и соавт. Изменение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в процессе интенсификации перекисного окисления липидов при ишемии печени // Бюлл.экспер.биол.1981; 91:4: 451-453.
- Ланкин В.З., Коган А.Х., Ковалевская А.Л. и др. Ферменты детоксикации активных форм кислорода и липоперексиды при экспериментальной ишемии и инфаркте миокарда. Бюлл. экспер биол. 1982; 93:5:58-60
- Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН // Сердечная недостаточность 2006; 7: 1.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease // Circulation 2001; 104: 263-268.
- Елизарова Е.П., Ходжакулиев Б.Г., Заволовская Л.И. и др. Фармакокинетика таурина // Кардиология, 1995; 4:69-70.
- Заволовская Л.И., Елизарова Е.П., Орлов В.А. Клиническая эффективность тауфона в комбинированном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1995, 58, 6, 29-32.
- RG Casey, G Chen, M Joyce et al. Taurine reduces high glucose induced leukocyte-endothelial interactions via down-regulation of ICAM-1 // J Anat. 2002 May; 200(5): 525-526. doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00047_9.x. Copyright © Anatomical Society of Great Britain and Ireland 2002
- Кахновский И.М., Королева Т.В., Захарченко В.Н. и др. ММА им. И.М.Сеченова. Таурин в лечении сахарного диабета. Клиническая фармакология и терапия, 1997, 6,3.
- Azuma J, Sawamura A, Awata N, Ohta H, Hamaguchi T, Harada H, Takihara K, Hasegawa H, Yamagami T, Ishiyama T, et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. Clin Cardiol. 1985. 8(5). 276-82.
- Глускер А.А. Таурин в комплексном лечении больных недостаточностью кровообращения II А стадии. Кардиология. 1998г.
- Weiss SJ, Klein R, Slivka A, et al. Chlorination of taurine by human neutrophils. J Clin Invest 1982;70:598-607.
- Michalk DV, Wingenfeld P, Licht CH. Protection against cell damage due to hypoxia and reoxygenation: the role of taurine and the involved mechanisms // Amino Acids 1997;13:337-46.
- Song YS, Rosenfeld ME. Methionin-induced hyperhomocysteinemia promote superoxide anion generation and NFkappaB activation in peritoneal macrophages of C57BL/6mice // J Med Food 2000;7(2):229-34.
- Banks M. A., Porter D. W., Pailes W. H. et al. Taurine content of isolated rat alveolar type I cells // Comparative biochemistry and physiology.— 1991.— Vol. 100, N 4.— P. 795-799.

Abstract

The paper is focused on taurine role in various physiological and pathophysiological processes, its effects on free radical oxidation, taurine effectiveness in chronic heart failure (CHF), and the role of free radical oxidation in heart failure development. The results of numerous experimental and clinical studies are summarised.

Key words: Chronic heart failure, free radical oxidation, antioxidants, taurine.

Поступила 20/11 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: katrinchikpm@yandex.ru

[Покровская Е.М. (*контактное лицо) — аспирант кафедры, Гордеев И.Г. — д.м.н., профессор кафедры, Волов Н.А. — к.м.н., доцент кафедры, Кокорин В.А. — к.м.н., ассистент].

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ ПРЕПАРАТОМ АЛЛАПИНИН У ЖЕНЩИН

Кейян А.В.*, Езовских В.В., Воронкова О.И., Нечаева В.Э., Вокуев И.А.

ФГУЗ Клиническая больница № 119 ФМБА России, 3 кардиологическое отделение, Химки, МО

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является одной из самых распространенных аритмий. Экстрасистолия может иметь место у практически здоровых лиц в результате нарушения вегетативной нервной регуляции сердечной деятельности, но чаще возникает при различных заболеваниях сердца, таких как ИБС, миокардиты, пороки сердца, в том числе с различным поражением сердечных клапанов, артериальной гипертензии, кардиомиопатиях и др. Экстрасистолы могут возникать при острых интоксикациях и при механических повреждениях сердца. Желудочковые экстрасистолы часто не вызывают субъективных ощущений, но в большинстве случаев пациенты ощущают толчки в грудной клетке, перебои, остановку сердца, головокружение, боли в грудной клетке, одышку, затруднения при дыхании. Есть категория больных, которые очень плохо субъектив-

но переносят экстрасистолию, у них снижается работоспособность, нарушается сон, ухудшается качество жизни. Отношение к лечению данной аритмии неоднозначно. Это обусловлено различной прогностической значимостью ее в зависимости от состояния миокарда желудочков. Желудочковая экстрасистолия может относиться к неопасным и потенциально опасным аритмиям. Неопасная для жизни аритмия не требует лечения, но если такая аритмия плохо переносится больным, то для ее лечения рекомендуется назначать препараты IC класса. Препараты данной группы влияя на быстрые натриевые каналы кардиомиоцитов замедляют О фазу трансмембранного потенциала, но не влияют на продолжительность потенциала действия. К данной группе противоаритмических препаратов относится отечественный препарат растительного происхождения аллапинин.



ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»

АЛЛАПИНИН®
АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

- пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии;
- желудочковая экстрасистолия;
- мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные;
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.

АЛЛАПИНИН принимают до еды, не измельчая.
Таблетки не рекомендуется запивать теплой водой.

АЛЛАПИНИН® — ритм жизни!

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»,

тел.: (495) 388-47-00 www.vilar-plant.ru, allapinin@mail.ru



Таблица 1
Динамика параметров ЭКГ

Параметры ЭКГ	До лечения	После лечения	p
PQ с	0,150 ± 0,07	0,152 ± 0,081	> 0,05
QRS с	0,087 ± 0,011	0,106 ± 0,013	< 0,01
QT с	0,414 ± 0,095	0,420 ± 0,083	> 0,05
ЧСС	73,4 ± 3,80	72,8 ± 3,61	> 0,05

Он представляет собой гидробромид алколоида лап-паконтина, получаемого из травы аконита (борца) белоустого семейства лютиковых. Аллапинин замедляет скорость проведения импульсов по предсердиям и системе Гиса-Пуркинье, но не влияет на проведение по атрио-вентрикулярному соединению. В отличие от многих противоаритмических препаратов, аллапинин не оказывает отрицательного инотропного действия на миокард, не угнетает функции автоматизма, не изменяет системное артериальное давление.

Целью настоящего исследования послужила оценка эффективности, безопасности и переносимости аллапинина у женщин с плохой субъективной переносимостью желудочковой экстрасистолии без дисфункции левого желудочка.

Материал и методы

В исследование было включено 18 женщин в возрасте от 32 до 51 года. Средний возраст составил 41 ± 4,9 лет. У 12 выявлен пролапс створок митрального клапана, у 1 — миокардитический кардиосклероз, у 5 — нарушения сердечного ритма, которые были расценены как идиопатические. Критериями исключения были постинфарктный кардиосклероз или дисфункция левого желудочка другого генеза — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 50%, гипертрофия стенок ЛЖ более 13 мм, полная блокада ножек пучка Гиса, острые и хронические формы ИБС, синдром удлиненного QT, аритмогенная дисплазия правого желудочка, а также увеличение длительности комплекса QRS на 50 и более %.

У 11 пациенток регистрировалась монотопная ЖЭ, у 4 парные ЖЭ, у 2 короткие пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. Все больные отмечали толчки в грудной клетке, перебои и чувство замирания сердца; 12 больных отмечали боли в левой

половине грудной клетки на фоне перебоев; 4 жаловались на чувство нехватки воздуха; у 3 были нарушения сна. Аритмия отмечалась от 5 до 9 лет. Часть больных периодически получала валидол, бета-адреноблокаторы, седативные препараты и транквилизаторы.

Всем пациенткам до лечения выполнялись электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ). ЭКГ повторялась 1 раз в неделю, суточное мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ выполнялись в конце третьей недели лечения всем наблюдаемым. Врачебный осмотр проводился еженедельно во время оценки ЭКГ.

Больным назначался только аллапинин производства ЗАО «Фармцентр Вилар» не ранее, чем через 5 дней после отмены ранее применявшихся препаратов в начальной дозе 25 мг 3 раза в день через 8 часов (75 мг в сутки). При отсутствии эффекта дозу препарата планировалось увеличить до 37,5 мг 3 раза в день (суточная доза 112,5 мг) через неделю.

Продолжительность лечения составляла 3 недели. Критериями отмены препарата служило проявление его аритмогенного эффекта в виде увеличения числа ЖЭ более чем в 2 раза, появление новых нарушений сердечного ритма и жизнеопасных аритмий, а также появление новых симптомов или усиление имеющихся.

Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию Стьюдента.

Результаты

Полный курс лечения был проведен 17 больным. Через 2 недели после начала приема препарата симптомы ЖЭ прошли полностью у 7 пациенток, что составило 41,2%, через 3 недели лечения — еще у 5 человек (29,4%). Таким образом, за время лечения симптомы нарушения сердечного ритма были купированы у 70,6%. У 5 наблюдаемых (29,4%) отмечено улучшение самочувствия, они реже отмечали перебои в работе сердца, толчки в грудной клетке, чувство нехватки воздуха. Переносимость аритмии у них значительно улучшилась. Следует отметить, что на фоне лечения у всех прошли такие симптомы, как боли в левой половине грудной клетки и расстройства сна.

Таблица 2
Результаты суточного мониторирования ЭКГ

Показатели	До лечения	После лечения	p
Общее число экстрасистол	1697,4 ± 272,3	397,6 ± 32,1	< 0,001
Парные экстрасистолы	102,7 ± 11,4	10,7 ± 2,3	< 0,001
Зарегистрировано 30 и более экстрасистол в 1 час (человек)	5	1	
Зарегистрировано менее 30 экстрасистол в 1 час (человек)	12	16	
Динамика сегмента ST мм	нет	нет	

Таблица 3

Данные ЭхоКГ в динамике

Параметры	До лечения	После лечения	p
ЛП мм	36,7 ± 1,2	36,2 ± 1,1	> 0,05
КДР ЛЖ мм	52,5 ± 2,8	52,8 ± 2,6	> 0,05
КСР ЛЖ мм	28,4 ± 0,7	27,9 ± 0,4	> 0,05
КДО ЛЖ мл	124,9 ± 11,4	125,7 ± 10,9	> 0,05
КСО ЛЖ мл	51,0 ± 4,2	51,4 ± 4,1	> 0,05
ПЖ мм	28,4 ± 0,7	28,3 ± 0,6	> 0,05
МЖП мм	11,3 ± 0,13	11,2 ± 0,14	> 0,05
ЗСЛЖ мм	11,1 ± 0,12	11,1 ± 0,13	> 0,05
УО мл	72,4 ± 2,7	71,9 ± 2,6	> 0,05
ФВ %	60,6 ± 3,4	60,8 ± 3,7	> 0,05

Улучшение самочувствия наступало уже на первой неделе лечения, поэтому дозу препарата решено было не увеличивать. Артериальное давление систолическое (АДсист.) до лечения по группе составило $124,42 \pm 8,76$ мм рт.ст., а артериальное давление диастолическое (АДдиаст.) — $75,49 \pm 3,42$ мм рт.ст. После лечения АДсист. было $122,87 \pm 7,92$ мм рт.ст., а АДдиаст. — $74,3 \pm 3,91$ мм рт.ст. Достоверного изменения АД после лечения не было отмечено. В табл. 1 представлена динамика некоторых параметров ЭКГ до лечения и после.

Как видно из представленных данных, на фоне лечения достоверно увеличилось только время длительности комплекса QRS, но это увеличение с $0,087 \pm 0,011$ сек до $0,106 \pm 0,013$ сек ($p < 0,01$) практически не превысило нормальную величину 0,1 сек. Увеличение длительности комплекса составило лишь 21,8%. Ни у одной из наблюдаемых длительность комплекса QRS не увеличилась на 50% и более.

За время лечения достоверного увеличения времени атриовентрикулярного проведения не было, также не отмечено влияние препарата на число сердечных сокращений (ЧСС), что соответствует литературным данным. Результаты суточного мониторирования ЭКГ изложены в табл. 2.

После проведенного лечения общее число ЖЭ достоверно уменьшилось с $1697,4 \pm 272,3$ до $397,6 \pm 32,1$, т. е. на 76,7% ($p < 0,001$). Число парных ЖЭ также достоверно уменьшилось с $102,7 \pm 11,4$ до $10,7 \pm 2,3$, что составило 94,1% ($p < 0,001$). Число лиц, у которых регистрировалось до лечения более 30 ЖЭ в час, уменьшилось после лечения с 5 до 1. Также после лечения не регистрировались короткие пробежки желудочковой тахикардии. По данным суточного мониторирования ЭКГ на фоне лечения не было отмечено динамики сегмента ST, что может свидетельствовать об отсутствии влияния аллапинина на коронарный кровоток. Данный метод исследования не выявил проаритмического действия препарата. Увеличения числа ЖЭ не было выявлено ни у одной из пациенток, также не зарегистрировано новых и жизнеопасных аритмий.

В табл. 3 представлены данные изучения параметров ЭхоКГ при лечении аллапинином.

Достоверных изменений показателей центральной и внутрисердечной динамики, изучаемых этим методом, не зарегистрировано.

Согласно программе, исследование закончили 17 из 18 пациенток. Одна больная прекратила прием препарата из-за развития головной боли и головокружения на первой неделе лечения (5,5%). Еще 2 больным пришлось уменьшить дозу аллапинина в 2 раза на первой неделе лечения: с 25 мг 3 раза в сутки через 8 часов до 12,5 мг через 8 часов (37,5 мг в сутки) из-за появления головокружения (11,1%). После снижения дозы побочные эффекты прошли. Таким образом, побочные эффекты при приеме аллапинина были выявлены у 16,6%, получавших лечение. Отсутствие проаритмического действия препарата у изучаемой группы, а также относительно небольшой процент побочных эффектов свидетельствуют о безопасности приема аллапинина нашими пациентами.

Обсуждение

При лечении больных с ЖЭ необходимо учитывать эффективность и безопасность используемых лекарственных препаратов. Эффективность препаратов Ic подкласса по отношению к желудочковым нарушениям ритма, по данным разных авторов, достигает 70-95% [3, 4, 6, 8]. По нашим данным, эффективность аллапинина при лечении ЖЭ у женщин составила 76,7%, при этом число парных ЖЭ уменьшилось на 94,5%, а симптомы ЖЭ перестали регистрироваться у 70,6% наблюдаемых, что сравнимо с литературными данными. Следует учитывать, что аллапинин не вызвал отрицательного инотропного и хронотропного действия, он не повлиял на атриовентрикулярную проводимость, достоверно не удлинил комплекс QRS, хотя препараты данной подгруппы часто вызывают подобные изменения.

По результатам нашего исследования, проаритмического действия аллапинина при лечении ЖЭ у женщин выявлено не было. Хотя противоаритмические

препараты Ic подкласса обычно вызывают большое количество осложнений и побочных эффектов. Если в среднем аритмогенное действие антиаритмических препаратов наблюдается у 6-16 % больных, то при применении препаратов Ic подкласса эти осложнения встречаются чаще — 11-28 %. (Абдалла А., Мазур Н.А., 1991; Бобров В.А., Купновицкая И.Г., 1991; Brugada P., Wellens H.J., 1988). По данным Н. А. Мазура и др. (1995), этализин вызывает проаритмию у 7 %, а этмозин у 20 %. Побочные же внекардиальные действия аллапинина отмечены лишь у 16, 5 %, отмены препарата потребовалось только в 5,5 % случаев.

Выводы

1. Аллапинин является достаточно эффективным противоаритмическим препаратом для лече-

ния желудочковой экстрасистолии у женщин, достоверно уменьшая как общее число экстрасистол (76,7%), так и число экстрасистол высоких градаций (94,5%).

2. Препарат уменьшает симптомы данного вида нарушений сердечного ритма у женщин без дисфункции левого желудочка.

3. В проведенном исследовании не выявлено проаритмического действия препарата.

4. В нашем исследовании переносимость аллапинина у женщин оказалась достаточно высокой. Побочные эффекты выявлены у 16%, причем отмены препарата потребовалось лишь в 5,5% случаев.

5. Аллапинин достаточно эффективен и безопасен при лечении субъективно плохо переносимой желудочковой экстрасистолии у женщин без выраженной дисфункции левого желудочка.

Литература

1. Замотаев Ю.А., Крешнев Н.А., Гриценко С.А. и др. Оценка антиаритмической активности препарата аллапинин у больного с ишемической болезнью сердца при использовании суточного ЭКГ мониторинга в качестве информативного метода контроля. Клин мед 2003; 11: 51-54.
2. Абдалла А., Мазур Н.А., Назаренко В.А. Сравнение эффективности и алгоритмы подбора антиаритмических средств I группы у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Кардиология.- 1991.- №6. — С.22-25.
3. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика — М. — 2005.- 224с.
4. Добровольская Д.Е., Рыбаков М.К., Супрун Е.К., Ариффулин Ш.С. Эффективность пропафенона при экстрасистолии у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив.- 1992.- №12.- С.30-32.
5. Бобров В.А., Купновицкая И.Г. Аритмогенное действие антиаритмических средств: частота, возможные механизмы и врачебная тактика // Кардиология.- 1991.- №10.- С.82-86.
6. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий.- М.: "Оверлей", 1995.- 322с.
7. Brugada P., Wellens H.J. Arrhythmogenesis of antiarrhythmic drugs// Am. J. Cardiol.- 1988.- Vol. 61.- P. 1108-1111.
8. Singh B.N. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact.// Eur. Heart. J. — 1993.- Vol.14.- P.14-23.

Поступила 20/12 — 2010

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Люсов В.А., Таратухин Е.О.*

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета (зав. каф. — проф. В.А. Люсов), Москва

Современное положение дел в кардиологии, к сожалению, не позволяет утверждать, что проблема атеротромбоза, — свертывания крови, приносящего вред, близка к разрешению. Изобилие противосвертывающих препаратов, ежеминутно спасающих жизни по всему миру, не ликвидирует полностью проблему острого коронарного синдрома и других тромботических осложнений. Отклоняя чашу весов в сторону антитромботического направления, все препараты одновременно повышают риск кровотечений. По сути, сложилась парадигма: чем выше риск кровотечения, тем больше эффективность препарата. И наоборот, если препарат недостаточно активен, чтобы серьезно повысить риск кровотечения, он малоэффективен и в борьбе с тромбозом. Наиболее известные и изученные антитромбоцитарные препараты ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, абциксімаб ярко демонстрируют эту тенденцию, особенно в составе “двойной” и “тройной” антиагрегантной терапии.

Путь выхода из сложившейся ситуации принципиально прост: необходимо воздействовать на звенья “патологического”, не нужного гемостаза, не влияя на события гемостаза “физиологического” — направленного против кровопотери. В задачи, которые ставит такой взгляд на проблему, входят обнаружение и борьба с процессами, регулирующими именно патологический гемостаз, в частности, нахождение различий между свертыванием крови на атеросклеротической бляшке внутри артерии и остановкой кровотечения из поврежденного сосуда. Известно, что в обоих случаях первую роль играют тромбоциты, по сути, начинающие путь тканевого фактора и ответственные за инициацию этапа массивной продукции протромбиназы, тромбина и фибрина. Более того, известно, что уже адгезия кровяных пластинок, образование тромбоцитарного агрегата сами по себе могут вызвать острый коронарный синдром.

За адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов ответственно множество рецепторов, лигандов и медиаторов. Среди них гликопротеиды GP Iba, тканевой фактор, фактор фон Виллебранда, GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP VI, тромбоксан A₂, АДФ, серотонин, PAR-рецепторы, рецепторы P2Y₁₂, P2Y₁, 5-HT_{2A} и другие. Попытка воздействовать на любой из них расширяет возможности терапии больных с высоким риском тромбоза и хотя бы на шаг приближает к фор-

мированию метода, который позволит влиять на гемостаз патологический, не затрагивая в высокой степени работу гемостаза адаптивного. Решение проблемы, безусловно, могут дать лишь клиническая практика и широкие клинические исследования. В практику уже входят такие препараты, как прасугрел, тикагрелор, ридогрел, элиногрел. На очереди множество других — влияющих на множество аспектов адгезии, активации, агрегации тромбоцитов. Они находятся на этапах лабораторных или начальных клинических исследований. Некоторые из них, наиболее перспективные, будут рассмотрены в данном обзоре.

Процесс тромбоцитарного гемостаза

При обнажении субэндотелиального матрикса в условиях высокого межслоевого градиента скорости потока крови в просвет сосуда происходит экспозиция проадгезивных факторов: волокон коллагена I и VI типов, тканевого фактора, фактора фон Виллебранда. Градиент скорости потока особенно высок в местах сужения сосудов, в том числе, в области стенозирующего атеросклероза, и играет важную роль в активности факторов адгезии. Рецепторный комплекс GPIb-IX-V (его субъединица GP Iba) первым приостанавливает “качение” (rolling) тромбоцитов по стенке артерии, вызывая их остановку, “залипание” на A1 субъединице фактора фон Виллебранда. Фиксацию усиливает рецептор GP VI к коллагену. Параллельно начинается активация тромбоцитов: изменение цитоскелета, перемещение секреторных гранул к поверхности, раскрытие новых рецепторов — интегринов β_1 и β_3 . Активированные тромбоциты выделяют медиаторы для привлечения в очаг тромбоза новых кровяных пластинок, а при помощи минимальных количеств тромбина образуют инициальный фибрин, который посредством GPIIb/IIIa рецепторов еще сильнее активирует и агрегирует тромбоциты.

Медиаторное взаимодействие между клетками обеспечивают тромбоксан A₂ с Tх-рецепторами к нему, аденозиндифосфат с P2Y-рецепторами, серотонин с 5-гидрокситриптами-рецепторами и другие. Образующийся тромбин способен (при участии комплекса GPIb-IX) регулировать работу тромбоцитов через активируемый протеазами рецептор 1 типа (PAR-1). Группа PAR неоднородна и взаимодействует

также с плазмином, активированным протеином С, факторами гемостаза VIIa, Ха, трипсином, катепсином G и другими. Эти рецепторы могут модулировать работу других, например, усиливать эффект от стимуляции $P2Y_{12}$ аденозиндифосфатом, замедляя аденилатциклазу. Скопление и активация тромбоцитов в очаге тромбоза усиливаются и создают условия для полноценной функции компонентов плазменного гемостаза с образованием большого количества тромбина и последующим синтезом нитей фибрина. Тромбоциты предоставляют свою клеточную поверхность для фиксации к ее фосфолипидной матрице сериновых протеаз, которыми, в основном, являются факторы свертывания крови и которые в растворе имеют на несколько порядков меньшую активность. Кроме того, в плазме крови большое количество ингибиторов сериновых протеаз (серпинов), и не соединенные с поверхностью клеток ферменты быстро инактивируются.

Разрабатываемые препараты

Количество исследуемых в настоящее время средств, в потенциале обладающих антитромбоцитарным, антипролиферативным, антиишемическим действием велико. Можно говорить, что если эти исследования, будучи завершенными, приведут к созданию такого количества новых препаратов, многие проблемы в лечении заболеваний артерий будут решены. Попытки воздействовать на процесс тромбоцитарного гемостаза начинаются от первого контакта кровяной пластинки с субэндотелиальной поверхностью и простираются до регуляции активности тромбоцитов различными компонентами гемостаза, в том числе тромбином. Далее представлена краткая характеристика тридцати разрабатываемых препаратов, большинство из которых еще носит кодовые названия и находится в стадии лабораторных или ранних клинических исследований (табл.).

Антагонисты рецепторов к коллагену

EXP3179 — антагонист GP VI рецепторов. Kramer C. et al. (2002) было показано, что метаболит лосартана, антагониста рецепторов 1 типа ангиотензина-2 обладает активностью против GP VI — рецепторов тромбоцитов к коллагену. Этот метаболит получил название EXP3179, он образуется при ферментировании лосартана в пути цитохрома P450 печени. Он способен, в частности, активировать эндотелиальную NO-синтазу (eNOS); является агонистом пероксисомного рецептора пролиферации- (PPAR). Grothusen C. et al. (2007) проведено исследование возможности применения EXP3179 в качестве антиагреганта. По результатам агрегатометрии, потоковой цитометрии, флуоресцентной микроскопии было показано следующее. EXP3179 в два раза уменьшает адгезию тромбоцитов к колла-

гену-I в условиях выраженного межслоевого градиента скорости потока (1000 c^{-1}) по сравнению с чистым раствором среды. Кроме того, и исследуемое вещество и сам лосартан уменьшали активацию тромбоцитов, обусловливаемую рецепторами к коллагену. Наиболее важным же оказалось, что, по данным агрегатометрии, при стимуляции тромбоцитов *in vitro* материалом бляшки сонной артерии EXP3179 ослаблял агрегацию в три раза. *In vivo* на лабораторных мышах был показан подобный эффект [1]. В настоящее время изучение данного вещества продолжается. Ono K. et al. (2010) описана та часть молекулы лосартана, которая ответственна за его взаимодействие с рецептором GP VI [2].

PR-15 — антагонист GP VI рецепторов, димерный композит GPVI-Fc. Зарегистрирован под торговой маркой Revasept компании Corimmun GmbH (Германия). Первое исследование на людях (здоровых добровольцах) показало, что в возрастающих с 10 мг до 160 мг дозировках препарат не вызывает побочных эффектов, не влияет на 24-часовую ЭКГ, какие-либо гематологические параметры. Не было и существенного по сравнению с плацебо удлинения времени кровотечения. Препарат дозозависимо обратимо ингибировал коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов на срок от 48 часов до 7 дней. При этом АДФ- и тромбин-индуцированная агрегация оставалась неизменной [3].

Антагонисты рецепторов фактора фон Виллебранда

DZ-697b — ингибитор адгезии и агрегации, обусловленных фактором фон Виллебранда. В эксперименте показано значительное ослабление ристоцетин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Активность препарата прямо зависит от выраженности межслоевого градиента скорости потока крови. Исследования фазы I показали высокую переносимость и благоприятную фармакокинетику его пероральной формы. Так, в 2010 году закончено исследование препарата в сравнении с клопидогрелом (I фаза). Выявлено, что их антитромбоцитарная активность сопоставима, тогда как удлинение времени кровотечения значительно меньше у исследуемого препарата (1,5 против 1,9 для клопидогрела, $p < 0,05$) [4]. На животных показаны более высокая антиагрегантная его эффективность и меньший риск желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. В настоящее время компанией-разработчику Daiichi-Sankyo Co. (Япония) разрешено продолжение исследований II фазы для подтверждения показаний препарата при лечении инсультов и стабильной ИБС.

ALX-0081 — первый препарат на основе наноантител (nanobody®), с высокой аффинностью при-

крепляющийся к A1 домену фактора фон Виллебранда (vWF) — тому, к которому фиксируется GP Ib тромбоцита, и тем самым блокирующий взаимодействие тромбоцитов с тромбогенным субстратом. “Nanobody” — это новая группа белковых веществ, размером в десять раз меньше иммуноглобулинов. Производимые компанией Ablynx, они представляются альтернативой дорогим и трудным в получении моноклональным антителам. В 2009 г. проведено исследование ALX-0081 I фазы, показавшее хорошую переносимость и достаточную безопасность препарата, отсутствие кровотечений и иммунного ответа, обратимость возникающих после введения падений концентрации vWF и фактора VIII. В ноябре 2010 г. доложено о результатах применения ALX-0081 при чрескожном коронарном вмешательстве у больных стабильной стенокардией. Оно подтвердило хорошую переносимость, высокую эффективность препарата и отсутствие иммунизации к нему [5]. В настоящее время проводится исследование фазы II по сравнению ALX-0081 с абциксимабом [6].

ARC1779 — аптамер, связывающийся с A1-субъединицей vWF и тем самым препятствующий прикреплению к ней GP Ib. Аптамер — это олигонуклеат или пептид, связывающийся с определенной молекулярной мишенью. В исследовании I фазы продемонстрировал дозозависимое ингибирование vWF и самих тромбоцитов с длительностью, достаточной для разработки применения этого препарата при остром коронарном синдроме. Переносимость его также была хорошей, кровотечения не были отмечены. В другом исследовании выявлено, что ARC1779 в большей степени, чем абциксимаб тормозит адгезию тромбоцитов, при этом слабо влияя на их агрегацию, а также секрецию P-селектина и тромбоцит-лейкоцитарное связывание [7, 8]. Существуют попытки его применения в борьбе с тромбоцитопенией при болезни Виллебранда типа 2B, а также при рефрактерной к лечению тромботической тромбоцитопенической пурпуре [9].

AJW200 — моноклональные антитела к vWF. В отличие от абциксимаба, блокирующего агрегацию тромбоцитов в любых условиях (и не влияющего на адгезию и на образование тромбина), AJW200 in vitro показал ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов в условиях высокого градиента скорости потока крови и отсутствие этого эффекта при низком градиенте. Блокирование функции тромбоцитов было необратимым. В опытах на животных эффект сохранялся в течение двух недель после однократного введения, но при этом увеличение времени кровотечения отмечено не было. Исследование на здоровых добровольцах также показало хорошую переносимость и доста-

точную антитромбоцитарную активность препарата [10].

82D6A3 — IgG4-антитела к субъединице A3 фактора фон Виллебранда, препятствующие прикреплению его к волокнам коллагена. В опытах на животных показано слабое влияние на время кровотечения, но при этом высокая степень адгезии тромбоцитов в условиях высокого градиента скорости потока [11]. Эффективным препарат оказался и при проведении ангиопластики и стентирования на обезьянах (моделировании рестеноза в стенке). При высокой антитромбоцитарной активности препарата отличий от плацебо в формировании неоинтимы выявлено не было [12].

h6B4-Fab — гуманизированный Fab-фрагмент мышиного моноклонального антитела против GP Iba. В опытах на животных препарат показал высокую антитромботическую активность в модели артериального тромбоза, не вызывая существенных кровотечений и тромбоцитопении, не удлиняя времени кровотечения [13].

GPG-290 — химерный мутантный иммуноглобулин к GP Iba, селективно ингибирующий взаимодействие A1-субъединицы vWF и тромбоцитов. Показал эффективность в борьбе с артериальным и с венозным тромбозом без существенного удлинения времени кровотечения [14].

SZ2 — адаптированное для человека мышиное химерное антитело к GP Iba. В эксперименте препарат существенно ингибировал адгезию тромбоцитов в условиях высокого градиента скорости потока, а также ристоцетин- и ботроцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов [15].

Смешанные антагонисты адгезии

CTRP-1 — белок 1 типа из группы ФНО-связанных белков (C1qTNF). В эксперименте показал способность специфически связываться с коллагеном, полностью или частично предотвращая фиксацию к нему GP VI и vWF. Блокировал коллаген-индуцированную агрегацию и “качение” (rolling) тромбоцитов по покрытой vWF поверхности. Эти данные позволяют рассчитывать на будущую клиническую эффективность CTRP-1 как блокатора патологического тромбоза, слабо изменяющего адаптивный гемостаз [16].

AZD6482 — препарат завершил исследования I фазы в качестве инфузионного антитромбоцитарного средства при чрескожных вмешательствах. Проводится подготовка к продолжению клинических исследований компанией AstraZeneca [по данным FDA USA].

EMS16 — блокатор GP Ia/IIa коллагеновых рецепторов тромбоцитов. Оказывает влияние на адгезию тромбоцитов наряду с антагонистами GP VI рецепторов. Выделен из яда гадюки. Исследования возможного клинического применения в фазе лабораторных.

Антагонисты тромбксана A_2

Terutroban (S18886) — специфический антагонист рецепторов тромбксана. Считается как минимум столь же эффективным антиагрегантом как ацетилсалициловая кислота, обладает антиатеросклеротическими и антивазоконстрикторными свойствами. Проходит клинические исследования III фазы [17]. В исследовании PERFORM изучается влияние терутробана на течение и исходы атеросклеротической болезни артерий сердца и головного мозга у больных, имеющих в анамнезе инфаркт или транзиторную ишемию. Ранее препарат показал быстрое мощное ингибирование агрегации тромбоцитов у животных, сравнимое с комбинацией клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты; при этом кровоточивость при применении терутробана была ниже.

Ramatroban — антагонист рецепторов тромбксана. In vitro его антиагрегантное действие было сопоставимо с комбинацией цилостазола и ацетилсалициловой кислоты. В настоящее время применяется в Японии для лечения аллергического ринита. Исследования антитромботического потенциала на стадии лабораторных.

PRT061103 — антагонист рецепторов тромбксана. Разрабатываются пероральная и инъекционная форма для пациентов, которым противопоказана ацетилсалициловая кислота. Исследования на стадии лабораторных.

Picotamide — ингибитор тромбксан A_2 -синтазы и антагонист рецепторов тромбксана A_2 и простагландин-эндопероксида H_2 (Tx A_2 /Pg H_2). В исследовании DAVID — при сравнении с ацетилсалициловой кислотой у больных периферическим атеросклерозом и сахарным диабетом, показана вдвое меньшая двухлетняя летальность, на 20% меньшая частота нефатальных сердечно-сосудистых событий. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, пикотамид находится в плазме крови до 8 часов и легко проникает за пределы сосудистой стенки, где связывается с рецепторами Tx A_2 /Pg H_2 и ингибирует тромбксан A_2 -синтазу [18].

Антагонисты рецепторов $P2Y$ к АДФ

Elinogrel (PRT060128) — конкурентный антагонист $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов с обратимым эффектом. Не требует активации печенью, может вводиться как перорально, так и парентерально. В июле 2010 года объявлены результаты исследования INNOVATE-PCI фазы II, которое показало в целом более быстрое наступление антитромбоцитарного эффекта, чем у клопидогрела, хорошую переносимость и незначимое увеличение риска кровотечений TIMI minor, риск кровотечений TIMI major не повышался [19]. Начало исследования III фазы — первый квартал 2011 года.

BX 667 — антагонист $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов. In vitro на человеческой крови, у собак и крыс

показал блокирование АДФ-индуцируемой и слабое угнетение арахидонат-индуцированной агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит **BX 048** перорально не биодоступен, однако исследуется возможность парентерального введения, поскольку оба вещества имеют хорошую переносимость и обратимый эффект, селективно блокируя $P2Y_{12}$ -рецепторы и не влияя на $P2Y_1$ и $P2Y_6$ -рецепторы [20].

A3P5P — антагонист $P2Y_1$ — рецепторов тромбоцитов к АДФ. В экспериментах обнаружена взаимосвязь между состоянием интегринов $IIb/IIIa$ и блокированием $P2Y_1$ рецепторов. Так, в присутствии A3P5P активация GP $IIb/IIIa$, индуцируемая АДФ, была на 92% ниже, чем без него. Кроме того, путем кальций-фосфоинозитольного рецепторного механизма блокирование данных рецепторов влияло на дегрануляцию тромбоцитов. Действие A3P5P, которое бы имело клинически значимый эффект, в настоящее время на стадии лабораторных исследований.

MRS2500 — селективный антагонист $P2Y_1$ рецепторов тромбоцитов к АДФ. Наиболее эффективное вещество из группы MRS 2298, 2496, 2279 и других. Блокировал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и изменение формы тромбоцитов во время их активации. Не продемонстрировал взаимодействия с $P2Y_{12}$, в том числе, его цАМФ-рецепторным путем. Возможность клинического применения проверяется.

Антагонисты серотонина

Sarpogrelate — селективный антагонист 5-гидрокситриптаминовых рецепторов серотонина 2 типа. Показано снижение агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции при его применении, а у больных сахарным диабетом — уменьшение альбуминурии. Кроме того, при сочетании сахарного диабета и хронического заболевания почек со стенокардией напряжения сарпогрелат увеличивал как скорость клубочковой фильтрации, так и толерантность к физическим нагрузкам [21]. В настоящее время проводятся фармакокинетические исследования, попытки расширить применение препарата для предотвращения инсультов, в гематологии. Доступен под торговой маркой Anplag (Япония) и применяется для лечения периферического атеросклероза [22, 24].

Naftidrofuryl — селективный антагонист рецепторов серотонина 5-HT $2A$. Является периферическим вазодилататором, используется для лечения перемежающейся хромоты, цереброваскулярной болезни и глухоты. Мета-анализ исследований данного препарата показал высокую его эффективность при периферическом атеросклерозе, непосредственно антитромбоцитарное действие в настоящее время изучается [23].

Антагонисты протеаза-активируемых рецепторов 1 типа (PAR-1)

Атоксапар (E5555) — селективный антагонист протеаза-активируемых рецепторов 1 типа (PAR-1). Влияет на регуляцию активности тромбоцитов тромбином. Атоксапар в исследовании (J-) LANCELOT у пациентов с ОКС в дозах 50, 100 и 200 мг, добавленный к стандартной антитромбоцитарной терапии в плацебо-контролируемых группах, не повышал риска больших (TIMI) кровотечений, повышая, однако, общую частоту кровотечений (16,4% в группе плацебо и 23,0% — E5555). Частота ишемических событий достоверно не различалась в группах (1,5% и 1,5%). Тем не менее, значительно более высокая степень ингибирования агрегации тромбоцитов препаратом исследования (более 90%), по мнению исследователей, делает его перспективным для введения в комплекс стандартной антитромбоцитарной терапии [25].

Voraxapar (SCH530348) — селективный антагонист PAR-1. Вораксапар в исследовании II фазы у 117 пациентов с ОКС, подвергнутых не экстренному (в течение 24 часов) чрескожному вмешательству, продемонстрировал достоверно значительно более высокую эффективность в предотвращении развития инфаркта миокарда во время процедуры и в течение 60 дней после нее при добавлении к стандартной терапии (аспирин, клопидогрел, гепарин). Частота повышения активности МВ-КФК и/или концентрации тропонина Т после вмешательства была 42,9% в группе стандартной терапии, 16,9% в группе с добавлением вораксапара. Риск кровотечений в группах не различался [26].

SCH602539 — селективный антагонист PAR-1. В настоящее время проходит испытания на животных. В исследовании на модели артериального тромбоза по Фолтсу показано блокирование агрегации тромбоцитов, стимулированной агонистом PAR-1, и отсутствие влияния на агрегацию с другими активаторами. Кроме того, комбинация SCH602539 и кангрелора была синергичной в блокировании тромбоза и более эффективной, чем сумма эффектов от каждого из препаратов по отдельности [27].

Донаторы оксида азота (II)

Ataciguat (HMR1766) — активатор гуанилилциклазы тромбоцитов. Проведено исследование II фазы (ACCELA) у больных перемежающейся хромотой. Показано преимущество атацигуата перед цилостазолом и плацебо в эффекте вазодилатации и в антитромбоцитарной эффективности. Проводятся исследования на животных в моделях сердечной недостаточности — также показано улучшение NO-зависимой вазомоторной функции и снижение агрегации тромбоцитов [28].

Таблица

Новые антитромбоцитарные средства

Препарат	Фаза исследований
<i>Антагонисты GP VI</i>	
EXP3179	лабораторные
PR-15	I фаза — клинические
<i>Антагонисты фактора фон Виллебранда</i>	
DZ-697b	II фаза — клинические
ALX-0081	II фаза — клинические
ARC1779	I фаза — клинические
AJW200	I фаза — клинические
82D6A3	лабораторные
h6B4-Fab	лабораторные
GPG-290	лабораторные
SZ2	лабораторные
<i>Антагонисты адгезии (другие)</i>	
CTRP-1	лабораторные
AZD6482	I фаза — клинические
EMS16	лабораторные
<i>Антагонисты тромбоспандина A₂</i>	
Terutroban	III фаза — клинические
Picotamide	II фаза — клинические
PRT061103	лабораторные
Ramatroban	применяется
<i>Антагонисты рецепторов АДФ</i>	
Elinogrel	III фаза — клинические
MRS2500	лабораторные
A3P5P	лабораторные
BX 667, BX 048	лабораторные
<i>Антагонисты серотонина</i>	
Sarpogrelate	применяется
Naftidrofuryl	применяется
<i>Антагонисты PAR-1</i>	
Atoxapar	II фаза — клинические
Voraxapar	II фаза — клинические
SCH602539	лабораторные
<i>Донаторы NO</i>	
Ataciguat	II фаза — клинические
K-134	II фаза — клинические
Nitroaspirin	лабораторные

Nitroaspirin (NCX4016) — выделяющее NO производное ацетилсалициловой кислоты. Стимулирует работу гуанилат-циклазы тромбоцитов и моноцитов. Влияние на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов было сопоставимо с таковым нитропруссида натрия. На моделях ишемии-реперфузии у крыс был показан кардиопротективный эффект препарата [29].

K-134 — производное цилостазола. Имеет более мощное антипролиферативное и антиагрегантное действие. Проведено исследование II фазы у пациентов периферическим атеросклерозом в сравнении с плацебо и цилостазолом; стадия статистического анализа. На животных показана значительная антитромботическая и антинеоинтимальная эффективность при шунтировании артерий по сравнению с плацебо [30].

Заключение

В перечень охарактеризованных препаратов не вошли широко известные клопидогрел и тиклопидин, абиксимаб, эптифибатид и тирофибан, ацетилсалициловая кислота, трифлузал и дипиридамол. Не вошли в него

и новые препараты прасугрел, ридогрел, тикагрелор и кангрелор. Эти препараты уже внедряются в клиническую практику или широко в ней представлены. Перспективы антитромбоцитарной терапии расширяются. Наиболее новаторская возможность влияния на адгезию тромбоцитов, возможно, позволит наконец решить проблему прямой корреляции эффективности препарата и риска кровотечений. Селективное влияние на один из механизмов регулирования активации тромбоцитов, например тромбином, может быть, даст почву для регулирования патологического гемостаза. Широкий выбор средств, кроме того, открывает перспективы комбиниро-

ванного их использования — “наборного” влияния на определенные компоненты регуляции свертывания крови. И здесь дело только за переносимостью препаратов и их безопасностью.

Современное положение дел в области противотромбоцитарной терапии достаточно, чтобы внушать оптимизм. Возможно, что спустя пять-десять лет в арсенале врачей наконец-то окажутся надежные суперселективные препараты, не вызывающие кровоточивости, но препятствующие атеротромбозу и окклюзии артерий — едва ли не главной проблемы современной медицины.

Литература

- Grothusen C, Umbreen S, Konrad I et al. EXP3179 inhibits collagen-dependent platelet activation via GP receptor-VI independent of AT-1-receptor antagonism: potential impact on atherothrombosis. *Circulation* 2007; 27:1184-1190
- Ono K, Ueda H, Yoshizawa Y et al. Structural basis for platelet anti-aggregation by angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan via glycoprotein VI. *J. Med. Chem.* 2010 Mar; 53(5):2087-93
- Munch G, Bultmann A, Rosport K et al. Revacept (dimeric GPVI-Fc) does not alter bleeding time in humans, but effectively inhibits collagen-induced platelet aggregation. *Circulation* 2010 Nov; 122: A14971
- Zafar MU, Ibanez B, Choi BG et al. A new oral antiplatelet agent with potent antithrombotic properties: comparison of DZ-697b with clopidogrel a randomized phase I study. *J. Thromb. Hemost.* 2010; 103(1):205-12
- Bartunek J, Barbato E, Vercruyse K et al. Safety and efficacy of anti-von Willebrand factor Nanobody ALX-0081 in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2010 Nov 23; 122: A15084
- Fibras C, Siller-Matula JM, Jilma B. Targeting von Willebrand factor and platelet GPIIb receptor. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010 Dec; 8(12):1689-1701
- Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM et al. First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation* 2007; 116:2678-2686
- Arzamendi D, Dandachii F, Theoret JF et al. An anti-von Willebrand factor aptamer reduces platelet adhesion among patients receiving aspirin and clopidogrel in an ex vivo shear-induced arterial thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2010 Nov 15
- Mayr FB, Knobl P, Jilma B et al. The aptamer ARC1779 blocks von Willebrand factor-dependent platelet function in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura ex vivo. *Transfusion.* 2010; 50(5):1079-1087
- Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation* 2008; 117:1449-1459
- Staelens S, Desmet J, Ngo TH et al. Humanization by variable domain resurfacing and grafting on a human IgG4, using a new approach for determination of non-human like surface accessible framework residues based on homology modelling of variable domains. *Mol. Immunol.* 2006; 43(8):1243-57
- Meyer De SF, Staelens S, Badenhorst PN et al. Coronary artery in-stent stenosis persists despite inhibition of the von Willebrand factor-collagen interaction in baboons. *Thromb. Haemost.* 2007; 98(6):1343-1349
- Fontayne A, Meiring M, Lamprecht S et al. The humanized anti-glycoprotein Ib monoclonal antibody h6B4-Fab is a potent and safe antithrombotic in a high shear arterial thrombosis model in baboons. *Thromb. Haemost.* 2008; 100(4):670-677
- Wadonli M, Sako D, Shaw GD et al. The von Willebrand factor antagonist (GPG-290) prevents coronary thrombosis without prolongation of bleeding time. *Thromb. Haemost.* 2007; 98(2):397-405
- Yang J, Ji S, Dong N et al. Engineering and characterization of a chimeric anti-platelet GP Ib-alpha monoclonal antibody and preparation of Fab fragment. *Hybridoma (Larchmt)* 2010 Apr; 29(2):125-132
- Lasser G, Guchait P, Ellsworth JL et al. C1qTNF-related protein-1: a vascular wall protein that inhibits collagen-induced platelet aggregation by blocking vWF binding to collagen. *Blood* 2006; 107(2):423-430
- Hennerici MG, Bots ML, Ford I et al. Rationale, design and population baseline characteristics of the PERFORM vascular project: an ancillary study of the prevention of CV events of ischemic origin with terutroban. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010; 24:175-180
- Cocheri S. Antiplatelet drugs — do we need new options? With a reappraisal of direct thromboxane inhibitors. *Drugs* 2010; 70(7):887-908
- Leonardi S, Rao SV, Harrington RA et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing intravenous and oral administration of elinogrel versus clopidogrel in nonurgent PCI patients (INNOVATE-PCI). *Am. Heart J.* 2010 Jul; 160(1):65-72
- Post JM, Alexander S, Wang YX et al. Novel P2Y12 adenosine diphosphate receptor antagonists for inhibition of platelet aggregation (II). *Thromb. Res.* 2008; 122(4):533-540
- Watanabe H, Nakagawa K, Kakihana M. Effects of sarpogrelate, a selective serotonin receptor antagonist, on vascular function and renal function in diabetic patients with stable angina and chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 120: A4563
- Nakamura K, Kawahito K. Erythrocyte-protective effect of sarpogrelate hydrochloride (Anplag), a selective 5-HT2 receptor antagonist: an in vitro study. *J. Artif. Organs.* 2010 Sep; 13(3):178-181
- Backer de T, Vander SR, Leher P et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ* 2009; 338: b46
- Higashi Y, Fujita M, Origasa H et al. Study design of SEASON registry: prospective surveillance of CV events in antiplatelet treated arteriosclerosis obliterans patients in Japan. *Int. Heart J.* 2010; 51(5):337-342
- Goto Sh, Ogawa H, Takeuchi M et al. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of PAR-1 antagonist E555 (atoxapar) in Japanese patients with ACS or high-risk CAD. *Eur Heart J.* 2010; 31:2601-2613
- Goto Sh, Yamaguchi T, Ikeda Y et al. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for NSTE ACS. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17:156-164
- Chintala M, Strony J, Yang B et al. SCH 602539, a PAR-1 antagonist, inhibits thrombosis alone and in combination with cangrelor in a Fols model of arterial thrombosis in cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Nov; 30(11):2143-9
- Schafer A, Fraccarollo D, Werner L et al. Guanylyl cyclase activator ataciguat improves vascular function and reduces platelet activation in heart failure. *Pharmacol. Res.* 2010 Nov; 62(5):432-438
- Burke SG, Wainwright CL, Vojnovic I et al. The effect of NCX4016 on the consequences of ischemia and reperfusion in the streptozotocin diabetic rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 316(3):1107-1114
- Inoue Y, Sigano N, Jibiki M et al. Effects of cilostazol and K-134 on reconstructive surgery using prosthetic grafts in the abdominal aorta of beagle dogs. *Thromb. Res.* 2008; 123(1):122-129

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: cardio03@list.ru

[Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой, Таратухин Е.О. (*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры].

Поступила 10/12 — 2010

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РАЗВИТИИ РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ

Милютин О.В., Чичерина Е.Н.*

Кировская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра внутренних болезней, Киров

Резюме

В обзорной статье обсуждается вопрос взаимодействия эндотелия с медиаторами воспаления. СРБ участвует в активизации процессов воспаления и увеличении продукции эндотелина — 1, что приводит к дисфункции эндотелия. СРБ, активизируя процессы перекисного окисления липидов, еще больше усугубляет дисфункцию эндотелия. Все это приводит к вазоконстрикции, повышению артериального давления, тромбообразованию и, как следствие, к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям.

Ключевые слова: С-реактивный белок, неспецифическое воспаление, гипертоническая болезнь, атеросклероз, дисфункция эндотелия.

Согласно данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире ежегодно умирают более 16 млн человек, а к 2020 году от ССЗ будут умирать приблизительно 25 млн человек в год, причем в половине случаев — от ИБС.

В России на протяжении последних десятилетий наблюдается рост сердечно-сосудистых болезней, несмотря на достижения как в обследовании, так и в фармакотерапии: в структуре общей смертности на ССЗ приходится более 50%, большинство из которых обусловлены атеросклерозом.

На сегодняшний день особый интерес и дискуссию среди клиницистов вызывает медиатор неспецифического воспаления — С-реактивный белок (СРБ) как предиктор сердечно-сосудистых событий. Последний был открыт в 1930 г. в Институте медицинских исследований Рокфеллера. Такое название белка было обусловлено тем, что сыворотка пациентов, выздоравливающих от пневмококковой инфекции, имеет видимую форму хлопьев, когда выдерживается в термостате вместе с полисахаридом С от тех же самых бактерий. СРБ имеет массу 118-144 кД и состоит из пяти идентичных субъединиц, связанных вместе нековалентными связями [18].

СРБ — высокочувствительный, но неспецифичный показатель воспаления, повышение которого может обнаруживаться уже через 12-48 ч от начала воспаления. Появившись в крови, СРБ циркулирует неопределенно долго. Предполагается, что СРБ активизирует процессы воспаления [10] и увеличивает продукцию потенциального вазоконстриктора эндотелина-1, что приводит к усилению экспрессии хемоаттрактанта-1 моноцитов и SICAM-1 [24], дисфункции эндотелия, вазоконстрикции и повышению артериального давления (АД). СРБ также активизирует процессы перекисного окисления липидов, участвует в развитии оксидативного стресса и оказывает негативное влияние на функцию эндотелия [7,13, 14,20,16].

В последние 3-4 года активно изучают роль показателей неспецифического воспаления (НВ) (СРБ,

фибриноген, ИЛ-6, α -ФНО) при гипертонической болезни (ГБ). В ряде проспективных исследований показана прогностическая значимость СРБ в отношении развития ГБ [11].

Возможную связь НВ и ГБ объясняют гемодинамические механизмы. Циклическое напряжение давления крови при ГБ усиливает адгезию растворимых внутриклеточных молекул (SICAM-1) к эндотелию, их экспрессию, что приводит к активации адгезии моноцитов на эндотелий, способствуя развитию его дисфункции [12,20]. Ряд авторов считает, что уровень СРБ положительно коррелирует с окислительным стрессом полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеарных клеток [11].

Ведущая роль в развитии НВ отводят ангиотензину II, который активирует эти процессы в стенке сосудов посредством негемодинамических механизмов. Ангиотензин II стимулирует синтез интерлейкин -6 (ИЛ-6), α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) и активирует клеточный фактор (КФ). α -ФНО и ИЛ-6 активируют синтез СРБ гепатоцитами [6]. Ангиотензин II усиливает экспрессию молекул внутриклеточной адгезии, что приводит к инфильтрации моноцитами и макрофагами стенки артерии с последующим развитием НВ [6]. В свою очередь, СРБ ингибирует синтез NO клетками эндотелия и оказывает влияние на экспрессию рецепторов гладкомышечных клеток к ангиотензину типа I [25,27], тем самым усугубляя дисфункцию эндотелия, развитие вазоконстрикции, что является механизмом повышения АД.

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который синтезируется различными типами клеток (клетки иммунной системы, жировой ткани) [10,19]. Он оказывает влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. В частности, ИЛ-6 действует как мощный стимулятор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокортикоиды регулируют его секрецию по типу отрицательной обратной связи. ИЛ-6 в значительной степени влияет

на синтез соматотропного гормона, ингибирует секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов в крови [19].

Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления ассоциирована с атеросклерозом и его осложнениями [5,17]. Наиболее изученным фактором риска является СРБ. Несколько крупномасштабных проспективных исследований изучали СРБ как фактор риска кардиоваскулярной патологии и смертности у практически здоровых людей после операций реваскуляризации, при остром коронарном синдроме и тропонин-негативном коронарном синдроме [4,5]. Исследование с участием почти 28 000 практически здоровых американских женщин показало, что относительный риск развития кардиальных событий был выше у обследуемых с высокой концентрацией СРБ и низким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с теми, у которых отмечался низкий уровень СРБ и высокие уровни ЛПНП [23]. По данным J.Danesh et al., повышение уровня СРБ было связано с умеренным риском развития ССЗ [8].

В ряде исследований было выдвинуто предположение, что СРБ является активным участником развития атеросклероза [5,15,21]. Однако, остается неясным, играет ли СРБ опосредованную или непосредственную роль, хотя в некоторых исследованиях предполагалась активная роль СРБ в прогрессировании атеросклероза [5]. СРБ как центральный белок острой фазы воспаления может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват ЛПНП макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. увеличивать воспалительный каскад [26]. При взаимодействии с другими провоспалительными медиаторами СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки посредством связывания со специфическими рецепторами для СРБ на них, кроме того, за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами он участвует в образовании “пенистых” клеток [29]. СРБ индуцирует синтез провоспалительных медиаторов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и α -ФНО периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [28], молекулами сосудистой адгезии типа I (VCAM-1), внутриклеточными молекулами адгезии типа I (ICAM-1) и ингибитора плазминогена типа I в эндотелиальных клетках [9,20]. Все вместе эти воспалительные изменения ведут к воспалению, нестабильности атеромы, вазоконстрикции и тромбообразованию [5].

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, оказалась выше, чем у холестерина и ЛПНП. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышением уровня СРБ возрастает по мере увеличения показателей других факторов риска (холестерин, фибрино-

ген, гомоцистеин и др.). По данным Framingham Study, уровни СРБ < 1 мг/л, 1-3 мг/л и >3 мг/л соответствовали низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [22].

Эндотелий — сложный и многофункциональный орган. Помимо барьерной, эндотелий выполняет множество иных функций, в том числе секреторную, гемостатическую и вазотоническую. Кроме того, эндотелий играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

Атеросклероз в настоящее время рассматривают как хроническое воспалительное заболевание, при котором воспалительный процесс поддерживается нейроиммуноэндокринными механизмами, обуславливающими нарушения противовоспалительной функции эндотелия [1].

В развитии атеросклероза определенную патогенетическую роль играет NO. На фоне предшествующей атеросклерозу гиперхолестеринемии снижается уровень тетрагидробиоптерина, что создает предпосылки для образования больших количеств пероксинитрита с высокой степенью токсичности, который повреждает конститутивные изоформы NO, что приводит к уменьшению его количества. Соответственно снижается эффективность эндотелиальной защиты, в эндотелии происходит кумуляция макрофагов, они инфильтрируют интиму, увеличивается синтез адгезивных молекул, вазоконстрикторных факторов, индуцируется экспрессия цитокинов [3]. Нарушение барьерной функции эндотелия приводит к инфильтрации субэндотелиального слоя клетками крови (лимфоцитами, макрофагами), белками плазмы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и др.), что неизбежно ведет к изменению его функциональных свойств: эндотелий начинает вырабатывать медиаторы дальнейшего поражения сосудистой стенки [2]. Доказано, что С-реактивный белок стимулирует секрецию эндотелиоцитами молекул межклеточной и сосудистой адгезии, а также Е-селектина — веществ, инициирующих дальнейшее повышение проницаемости интимы и клеточную инфильтрацию сосудистой стенки.

Таким образом, информативность показателя СРБ, определенного высокочувствительными методами, выше, чем у холестерина и ЛПНП. Следовательно, рост СРБ, маркера системного воспаления, ассоциирован с повышенным риском развития кардиальных событий.

Становится очевидным, что кардиология стоит перед необходимостью пересмотра имеющихся рекомендаций по поводу оценки риска сосудистых событий и того, что нормализация уровня СРБ должна стать еще одним фактором, отслеживаемым во время лечения наряду с липидным спектром, в частности — с ЛПНП.

Литература

1. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // Клинические аспекты проблемы. - 2003. - №3. - С.4-14.
2. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // ПМЖ. - 2001. - №9(2). - С.88.
3. Шуклин А.В., Швалев В.Н. Распределение NO-синтазы во внутриклеточных нервных ганглиях человека // Кардиология. - 2006. - №8. - С.26-28.
4. Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - № 41 (4, suppl. S). - P.37S-42S.
5. Blake G.J. Inflammatory biomarkers of the patient with myocardial insufficiency // Cur. Opin. Crit. Care. - 2003. - №9. - P.369-374.
6. Braiser A. R., Recinos A., Eledrisi M. S. Vascular inflammation and the rennin-angiotensin system // Arterioscler., Thromb. And Vasc. Biol. - 2002. - №22. - P.1257-1266.
7. Cottone S., Vadala L., Guarnery M. et al. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial dysfunction in essential hypertension // J. Hypertens. - 2005. - № 23 (2). - P.S58.
8. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfeld G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease // N. Engl. J. Med. - 2004. - №350. - P.1387-1397.
9. Devaraj S., Xu D. Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis // Circulation. - 2003. - №107. - P.398-404.
10. Fernandez-Real C., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating interleukin-6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - №86. - P.1154-1159.
11. Fliser D., Buchloz K., Hatter H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype I receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation // Circulation. - 2004. - №110. - P.1103-1107.
12. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? // Hypertension. - 2004. - №44. - P.6-11.
13. Koffler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation // Clin. Sci. (Lond.). - 2005. - №108 (3). - P.205-213.
14. Komats S., Panes J., Russel J. M. et al. Effect of chronic arterial hypertension on constitutive and induced intercellular adhesion molecule1 expression in vivo // Hypertension. - 1997. - № 29. - P.683-689.
15. Kinlay S., Selwyn A. P. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes // Am. J. Cardiol. - 2003. - №91 (suppl. 4A). - P.9B-13B.
16. Larousse M., Bragulat E., Segarra M. et al. Increased levels atherosclerosis markers in salt sensitive hypertension // Am. J. Hypertens. - 2006. - №19 (1). - P.87-93.
17. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // Atherosclerosis. - 2003. - №169. - P.203-214.
18. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension // Hypertension. - 2004. - №44(6). - P.859-865.
19. Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Manolagas S. C. et al. The pathophysiological role of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med. - 1998. - №128. - P.127-137.
20. Pasceri V., Willerson J.T., Yen E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells // Circulation. - 2000. - №102. - P.2165-2168.
21. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. - 2001. - № 88 (suppl.8A). - P.10K-15K.
22. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women // Circulation. - 2003. - №107. - P.391-397.
23. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // N. Engl. J. Med. - 2002. - №347. - P.1557-1565.
24. Siren A.L., Heldman E., Doron D. et al. Release of proinflammatory and prothrombotic mediators in the brain and peripheral circulation in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. // Stroke. - 1992. - №23. - P.1643-1656.
25. Verma S., Buchanan M. R., Anderson T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease // Circulation. - 2003. - №108. - P.2054-2059.
26. Verma S., Li S.H., Badiwala M. V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // Circulation. - 2002. - №105. - P.1890-1896.
27. Wang C H., Li C H., Weisel R. D. et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle // Circulation. - 2003. - №107. - P.783-1790.
28. Wewers M.D. Cytokines and macrophages, In: Remick D.G., Friedland J.S., eds. Cytokines in health and disease // New York: Marcel Dekker. - 1997. - №104. - P.339-356.
29. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // Circulation. - 2001. - №103. - P.1194-1197.

Abstract

This review focuses on endothelium interaction with inflammatory mediators. C-reactive protein (CRP) plays a role in inflammation activation, endothelin-1 production increase, and lipid peroxidation enhancement, which results in endothelial dysfunction. The other consequences include vasoconstriction, blood pressure increase, thrombosis, and, finally, cardiovascular events.

Key words: C-reactive protein, non-specific inflammation, arterial hypertension, atherosclerosis, endothelial dysfunction.

Поступила 20/02 – 2010

СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ НОЧНОГО АПНОЭ

Шайдюк О.Ю., Лебедева А.Ю., Таратухин Е.О.*

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

Распространенность синдрома ночного апноэ — повторяющихся эпизодов остановки дыхания во сне — достигает 4-9% популяции. С возрастом риск возникновения этого состояния растет. Среди многообразия причин, приводящих к его развитию, основными являются избыточная масса тела, изменения анатомии верхних дыхательных путей, сердечная недостаточность. При ожирении встречаемость синдрома ночного апноэ превышает 40% [3]. Ночное апноэ-гипопноэ подразделяется на два типа: обструктивное и смешанное. Несмотря на то, что патогенез их различен, большинство проявлений и осложнений сходны, так как обусловлены эпизодами выраженной гипоксии, гиперкапнии, активацией симпатoadrenalовой системы. Наиболее грозными проявлениями синдрома ночного апноэ являются тяжелые аритмии и внезапная смерть во сне, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. Нетрудно предположить, что за этими тремя вариантами ишемического поражения тканей сердца и головного мозга может стоять острый артериальный тромбоз. Во многих случаях именно окклюзия артерии тромбом становится ключевым моментом в развитии тяжелых осложнений, хотя забывать о вазоспазме, о повышении артериального давления и частоты сокращений сердца тоже нельзя. Тем не менее, состояние коагуляционной системы крови и его возможные изменения в связи с теми сдвигами метаболизма, которые развиваются у больных синдромом ночного апноэ, не может не быть важным объектом изучения в клинической медицине.

По данным von Känel R et al. более высокая активность протромботических факторов прямо коррелирует с тяжестью расстройств сна. В исследовании меньшая эффективность сна и эпизоды внезапных пробуждений в момент засыпания были связаны с высоким уровнем фактора фон Виллебранда (vWF), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), растворимого тканевого фактора. Фрагментированность сна, нарушения его архитектуры, а также суммарная длительность гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$) с высоким индексом апноэ-гипопноэ были сильно и прямо связаны с высоким уровнем vWF и PAI-1. Путем многофакторного анализа теми же авторами показана независимость указанных ассоциаций от пола, расы, возраста, индекса массы тела, артериального давления и курения. Уровень Д-димера прямо коррелировал с частотой пробуждений (уменьшения глубины сна по ЭЭГ), что было

особенно явно среди пожилых пациентов [1]. Это исследование подтверждает более ранние находки в том, что протромботическое состояние при расстройстве дыхания во сне возникает даже в тех случаях, когда тяжесть апноэ-гипопноэ еще недостаточна для формулирования у пациента диагноза синдрома ночного апноэ (т. е. индекс апноэ-гипопноэ менее 5 в час) [2].

Robinson GV et al. приводятся данные двух исследований факторов гемостаза у пациентов с ночным апноэ до и после одномосячного лечения методом положительного давления в воздухоносных путях (positive airway pressure — PAP). Исследованы концентрации факторов XIIa, VIIa, VII, VIII, XII, I, комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), антигена vWF, растворимого Р-селектина и гомоцистеина у 220 пациентов. До начала лечения у пациентов с синдромом ночного апноэ по сравнению с контрольной группой достоверно выше был уровень факторов XIIa, VIIa, растворимого Р-селектина и ТАТ, причем концентрация VIIa была выше в три раза. Остальные показатели не выходили за рамки референсных значений лаборатории. После лечения произошло снижение уровней факторов VIIa и XII по сравнению с исходным. Другие исследуемые показатели не изменились. Отмечена тенденция к снижению уровня холестерина сыворотки крови [4].

Von Känel R et al. проведено исследование суточного ритма параметров гемостаза при обструктивном ночном апноэ. Сравнение проводилось между 38 пациентами с индексом апноэ-гипопноэ более 10 в час и контрольной группой без нарушений дыхания. Каждые 2 часа в течение суток проводилось взятие венозной крови и измерение уровня PAI-1 и Д-димера. Среднее значение PAI-1 за сутки было достоверно выше у пациентов с ночным апноэ, как и снижение уровня Д-димера. При уравнивании групп по полу и возрасту различия оставались достоверными, однако после коррекции также по индексу массы тела, артериальному давлению, курению лишь связь между уровнями PAI-1 и Д-димера оставалась достоверной. Пик концентраций обоих факторов в течение суток не различался с группой контроля [5].

Еще одним исследованием под руководством Zamarron C. показано снижение фибринолитической активности плазмы при синдроме ночного апноэ. При исследовании уровня PAI-1 у группы из 64 мужчин с ночным апноэ в сравнении с группой 32 мужчин контроля была выявлена достоверная сильная

положительная корреляция между индексом апноэ-гипопноэ и уровнем PAI-1 плазмы. Связь не зависела от возраста, пола, курения, уровней холестерина и триглицеридов крови. Особенно сильной корреляция была при сопутствии синдрома ночного апноэ и артериальной гипертензии [10]. Ishikawa K. et al. отмечает, что среди больных с синдромом ночного апноэ наиболее высок уровень PAI-1 при гипертонии с „nondipper“ типом профиля артериального давления, о чем свидетельствует проведенное ими исследование 121 пациента. Эта связь не зависела от наличия ожирения, но вместе с тем уровень PAI-1 коррелировал положительно с уровнем инсулина и С-реактивного белка крови [18].

Согласно исследованию Takagi T. et al., нарушение работы системы протеина С скорее всего, не вносит вклад в протромботическое состояние у больных с синдромом ночного апноэ. Было включено 293 пациента с подтвержденным ночным апноэ по данным полисомнографии. Полученные данные плазменных уровней комплекса активированного протеина С / антитрипсина, растворимого тромбомодулина в группах с индексом апноэ-гипопноэ больше и меньше 5 в час не имели достоверных различий [6].

Akinnusi ME et al. проведено исследование влияния терапии PAF на маркеры активации тромбоцитов у пациентов с ночным апноэ. Авторы исходили из положения, что лиганд CD40 индуцирует образование тромбоцитарно-лейкоцитарных конъюгатов, стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, матриксных протеаз и прокоагулянтных факторов. Измерялись уровни растворимого CD40L и тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты у 12 пациентов с ночным апноэ и у 12 в группе контроля — до начала лечения PAF и через 8 недель после терапии. Было выявлено, что у пациентов с наличием синдрома ночного апноэ достоверно выше уровни CD40L и тромбоцитарно-моноцитарных агрегаций. Оба параметра положительно коррелировали с суммарной длительностью периодов $SpO_2 < 90\%$. После лечения PAF уровень CD40L снизился на 47%, а тромбоцитарно-моноцитарных агрегаций — на 42%. В группе контроля ничего из подобных находок выявлено не было [7].

Другой группой исследователей Minoguchi K et al. исследована взаимосвязь неблагоприятного течения цереброваскулярной болезни и уровней CD40L и Р-селектина крови. Оценивалась взаимосвязь данных показателей с тяжестью синдрома ночного апноэ и бессимптомным инфарктом головного мозга. Выявлено, что частота инфаркта головного мозга у лиц с тяжелым ночным апноэ была в три раза выше, чем в контрольных группах с ожирением и нормальным индексом апноэ-гипопноэ, либо без ожирения с умеренно повышенным индексом. Таким же образом распределились показатели CD40L и раствори-

мого Р-селектина. Разница была статистически достоверной. После терапии PAF в группе с высоким индексом апноэ удалось значительно уменьшить уровни исследуемых маркеров, довести их до уровней, достоверно не отличающихся от групп сравнения [20].

Atkeson A et al. сообщается, что при обструктивном ночном апноэ нарушена функция эндотелия. В частности, снижено выделение им оксида азота (II) и нарушен механизм увеличения его синтеза при стимуляции, что приводит к редукции вазомоторного диапазона. Лечение при помощи PAF улучшает эти показатели, восстанавливает вазомоторную способность артерий, качество синтеза оксида азота [8].

Другая группа исследователей под руководством El Solh A.A. отметила изменения состояния эндотелиоцитов в связи с нарушениями гемостаза. Был проведен анализ зависимости циркулирующих в крови клеток эндотелия и их апоптоза с уровнями тканевого фактора и vWF у пациентов с синдромом ночного апноэ. Апоптотические эндотелиоциты выявлялись методом потоковой цитометрии у 35 мужчин с индексом апноэ-гипопноэ 8-43 в час и не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в сравнении с 12 здоровыми мужчинами (индекс апноэ-гипопноэ 2-5 в час) до начала и спустя 8 недель терапии PAF. Достоверно более высокими до лечения были уровни тканевого фактора и vWF у лиц с ночным апноэ, как и количество эндотелиоцитов в состоянии апоптоза, причем имела сильная прямая корреляция между этими параметрами. Отмечено, что среди показателей полисомнографии ни индекс апноэ-гипопноэ, ни индекс пробуждений не коррелировали с уровнями тканевого фактора и vWF. Однако имела отрицательная средней силы корреляция между суммарной продолжительностью периодов с $SpO_2 < 90\%$ и уровнем тканевого фактора. После 8-недельного лечения PAF отмечено значительное снижение как уровня тканевого фактора, так и количества апоптотических эндотелиальных клеток [9].

Steiner S et al. исследован уровень фибриногена и вязкости плазмы крови у 110 пациентов с синдромом ночного апноэ. Выявлено, что показатель вязкости крови был достоверно выше у лиц с ночным апноэ в утренние часы, и особенно высок — у страдающих ИБС. Уровень фибриногена плазмы достоверно слабо коррелировал с минимальной SpO_2 в течение ночи и индексом апноэ-гипопноэ. Эти изменения не зависели от других обычных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы предполагают, что такие изменения могут быть патогномичны синдрому ночного апноэ, внося существенный вклад в число осложнений данного состояния [11].

Экспериментальное исследование проведено von Känel R et al. с целью выявить влияние кратковремен-

ной изокапнической гипоксии на уровень ТАТ и Д-димера. 32 пациента, страдающих синдромом ночного апноэ, проводили ингаляцию газовой смеси 10% O₂ и 90% N₂ в течение 5 минут до достижения SpO₂ 80-85%. Было выявлено достоверное значительное увеличение уровня ТАТ и Д-димера немедленно в ответ на эпизод гипоксии. У тех же пациентов после ночной полисомнографии была обнаружена достоверная отрицательная средней силы корреляция между уровнем кислорода крови и концентрацией Д-димера в утренние часы. Отмечено, что данная связь была более выражена у лиц, имеющих наследственный анамнез артериальной гипертензии [12].

Varol E et al. (2010) сообщается об увеличении среднего объема тромбоцитов (MPV) у лиц с высоким индексом апноэ-гипопноэ. Выявлена достоверная средней силы положительная корреляция между MPV и индексами апноэ-гипопноэ и десатурации кислорода, независимо от массы тела, возраста и пола [15].

Обнаружена взаимосвязь между агрегационной способностью тромбоцитов и выраженностью синдрома ночного апноэ. Oga T et al. проведено исследование 124 пациентов с различной степенью выраженности десатурации кислорода крови (индекс десатураций SpO₂ на 3% и более). АДФ- и коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов была достоверно более выражена среди лиц с индексом десатурации более 15 в час, чем в группе с индексом <15 в час. Особенно сильно коррелировали эти показатели при наличии сопутствующих курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета или дислипидемии. На фоне лечения PAF в течение 90 дней агрегация значительно ослабла [16].

Epstein MD et al. обнаружена связь между синдромом ночного апноэ и повышенным риском эмболии легочной артерии (ТЭЛА). Исследовано 270 пациентов с подозрением на ТЭЛА, из которых у 71 она была подтверждена по данным контрастной компьютерной томографии; остальные 199 пациентов вошли в контрольную группу. После проведенного исследования выявлено, что среди лиц с ТЭЛА достоверно выше частота встречаемости храпа, выше индекс апноэ-гипопноэ. Многофакторный анализ показал независимую достоверную взаимосвязь ТЭЛА и ночного апноэ [19].

Пример возможной связи синдрома ночного апноэ и тромбоза стента с инфарктом миокарда, развившегося в 3 часа ночи у 45-летнего пациента, страдающего сопутствующим ожирением и тяжелым ночным апноэ приводится Szymansky FM et al. [13].

Другой пример, из педиатрической практики, приводится Cohen S et al. Трехлетний ребенок, страдающий тяжелой гипертрофией миндалин и связанным с ним синдромом обструктивного апноэ во сне, был госпитализирован в связи острой правожелудоч-

ковой недостаточностью, тромбом в правом желудочке, признаками нарушения перфузии легких в бассейне легочной артерии. Спектр генетических анализов не выявил какой-либо тромбофилии. После оперативного вмешательства — удаления тромба из правого желудочка сердца, тонзиллэктомии, состояние пациента значительно улучшилось. Полностью нивелировалось ночное апноэ. В течение 5 лет после операции ребенок растет и развивается нормально [14].

Leroux les Jardins G et al. сообщается о трех случаях тромботической окклюзии центральной вены сетчатки с развитием неартериогенной ишемической оптической нейропатии и серозной хориоретинопатии. У всех больных впоследствии был выявлен тяжелый синдром ночного апноэ с частыми пробуждениями, в том числе гипнагогическими. Ему сопутствовала повышенная агрегационная способность тромбоцитов [17].

Взаимосвязь нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной смерти с синдромом ночного апноэ доказана множеством исследований. Она подробно описана в докладе Американской ассоциации кардиологов (АНА) 2008 года [21]. Согласно приводимой схеме, первично при синдроме апноэ во сне развиваются и повторяются следующие события: гипоксемия, реоксигенация, гиперкапния, повышение давления в грудной клетке, пробуждения, неполноценность сна. В дальнейшем эти события индуцируют и стимулируют механизмы развития заболеваний: гиперсимпатотонию, дисфункцию эндотелия, увеличение левого предсердия, системное воспаление, дисрегуляцию метаболизма и гиперкоагуляцию. Следом развиваются клинически выраженные заболевания и синдромы: системная и легочная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма, поражение почек, инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть.

Рассмотренные выше результаты исследований тех или иных показателей коагулограммы в связи с синдромом ночного апноэ свидетельствуют о явном вкладе протромботических компонентов в развитие осложнений синдрома ночного апноэ. Тем важнее выявить и найти способы воздействия на патогенетические пути активации прокоагулянтных элементов крови. Хотя большинством исследований, в которых применялось лечение синдрома ночного апноэ методом PAF, показано уменьшение протромботического состояния, это не освобождает исследователей от нахождения путей воздействия на саму систему гемостаза у данной категории больных.

На основании имеющихся данных можно предположить, что главными предпосылками активации протромботического состояния при синдроме ночного апноэ являются хроническая гипоксемия и гиперкапния, развитие системного воспаления, дисфункция эндотелия, активация симпатoadrenalовой системы.

В нескольких работах выявлена связь концентрации Р-селектина и выраженности синдрома апноэ. Роль этого компонента многогранна. Во-первых, он активирует образование моноцитами прокоагулянтных микрочастиц, содержащих в большом количестве «кровенной тканевой фактор». Хроническое воспаление и острое повреждение могут, увеличивая синтез Р-селектина, способствовать повышению в крови уровня тканевого фактора. Показано повышение риска инфаркта и ишемического инсульта у лиц с высокой концентрацией Р-селектина в крови. Во-вторых, при помощи лиганда PSGL-1 Р-селектин активированных тромбоцитов связывает микрочастицы моноцитов, концентрируя их в очаге уже начавшегося тромбоза. Так достигается высокая концентрация прокоагулянтных веществ в необходимом месте. Активность по связыванию микрочастиц и «кровенной тканевой фактора» зависит от области и характера повреждения. При гипоксемии и при стазе крови повышается выделение Р-селектина эндотелием.

Еще один важный компонент, связывающий воспаление и тромбоз — лиганд CD40L (называемый CD154 и gp39). Этот белок из семейства ФНО хранится в тромбоцитах и появляется на поверхности при их активации. Его прикрепление к рецептору CD40 поверхности эндотелия запускает воспаление. Кроме того, взаимодействие CD40L с CD40 регулирует смену типов антител (его отсутствие приводит к гипер-IgM-емии). Показано, что в молекуле CD40L имеется аминокислотная последовательность, роль которой — прикрепление к интегринам $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ и запуск активации тромбоцитов; это свидетельствует о наличии цепей обратной связи.

Под понятием дисфункции эндотелия понимают изменение его активности в сторону провоспалительного, протромботического и сосудосуживающего состояния (в частности, феномена “no reflow”). Дисфункция эндотелия, безусловно, охватывает множество процессов, однако среди них можно выделить ключевые. В первую очередь, нарушение вазодилатации и антиагрегантных свойств может быть обусловлено недостатком секреции оксида азота (II) (NO). Он синтезируется эндотелиальной NO синтазой из азотсодержащей молекулы аминокислоты L-аргинина. Влияние на синтез оказывают активные формы кислорода, особенно пероксинитрит. Он, в частности, способствует биодegradации кофактора NO синтазы тетрагидробиоптерина, приводя к увеличению количества дигидробиоптерина. В результате фермент димеризуется и теряет активность по синтезу NO, но приобретает функцию редуктазы, продуцируя большие количества активных форм кислорода. Они, в свою очередь, обладают повреждающим действием и способствуют воспалению, увеличивая образование молекул хемоаттрактантов. Воспаление

снижает биодоступность и так сниженных количеств NO. А хроническая гипоксия при тяжелом ночном апноэ усугубляют и без того выраженную дисфункцию.

Среди других источников оксидативного стресса в стенке сосудов можно назвать НАД (Ф) Н-оксидазу и ксантинооксидазу. Субстрат эндотелиальной NO синтазы L-аргинин может подвергаться конкуренции со стороны асимметричного диметиларгинина (ADMA). Это вещество — один из продуктов распада белков, метаболизируется далее до цитруллина или выводится почками. Показано, что отвечающий за метаболизирование ADMA в цитруллин фермент диметиларгинин диметиламиногидролаза уменьшает свою функцию на фоне гиперхолестеринемии, повышения уровня С-реактивного белка. Кроме того, выявлено, что повышенный межслоевой градиент тока крови (“shear stress”) способствует активации протеин-аргинин метилтрансферазы-1, что приводит к увеличению синтеза ADMA. Сам же градиент тока крови выражен тем сильнее в относительно узких артериях, чем сильнее спазм и чем выше артериальное давление. В результате растет концентрация этого патологического продукта, взаимосвязь которой показана с повышенным риском осложнений сердечно-сосудистой патологии, с риском почечной недостаточности, а также с гипертрофией левого желудочка, толщиной интимы-медиа сонных артерий. Более того, существует связь ADMA и с риском острого коронарного синдрома, и с повышением смертности больных в критических состояниях. Снижение продукции NO различными путями, повышение активности оксидативного стресса приводят к активации апоптоза эндотелиальных клеток, а точнее — апоптоза, вызванного их отрывом от субэндотелиального слоя. Это подтверждается описанной выше находкой El Solh AA et al. [9].

Таким образом, налицо взаимосвязь множества патологически взаимодействующих механизмов, роль которых в норме — поддерживать гомеостаз организма, и которые теряют это свойство, даже искажают его, при возникновении и повторении эпизодов острой гипоксемии и гиперкапнии. Вряд ли возможно, воздействуя лишь на одну из нитей, расплести весь клубок. Применение только антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов, цитопротекторов, противовоспалительных средств, антиоксидантов вряд ли способно решить проблему. Этиотропным лечением синдрома ночного апноэ, безусловно, является ликвидация факторов риска и хроническое применение метода положительного давления в воздухоносных путях. Имеющиеся данные красноречиво свидетельствуют о том, что в систему терапии атеросклероза, ИБС, артериальной

гипертензии, профилактики инсультов и инфаркта миокарда должна входить и борьба с синдромом ночного апноэ. Без ликвидации этого “ноч-

ного убийцы” нельзя рассчитывать на достаточный эффект терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. von Känel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors // *Chest*. 2007;131:733–73.
2. von Känel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure // *Sleep Breath* 2006; 10:139–14.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR, et al. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities // *Eur Respir J*. 2007;29:156–178.
4. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials // *Sleep*. 2004; 59:777–782.
5. von Känel R, Natarajan L, Anconi-Israel S et al. Day/Night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea // *Sleep*. 2010; 33:371–377.
6. Takagi T, Morser J, Gabazza EC et al. The coagulation and protein C pathways in patients with sleep apnea // *Lung*. 2009; 187:209–213.
7. Akinnusi ME, Paasch LL, Szarpa KR et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea // *Respiration*. 2009;77:25–31.
8. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea // *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51:351–362.
9. El Solh AA, Akinnusi ME, Berim IG et al. Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea // *Sleep Breath*. 2008;12:331–337.
10. Zamarron C, Riccoy J, Riveiro A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension // *Lung*. 2008;186:151–156.
11. Steiner S, Jax T, Evers S et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // *Cardiology*. 2005;104:92–96.
12. von Känel R, Lored JS, Powell FL et al. Short-term isocapnic hypoxia and coagulation activation in patients with sleep apnea // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2005;33:369–377.
13. Hryniewicz-Szymanska A, Szymansky FM, Filipiak KJ et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis // *Sleep Breath*. 2010 May 23; online
14. Cohen S, Springer C, Peries Z et al. Cardiac, lung and brain thrombosis in a child with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:836–839.
15. Varol E, Ozturk O, Gonca T et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea // *Scand J Clin Lab Invest*. 2010; 70:497–502.
16. Oga T, Chin K, Tabuchi A et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability // *J Atheroscler Thromb*. 2009; 16:862–869
17. Leroux des Jardins G, Glacet-Bernard A, Lasry S et al. Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea syndrome // *J Fr Ophthalmol*. 2009; 32:420–424.
18. Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K et al. Increased low-grade inflammation and PAI-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome // *J Hypertens*. 2008; 26:1181–1187.
19. Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM et al. Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism // *Sleep*. 2010; 33:1069–1074.
20. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:612–617.
21. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology foundation scientific statement from the AHA council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the National Heart, Lung and Blood Institute National center on sleep disorders research (National Institutes of health) // *Circulation*. 2008;118:1080–1111.

Поступила 14/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: cardio03@list.ru

[Шайдюк О.Ю. — к.м.н., ассистент кафедры, Лебедева А.Ю. — д.м.н., старший научный сотрудник, Таратухин Е.О. (*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НЕБИВОЛОЛА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Luc M. Van Bortel¹, Francesco Fici², Flavio Mascagni³

¹Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Гент, Бельгия; ²Department of Experimental Medicine, Excellence Research Center for Cardiovascular Disease, 2nd University of Naples, Неаполь, Италия; ³Cast and Trial, Ареццо, Италия

Резюме

Цель исследования: Снижение АД до нормального уровня без ухудшения качества жизни является основным в снижении риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Результаты недавних исследований послужили поводом для оспаривания роли антагонистов β -адренорецепторов (β -блокаторов) как препаратов первого выбора при лечении артериальной гипертензии. Небиволол — высокоселективный β_1 -блокатор третьего поколения, который вызывает вазодилатацию путем высвобождения оксида азота (NO). В данном мета-анализе сравнивали эффективность и переносимость небиволола по сравнению с другими антигипертензивными препаратами и плацебо при лечении больных с артериальной гипертензией.

Методы: В мета-анализ включено двенадцать рандомизированных, контролируемых исследований, в которых небиволол, назначаемый в дозе 5 мг один раз в сутки, сравнивали с другими антигипертензивными препаратами, назначаемыми в клинически рекомендованных дозах ($n = 9$), плацебо ($n = 2$), или с антигипертензивным препаратом и плацебо ($n = 1$). Клинические исследования, выполненные до 2007 г., были отобраны в поисковой системе MEDLINE, используя ключевые слова “небиволол” и “гипертензия”.

Результаты: Степень антигипертензивного ответа (определяемая как процент больных с достигнутым целевым уровнем АД или снижением ДАД до определенного уровня) была выше при лечении небивололом, чем при лечении ингибиторами АПФ (отношение шансов [ОШ] 1.92; $p = 0.001$) и выше, чем при комбинированном лечении всеми исследованными препаратами (ОШ 1.41; $p = 0.001$) и была аналогичной антигипертензивному ответу при лечении β -блокаторами, антагонистами кальциевых каналов (АКК) и блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) — лозартаном. Кроме того, у большего процента больных, получавших небиволол, достигался целевой уровень АД, по сравнению с пациентами, получавшими лозартан (ОШ 1.98; $p = 0.004$), АКК (ОШ 1.44; $p = 0.024$) и по сравнению с комбинированным назначением антигипертензивных препаратов (ОШ 1.35; $p = 0.012$). Процент больных с возникшими побочными эффектами не отличался в группе приема небиволола и в группе приема плацебо; количество побочных эффектов при приеме небиволола было существенно ниже, чем при лечении лозартаном (ОШ 0.52; $p = 0.016$), другими β -блокаторами (ОШ 0.56; $p = 0.007$), нифедипином (ОШ 0.49; $p < 0.001$) или при комбинированном назначении других антигипертензивных препаратов (ОШ 0.59; $p < 0.001$).

Заключение: Результаты предшествующих фармакокинетических исследований показали, что небиволол в дозе 5 мг, возможно, не идентичен в полной мере классическим β -блокаторам, так как обладает дополнительным антигипертензивным действием, связанным с вазодилатацией вследствие высвобождения эндотелиального NO. Проведенный мета-анализ показал, что небиволол в дозе 5 мг оказывал аналогичный или более лучший антигипертензивный эффект и частоту нормализации АД, чем другие группы антигипертензивных препаратов или комбинация иных гипотензивных препаратов, при переносимости, аналогичной переносимости плацебо и более лучшей переносимостью, чем переносимость лозартана, АКК, других β -блокаторов и комбинации других антигипертензивных препаратов. Хотя и не абсолютно, но данный мета-анализ показал, что небиволол в дозе 5 мг, вероятно, будет иметь преимущества по сравнению с используемыми антигипертензивными средствами и может быть препаратом первого выбора при лечении артериальной гипертензии.

Роль антагонистов β -адренорецепторов (β -блокаторов) как препаратов первого выбора при лечении не осложненной артериальной гипертензии была подвергнута сомнению, главным образом потому, что применение ателолола [1] и некоторых других короткодействующих β -блокаторов [2] оказывало менее значимое влияние на снижение летальности,

чем использование других антигипертензивных препаратов при лечении больных с неосложненной гипертензией. В частности, результаты исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) и исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) показали, что ателолол уступает лозартану [3] и амлодипину/периндоприлу [4]

в предупреждении основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией. До конца неясно, можно ли полученные результаты экстраполировать на все β -блокаторы.

Небиволол отнесен к β -адреноблокаторам, однако его гипотензивное действие, частично, обусловлено не β -блокадой [5], а периферической вазодилатацией, связанной с высвобождением оксида азота (NO) из эндотелия [6,7]. Хотя некоторые β -блокаторы третьего поколения обладают вазодилатирующими свойствами, лишь небиволол вызывал вазодилатацию путем высвобождения NO, демонстрируя тем самым уникальный двойной механизм действия, отличающий его от других β -блокаторов, таких как атенолол. Высвобождение NO оказывает протективное действие на эндотелий и наряду со снижением АД может привести к дополнительным благоприятным эффектам при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Вместе с тем, какие-либо убедительные клинические доказательства, подтверждающие это предположение, отсутствуют [8].

Кроме того, небиволол является высоко селективным β_1 -блокатором [9], и его фармакологический профиль значительно отличается от фармакологического профиля классических β -блокаторов, таких как атенолол, метопролол и бисопролол [10]. В отличие от классических β -блокаторов, небиволол улучшает чувствительность к инсулину [11], а также оказывает антиоксидантное действие [12]. Кроме того, небиволол, в целом, хорошо переносится [13], его влияние на холестерин липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП) не отличался от действия атенолола у больных с мягкой и умеренной гипертензией без метаболического синдрома [14]. С другой стороны, карведилол, другой нетипичный β -блокатор, также оказывает благоприятное действие на метаболизм, в том числе метаболизм липидов, что сопровождается увеличением уровня Х-ЛПВП и улучшением чувствительности к инсулину [15,16], а также, как и небиволол, оказывает антиоксидантное действие [17].

Главные цели в лечении гипертензии — предупреждение сердечно-сосудистых осложнений и летальности, а также сохранение качества жизни [18–20]. Последнее также улучшает приверженность к лечению и, таким образом, улучшает эффективность лечения [21]. Фармакологические свойства препарата, используемого при лечении гипертензии, важны для улучшения клинических результатов лечения [22]. В исследовании LIFE, кроме антигипертензивного действия лозартана [3], выявлена его способность снижать летальность и осложнения заболевания. Результаты исследования PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) показали, что ингибитор АПФ периндоприл предупреждает возникновение острого инсульта у больных с цереброваскулярными заболеваниями, как при высоком

артериальном давлении, так и при нормальным артериальным давлением [23]. Для того, чтобы достичь целевого уровня АД, указанного в рекомендациях по лечению, необходимо, как правило, использование нескольких антигипертензивных препаратов. Применение одного антигипертензивного препарата редко приводит к нормализации АД. Вместе с тем, сложные схемы медикаментозного лечения могут отрицательно повлиять на приверженность к приему лекарственных препаратов [24]. Возможно, что лекарственные препараты, оказывающие выраженное гипотензивное действие и не обладающие существенными побочными эффектами, могут снизить количество принимаемых таблеток для достижения целевого уровня АД [25].

Данное исследование является мета-анализом, изучающим антигипертензивную эффективность и переносимость небиволола в сравнении с другими антигипертензивными препаратами и плацебо у больных гипертензией.

Методы

Выявление и отбор клинических исследований

Клинические исследования были отобраны в поисковой системе MEDLINE вплоть до 2007, используя ключевые слова «небиволол» и «гипертензия». Рассматривались лишь исследования, в которых использовался небиволол в суточной дозе 5 мг. Поиск сопровождался отображением на экране выявленных статей, особо изучались обзорные статьи. В анализ включали рандомизированные, контролируемые исследования больных с эссенциальной гипертензией, в которых в качестве контроля использовалось плацебо или активные антигипертензивные препараты (β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов [АКК], ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина [БРА]). Число пациентов в проводимом исследовании должно было быть, по меньшей мере, 25 и продолжительность исследования не меньше 1 месяца. Исследования должны были быть опубликованы на английском языке. Из анализа исключались исследования без описания программы, а также исследования с неадекватным описанием режимов дозирования, антигипертензивного действия, побочных эффектов или статистического анализа. Из анализа исключались также реферативные сообщения и обзоры, в которых использовалось комбинированное назначение лекарственных препаратов с самого начала выполнения исследования. Все клинические исследования анализировались двумя независимыми экспертами и, в случае, несогласующейся оценки, подобные исследования не включались в анализ.

Статистика

Сравнение между небивололом, плацебо, и активными препаратами было выполнено с помощью

мета-анализа (с использованием модели Mantel-Haenszel) с учетом случайных факторов, наблюдаемых в индивидуальных исследованиях.

Анализировали следующие параметры: (I) среднее снижение АД по сравнению с исходным уровнем; (II) процент больных, положительно ответивших на лечение в конце исследования; (III) процент больных с нормализованным АД в конце исследования; (IV) процент больных с побочными эффектами и (V) процент больных, прекративших лечение из-за возникших побочных эффектов. Те показатели в процентах, которые не были представлены в исследованиях, вычисляли по имеющимся абсолютным данным. Абсолютное количество больных вычисляли на основании представленных только процентных показателях.

Для каждого исследования вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ и значение показателя p .

ОШ, относительный риск (ОР) и степень различия (СР) с 95% ДИ и показателем p определяли для результатов, полученных во всех исследованиях. Отсутствие различий между показателями ОШ в исследованиях оценивали с помощью показателя различий χ^2 . Значение показателя в 5% расценивалось как α риск.

Результаты

Двенадцать клинических исследований соответствовали критериям включения и были отобраны для мета-анализа [26-37]. Характеристика этих исследований представлена в табл. 1.

Все исследования были двойными-слепыми,

в которые включались больные с артериальной гипертонией, за исключением одного исследования, которое было просто слепое [34]. В двух исследованиях сравнили небиволол с плацебо [26,27], в трех — с атенололом, метопрололом или бисопрололом [32-34], в одном — с плацебо и атенололом [28], в одном — с лозартаном [31], в двух — с эналаприлом или лизинаприлом [29,30] и в трех — с нифедипином или амлодипином [35-37]. В целом, 1269 пациентов лечили небивололом, 248 — плацебо и 1136 — активным препаратом сравнения (табл. 1).

Процент больных, положительно ответивших на лечение небивололом или другим препаратом сравнения показан на рис. 1. Процент больных, положительно ответивших на лечение, был исследован в девяти исследованиях, изучавших препараты сравнения. Показатели пациентов, положительно ответивших на лечение и нормализовавших АД, представлены в табл. 1. Процент больных, положительно ответивших на лечение, был значительно выше при использовании небиволола ($p = 0.001$), чем при использовании ингибиторов АПФ. Различия в проценте больных, положительно ответивших на лечение небивололом, БРА, β -блокаторами и АКК были статистически недостоверными. Определение ОШ для всех исследований в целом, выявило существенное преимущество небиволола, с 6% различием (ОШ 1.41; 95% ДИ 1.15, 1.73; $p = 0.001$). На рис. 2 представлены данные по нормализации АД в сравнительных исследованиях. В восьми исследованиях указывался процент больных с нормализацией АД. В пяти исследованиях нормализация АД определя-

Исследование	Небиволол (%)	Контроль (%)	Нижний показатель	ОШ	Верхний показатель	Показатель p
Agabiti Rosei и др. ^[30]	94	90	0.29	1.83	11.78	0.518
Van Nueten и др. ^[29]	70	55	1.29	1.93	2.88	0.001
ИАПФ (2 исследования)	74	59	1.30	1.92	2.85	0.001
Van Bortel и др. ^[31]	65	58	0.84	1.35	2.15	0.212
БРА (1 исследование)	65	58	0.84	1.35	2.15	0.212
Czuriga и др. ^[34]	92	90	0.58	1.34	3.06	0.492
Grassi и др. ^[33]	85	79	0.72	1.48	3.03	0.284
Uhlir и др. ^[32]	82	82	0.42	1.01	2.39	0.987
ББ (3 исследования)	87	84	0.81	1.29	2.04	0.283
Lacourciere и др. ^[36]	69	59	0.47	1.56	5.12	0.464
Mazza и др. ^[37]	88	86	0.46	1.14	2.79	0.781
Van Nueten и др. ^[35]	70	67	0.77	1.16	1.75	0.486
АКК (3 исследования)	75	72	0.83	1.19	1.70	0.350
Объединенные результаты (9 исследований)	77	71	1.15	1.41	1.73	0.001

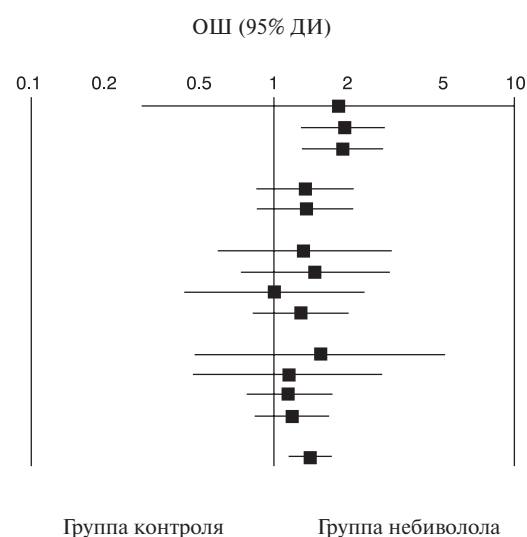


Рис. 1. Процент больных, положительно ответивших на лечение небивололом в сравнении с другими антигипертензивными препаратами [29-37]; ИАПФ — ингибиторы АПФ; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ — антагонисты β -адренорецепторов; АКК — антагонисты кальциевых каналов. Объединенные результаты — объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат — гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель — нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ — отношение шансов; показатель p — показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель — верхний предел 95% ДИ ОШ.

Таблица 1

Обзор исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Программа и продолжительность лечения	Дозировка (мг/день)	Количество больных	Возраст (средний $\pm$ SD)	Исходное АД (среднее в положении сидя, если не указано иначе)	Изменения АД по сравнению с исходным уровнем (мм рт.ст.)	Процент ответивших (%) ^b	Процент больных с нормализованным АД (%) ^c	Побочные эффекты (% больных)
<i>В сравнении с плацебо</i>									
Van Bortel и др. [6]	db, pc, mc; 4 и 8 нед	Небиволол 5 Плацебо	40 40	54 ^d 54 ^d	165/101 ^e 165/101 ^e	-17/-10 (4 нед) -23/-14 (8 нед) -4/-3 ^f (4 нед)	65 25	NR	NR
Van Nueten и др. [27]	r, db, pc, pg; 4 нед	Небиволол 5 Плацебо	86 84	56 ^d 56 ^d	160.3/101.6 ^{e,f} 158.8/101.3 ^{e,f}	-9.2/-9.2 -3.1/-3.3	58 32	NR NR	NR 40 36
Van Nueten и др. [28]	r, db, mc; 4 нед	Небиволол 5 Плацебо	119 124	55 55 ^d	167/102 ^{f1} 168/104 ^f	-16/-14 ¹ -6/-6.1	NR	59 29	28 25
<i>В сравнении с ингибиторами АПФ</i>									
Van Nueten и др. [29]	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Эналаприл 10	208 211	54 53	162/105 ^{f1} 163/106 ^{f1}	-15.1/-12.3 ^{e,h} -13/-9.9 ^h	70 ^f 55	NR	48.6 55
Agabiti Rosei и др. [30] ⁱ	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Лизиноприл 20	35 30	50.1 $\pm$ 8.2 48.3 $\pm$ 9.6	161/98 ^g 158/101 ^h	-27.3/-18.9 ^g -21.8/-16.8 ^g	94 90	NR	14 23
<i>В сравнении с антагонистами рецепторов ангиотензина</i>									
Van Bortel и др. [31] ^k	r, db, pg; 12 нед	Небиволол 5 Лозартан 30	147 151	56 $\pm$ 9 56 $\pm$ 8	166/103 165/102	-15/-12 -18/-10	65.3 58.3	50 ^l 50 ^l	19.0 31.1
<i>В сравнении с антагонистами β-адренорецепторов</i>									
Van Nueten и др. [28]	r, db, mc; 4 нед	Небиволол 5 Атенолол 50	119 121	55 55	167/102 ² 169/104 ¹	-16/-14 ¹ -17/-14 ¹	NR NR	59 59	28 31
Uhlir и др. [32]	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Метопролол тартрат 100	73 67	NR NR	160/106 157/107	-20/-17 -15/-16	82.2 82.8	79.5 65.6	20.0 ^e 34.0
Grassi и др. [33] ^m	r, db, mc; 12 нед	Небиволол 5 Атенолол 100	105 100	50.1 $\pm$ 11.3 49.8 $\pm$ 10.9	157.3/100.4 155.2/100.5	-19.1/-14.8 -18.2/-14.6	85.0 79.0	37.0 41.7	20.0 ^e 41
Czuriga и др. [34]	r, sb, mc, pg; 12 нед	Небиволол 5 Бисопролол 5	138 135	50 $\pm$ 8.4 49 $\pm$ 8.2	153/99 153/100	-20.5/-15.7 -20.0/-16.0	92 90	90.6 87.4	5.8 8.9
<i>В сравнении с антагонистами кальциевых каналов</i>									
Van Nueten и др. [35]	r, db	Небиволол 5 Нифедипин СР 20	211 209	54.0 53.0	159/104 ¹ 160/105 ¹	-13.1/-11.7 ^h -14.1/-10.9 ^h	70 67	54 ^e 42	39 ^e 56.5
Lacourciere и др. [36]	r, db, pg; 12 нед	Небиволол 5 Нифедипин СР 20	26 25	51.5 $\pm$ 10.4 53.0 $\pm$ 7.7	153.1/99.2 151.2/99.7	-10.1/-8.9 -10.2/-8.5	69 59	61 59	NR NR
Mazza и др. [37] ⁿ	r, db, mc, pg; 12 нед	Небиволол 5 Амлодипин 5-10	81 87	70.1 $\pm$ 5.1 70.6 $\pm$ 5.1	163/100 ¹ 164/101 ¹	-21/-15 -19/-15	88 86	50 47	NR NR

Примечание

a Все дозы давались один раз в день, если не указывался иной режим приема;

b Частота ответивших на лечение по данным отдельных исследований: процент больных с САД/ДАД $\leq$ 140/90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [30]; процент больных с САД/ДАД $<$ 140/90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [33,37]; процент больных с ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [27,29,31,34,35]; процент больных с ДАД $<$ 90 мм рт. ст. или СнДАД $\geq$ 10 мм рт.ст. [36]; процент больных с ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. или СнДАД $>$ 10 % относительно исходного уровня [26, 32].

c Частота нормализации АД по данным отдельных исследований: процент больных с САД/ДАД $<$ 140/90 мм рт. ст. [33, 37]; процент больных с САД/ДАД $\leq$ 140/90 мм рт. ст. [30]; процент больных с ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. [28, 31, 32, 34, 35]; процент больных с ДАД $<$ 90 мм рт. ст. [36].

d Средний возраст всех больных;

e АД в положении лежа;

f В конце остаточного действия препарата;

g $p < 0,05$ по сравнению с контрольным препаратом;

h Представлены только данные ДАД;

i Гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут давался пациентам, с недостаточным снижением АД (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. и СнДАД $<$ 10 мм рт.ст.) после 4 недель лечения;

j $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем;

k Гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут давался пациентам, с недостаточным снижением АД (ДАД $>$ 90 мм рт. ст.) после 6 недель лечения;

l определяли по графику;

m Гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут давался пациентам, с недостаточным снижением АД после 8 недель лечения

n Нибиволол назначался также в дозе 2,5 мг. Представлены суммарные данные. Гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг/сут. давался пациентам, с недостаточным снижением АД (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. и СнДАД $<$ 10 мм рт.ст.) после 8 недель лечения;

AE — побочное действие;

Bid — два раза в день;

Db — двойное слепое;

Mc — многоцентровое;

NR — не сообщалось;

Pc — контролируемое плацебо;

Pg — с использованием параллельных групп;

r — рандомизированное;

СнДАД — снижение ДАД;

Sb — слепое исследование;

SR — длительного высвобождения.

лась как снижение ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст. [28, 31, 32, 34, 35], в одном исследовании [36] — как снижение ДАД $<$ 90 мм рт. ст., и в двух исследованиях [33, 37] — как снижение АД $<$ 140/90 мм рт. ст.

Значительно большее количество больных, получавших лечение небивололом, имели нормальное

ДАД, по сравнению с лечением БРА — лозартаном или АКК; различия в ДАД на фоне лечения небивололом и β -блокаторами были статистически незначительными. Не выявлено исследований сравнивающих небиволол с ИАПФ по показателю нормализации АД. При суммарном анализе всех исследований,

Исследование	Небиволол (%)	Контроль (%)	Нижний показатель	ОШ	Верхний показатель	Показатель p
Van Bortel и др. ^[31]	52	35	1.24	1.98	3.15	0.004
БРА (1 исследование)	52	35	1.24	1.98	3.15	0.004
Czuriga и др. ^[34]	91	87	0.64	1.39	2.98	0.402
Grassi и др. ^[33]	37	42	0.47	0.82	1.43	0.477
Uhlir и др. ^[32]	79	66	0.95	2.02	4.32	0.067
Van Nueten и др. ^[28]	59	59	0.60	1.01	1.68	0.982
ББ (4 исследования)	67	65	0.81	1.29	1.65	0.473
Lacourciere и др. ^[36]	62	59	0.35	1.11	3.53	0.863
Mazza и др. ^[37]	51	47	0.63	1.15	2.11	0.651
Van Nueten и др. ^[35]	54	42	1.10	1.62	2.38	0.014
АКК (3 исследования)	54	45	1.05	1.44	1.96	0.024
Объединенные результаты (8 исследований)	60	53	1.07	1.35	1.72	0.012

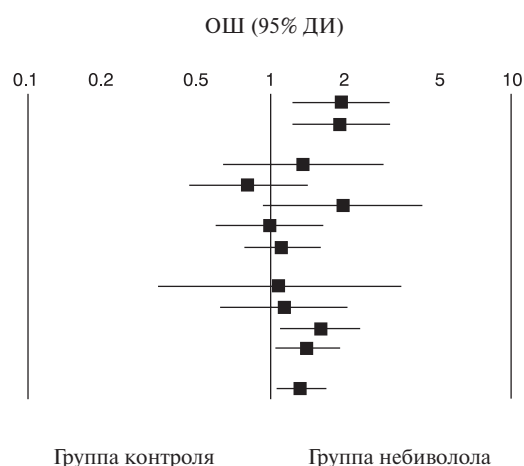


Рис. 2. Процент больных с нормализованным АД при лечении небивололом и другими антигипертензивными препаратами [2831-37] БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ — антагонисты β -адренорецепторов; АКК — антагонисты кальциевых каналов; объединенные результаты — объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат — гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель — нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ — отношение шансов; показатель p — показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель — верхний предел 95% ДИ ОШ.

процент больных с нормализованным АД на фоне приема небиволола был значительно выше, чем на фоне лечения другими антигипертензивными препаратами и различие достигало 7% (ОШ 1.35; 95% ДИ 1.07, 1.72; $p = 0.012$).

Мета-анализ двух плацебо контролируемых исследований, изучавших побочные эффекты лечения, показал, что частота побочных эффектов при лечении небивололом существенно не отличалась от частоты побочных эффектов при приеме плацебо (рисунок 3а) [27,28]. Данные восьми исследований [28-35] позволили сравнить частоту побочных эффектов при лечении небивололом и другими антигипертензивными препаратами (рисунок 3б). Переносимость небиволола и ингибиторов АПФ была одинаковой, при этом небиволол переносился лучше, чем β -блокаторы, АКК и БРА — лозартан. Суммарный анализ показал, что частота побочных эффектов при лечении небивололом, была значительно ниже, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами и различие достигало 11% (ОШ 0.59; 95% ДИ 0.48, 0.72; $p < 0.001$). В семи исследованиях [29-32,34-36] сравнили количество больных, прекративших лечение из-за возникших побочных эффектов на фоне приема небиволола и других антигипертензивных препаратов (рисунок 4). Частота прекращения лечения из-за появившихся побочных эффектов была значительно ниже при приеме небиволола, чем при приеме АКК ($p < 0.0001$); различия между небивололом, ингибиторами АПФ, β -блокаторами и БРА — лозартаном были статистически недостоверными. Суммарный анализ всех иссле-

дований показал, что частота отмены небиволола из-за возникавших побочных эффектов была значительно ниже, чем частота отмены других антигипертензивных препаратов из-за побочных эффектов и различие достигало 4% (ОШ 0.42; 95% ДИ 0.19, 0.90; $p = 0.025$). Следовательно, у больных, получающих лечение небивололом, наблюдается меньшая вероятность возникновения побочных эффектов и меньшая вероятность прекращения лечения из-за возникающих побочных эффектов.

Обсуждение

Представленный мета-анализ показывает, что при лечении небивололом в дозе 5 мг один раз в сутки у значительно большего количества больных удается достичь антигипертензивного ответа или нормализации АД и/или нормализация ДАД, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами, назначаемыми в терапевтических суточных дозах, в целом, или ингибиторами АПФ, АКК и БРА — лозартаном, в частности. Представленный мета-анализ также показывает, что лечение небивололом в суточной дозе 5 мг переносится также, как и лечение с помощью назначения плацебо, при этом частота побочных эффектов была значительно меньше, чем при лечении другими антигипертензивными препаратами, назначаемыми в терапевтических суточных дозах, в целом и БРА — лозартаном, β -блокаторами и АКК, в частности. Для снижения АД до целевого уровня часто бывает необходимым назначение более одного антигипертензивного препарата [18-20]. Эти пациенты часто принимают не только антигипертензивные препараты, но и другие лекарства,

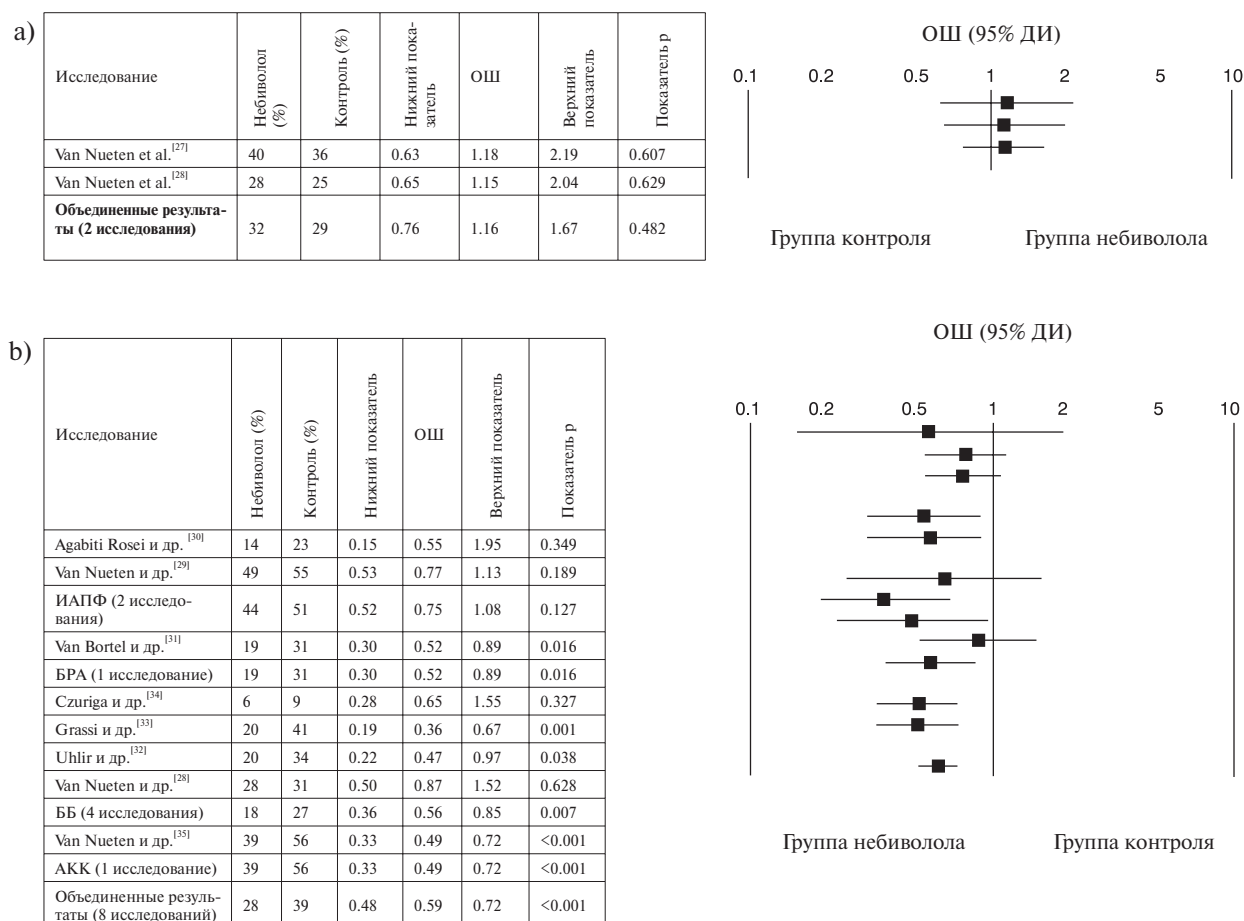


Рис. 3. Процент больных с побочными эффектами, развившимися при приеме небиволола в сравнении с плацебо (а) и другими антигипертензивными препаратами (б). [27-35] ИАПФ – ингибиторы АПФ; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ – антагонисты β-адренорецепторов; АКК – антагонисты кальциевых каналов; объединенные результаты – объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат – плацебо или гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель – нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ – отношение шансов; показатель p – показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель – верхний предел 95% ДИ ОШ.

такие как аспирин (ацетилсалициловая кислота) и липид-снижающие препараты. Это приводит к увеличению количества употребляемых таблеток в течение дня, что также требует приверженности к лечению. Хотя и предположительно, в настоящее время можно считать, что лечение с использованием небиволола позволит уменьшить количество назначаемых лекарственных препаратов для достижения целевого уровня АД. Это связано с особенностями атигипертензивного действия препарата, однократным приемом, длительным временем полужизни и двойным механизмом действия. Это может повысить приверженность к лечению, так как известно, что количество принимаемых таблеток, является важным показателем, определяющим соблюдение режима лечения [24,25]. На приверженность к лечению может оказать, также, стоимость лекарственного препарата – проблема, которая не обсуждается в данном мета-анализе и которая является темой дальнейшего исследования. Например, стоимость лечения с использованием тиазидовых диурети-

ков является относительно невысокой, по сравнению со стоимостью лечения с использованием атигипертензивных препаратов других классов. При этом данная терапия является менее эффективной для снижения АД, чем лечение небивололом в дозе 5 и 10 мг, соответственно [38].

Другой важный показатель, определяющий приверженность к лечению, – это побочные эффекты, связанные с приемом препарата [21,39]. Это имеет особое значение при лечении артериальной гипертензии, так как у некоторых больных с мягкой и умеренной гипертензией могут не наблюдаться проявления гипертензии. Поэтому возникшие побочные эффекты способны негативно повлиять на качество жизни и приверженность к лечению. В то же время, побочные эффекты, связанные с лечением, могут в меньшей степени влиять на качество жизни у больных с клиническими проявлениями артериальной гипертензии. Хотя исследования с изучением небиволола про-

Исследование	Небиволол (%)	Контроль (%)	Нижний показатель	ОШ	Верхний показатель	Показатель Р
Agabiti Rosei и др.[30]	0	10	0.01	0.11	2.23	0.088
Van Nueten и др.[29]	4	6	0.31	0.75	1.82	0.523
ИАПФ (2 исследования)	4	6	0.10	0.50	2.36	0.380
Van Bortel [31]	4	3	0.37	1.24	4.16	0.724
БРА (1 исследование)	4	3	0.37	1.24	4.16	0.724
Czuriga и др.[34]	1	2	0.11	0.65	3.93	0.634
Uhlir и др.[32]	0	4	0.01	0.12	2.40	0.101
ББ (2 исследования)	1	3	0.09	0.41	1.94	0.262
Lacourciere и др.[36]	0	12	0.01	0.12	2.48	0.110
Van Nueten и др.[35]	3	15	0.08	0.19	0.44	<0.001
АКК (2 исследования)	3	15	0.08	0.18	0.41	<0.001
Объединенные результаты (7 исследований)	3	7	0.19	0.42	0.90	0.025

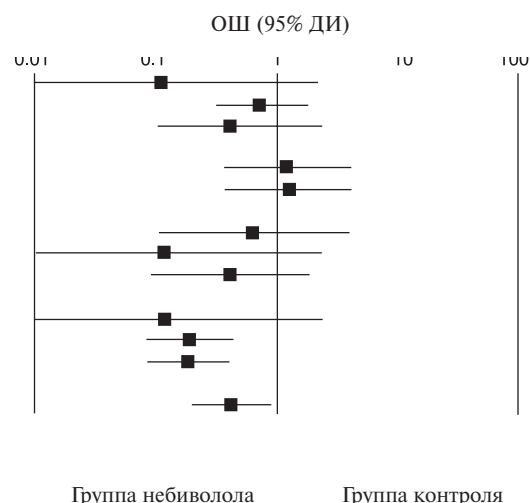


Рис. 4. Процент больных, прекративших лечение из-за возникших побочных эффектов при лечении небивололом и препаратами сравнения. [29-32,34-36] ИАПФ — ингибиторы АПФ; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; ББ — антагонисты β -адренорецепторов; АКК — антагонисты кальциевых каналов; объединенные результаты — объединенные результаты всех исследований; контрольный препарат — плацебо или гипотензивное средство, используемое в исследовании как препарат сравнения; нижний показатель — нижний предел 95% ДИ ОШ; ОШ — отношение шансов; показатель р — показатель достоверности различий между небивололом и препаратом сравнения; верхний показатель — верхний предел 95% ДИ ОШ.

должались до 3 месяцев, данный мета-анализ показал, что частота возникновения побочных эффектов при приеме препарата сопоставима с частотой побочных эффектов, возникающих при приеме плацебо и переносимость небиволола сопоставима или даже лучше переносимости антигипертензивных препаратов других классов. Как и при использовании других препаратов, в каждом конкретном случае необходимо учитывать соотношение благоприятного эффекта и возможного побочного действия при назначении медикаментозного лечения. В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [40], в котором изучали больных с сердечной недостаточностью, частота возникновения кашля при лечении эналаприлом была выше, чем при назначении плацебо (соответственно 5% и 2%), при этом процент больных, прекративших лечение из-за возникшего кашля, был также выше при лечении эналаприлом, чем при приеме плацебо ($p < 0.0001$). Частота возникновения кашля в данном исследовании была низкой и, возможно, это было связано с исходно наблюдавшимся кашлем вследствие застоя в легких, который впоследствии заменился кашлем, связанным с приемом ингибиторов АПФ. Напротив, у больных с асимптомной гипертонией, кашель, вызываемый приемом ингибиторов АПФ, может переноситься значительно хуже и негативно влиять на качество жизни. В двойном слепом исследовании [41] изучали качество жизни больных с мягкой и умеренной гипертонией, получавших лечение карведилолом и ингибитором АПФ — эналаприлом. Карведилол и эналаприл вызывали

одинаковое снижение АД. При этом частота возникновения кашля при приеме эналаприла была значительно выше, чем при приеме карведилола (соответственно 12% и 0%; $p < 0.001$). Более благоприятный профиль переносимости небиволола по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, в целом, и селективными β -блокаторами, в частности, выявленный при проведении данного анализа, подтверждают данные, полученные в другом, недавно выполненном мета-анализе, в котором была показана лучшая переносимость небиволола по сравнению с другими кардиоселективными β -блокаторами. Это убедительно показывает неравнозначность β -блокаторов. Данное исследование также подтверждает результаты, полученные при изучении показателей качества жизни при лечении небивололом, плацебо [26] и лозартаном [31]. Не выявлено различий в общей оценке качества жизни при приеме данных препаратов. Небиволол не влияет на отдельные аспекты качества жизни, такие как эректильная функция у мужчин [31, 42-44] и переносимость физической нагрузки у физически активных людей [45,46]. Эти данные еще раз подчеркивают, что небиволол не является классическим β -блокатором. Кроме выраженного гипотензивного действия, антигипертензивные препараты должны оказывать устойчивый эффект в течение всей продолжительности действия препарата. Эта точка зрения подтверждается известным фактом, показывающим, что лечение амлодипином — препаратом длительного действия, вызывает более выраженное снижение летальности, чем лечение

атенололом [4]. В этом плане важным является показатель отношения продолжительности остаточного действия к максимальному действию препарата, который отражает отношение продолжительности минимального к максимальному антигипертензивному действию.

Отношения продолжительности остаточного действия к максимальному антигипертензивному действию 5 мг небиволола при приеме один раз в сутки является высоким и составляет 89% [27], что указывает на стабильный антигипертензивный эффект, в течение всего 24-часового периода действия препарата.

Напротив, у атенолола отношения продолжительности остаточного действия к максимальному действию препарата составляет 46%, что указывает на значительное снижение антигипертензивного эффекта препарата в последние 6 часов 24-часового интервала действия [47].

Этим, частично, можно объяснить отсутствие снижения летальности при лечении атенололом [1] или менее значимое снижение летальности, чем при лечении другими сравниваемыми препаратами, использованными в исследованиях LIFE и ASCOT [3,4].

Короткодействующие антигипертензивные препараты также могут оказывать неблагоприятное действие, связанное со значительными изменениями показателей гемодинамики, такими как изменения АД и рефлекторно возникающая тахикардия. Гемодинамические эффекты небиволола были сопоставимы с гемодинамическими эффектами короткодействующего β -блокатора не обладающего вазодилаторными свойствами — метопролола у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ)/систолической сердечной недостаточностью [48]. Небиволол в дозе 5 мг/сут. вызывал снижение системного сосудистого сопротивления и не вызывал ухудшения систолической функции ЛЖ (что было обусловлено наличием вазодилаторных свойств) и не вызывал негативных побочных гемодинамических эффектов, наблюдаемых при приеме метопролола у данной группы пациентов [48]. Короткодействующие β -блокаторы могут также вызвать неблагоприятный синдром отмены с повышением симпатической активности; подобные симптомы отмены встречались реже или не наблюдались вовсе при использовании длительно действующих β -блокаторов [49]. Эти симптомы отмены не ожидаются у более новых β -блокаторов, таких как небиволол, метопролола сукцинат и карведилол, что связано с их большей продолжительностью действия.

Национальный Институт Здоровья и Клинического Благополучия (National Institute for Health and Clinical Excellence /NICE/) [50],

подтвердил, что β -блокаторы должны быть оставлены в качестве антигипертензивных препаратов первого выбора. Вместе с тем, в рекомендациях по лечению гипертонии Американской Ассоциации Сердца 2007 г. [19] утверждается, что β -блокаторы у больных артериальной гипертонией должны применяться лишь при наличии стенокардии или ишемической болезни сердца и их использование у других категорий пациентов с артериальной гипертонией является спорным вопросом.

Однако, β -блокаторы длительного действия никогда не использовались в качестве препаратов сравнения в исследованиях по изучению отдаленных исходов лечения больных артериальной гипертонией. Поэтому вопрос остается спорным, следует ли изъять из рекомендаций суждение о β -блокаторах, как о препаратах первой линии для лечения больных артериальной гипертонией или это должно относиться лишь к короткодействующим β -блокаторам, таким как атенолол. Продолжающиеся дебаты вокруг β -блокаторов были дополнены рекомендациями, отличными от рекомендаций NICE. В 2007 году Европейское Общество Артериальной Гипертонии/Европейское Общество Кардиологов в рекомендациях по лечению артериальной гипертонии рассматривают β -блокаторы в качестве препаратов первой линии для лечения артериальной гипертонии [18].

Как уже было указано во введении, небиволол не является классическим β -блокатором; его гипотензивное действие, как полагают, связано не только с β -блокадой, но и с дополнительным антигипертензивным эффектом, обусловленным вазодилатирующим действием препарата.

Было предположено, что это действие, связанное с высвобождением эндотелиального NO, может придать небивололу дополнительное свойство защиты от атеросклеротического повреждения, вне зависимости от гипотензивного эффекта. Это было продемонстрировано при сравнительном изучении вазодилатирующего ответа при приеме небиволола и атенолола. Хотя небиволол и атенолол вызывали одинаковое снижение АД в положении сидя, лишь небиволол оказывал вазодилатирующее действие [7]. Эти данные также указывают, что небиволол может оказаться более эффективным в снижении риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем атенолол, как было показано в исследованиях LIFE и ASCOT [3,4]. В этом отношении, небиволол похож на другие β -блокаторы, обладающие вазодилаторными свойствами, такие как карведилол и лабетолол, которые оказывают благоприятное гемодинамическое действие, в то время как β -блокаторы, не обладающие вазодилаторными свойствами, могут оказывать неблагоприятный гемодинамический эффект, например, повышать центральное давление в аорте [51]. В соответствие

с предложенной гипотезой, небиволол замедляет атеросклеротическое повреждение вследствие антиоксидантного действия [12], улучшения эндотелиальной функции вследствие высвобождения NO [7] и угнетения пролиферации гладкомышечных клеток [52]. Перекисное окисление является важным причинным фактором развития атеросклероза и может наблюдаться даже у здоровых людей. Поэтому снижение процессов перекисного окисления может предупредить развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В двойном слепом, перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцах было показано, что небиволол в суточной дозе 5 мг, назначаемый в течение 7 дней, значительно угнетал перекисное окисление, определяемое по суточной экскреции 8-изо-простагландина F_{2a} , по сравнению с плацебо ($p = 0.01$) [12]. В проспективном, рандомизированном исследовании 80 больных с артериальной гипертонией 1 степени, небиволол в дозе 5 мг/сут, в отличие от метопролола в дозе 100 мг/сут, снижал перекисное окисление [11]. Другие известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний — чувствительность к инсулину, уровень адипонектина и растворимого Р-селектина в плазме значительно снижались при лечении небивололом и не снижались при лечении метопрололом. При этом лечение обоими препаратами не влияло на уровень липидов [11]. Небиволол может снижать риск разрыва атеросклеротической бляшки путем снижения напряжения сосудистой стенки [53] вследствие снижения АД, частоты сердечных сокращений и жесткости сосудистой стенки [54]. При разрыве атеросклеротической бляшки небиволол может замедлить образование окклюзирующего тромба, вследствие угнетения агрегации тромбоцитов образующимся NO [55,56]. Являются ли перечисленные благоприятные эффекты небиволола, оказывающие влияние на три этапа атеросклеротического поражения сосудов, клинически значимыми и способными снизить летальность больных артериальной гипертонией, необходимы дальнейшие доказательства.

Данное исследование, основанное на изучении опубликованных данных, как и все мета-анализы, имеет ряд ограничений. Учитывая строгие критерии отбора и тот факт, что исследования отбирались двумя независимыми экспертами, общее число исследований, включенных в мета-анализ ($n = 12$) и общее количество больных (~2700) было небольшим. Нельзя исключить, что некоторые исследования, опубликованные не на английском языке или в журналах, не цитируемых в поисковой системе MEDLINE, были пропущены. Протоколы исследований, включенных в мета-анализ, не были однородными. В большинстве исследований использовали рекомендованные дозы препаратов. Наблюдались различия и в конечных точках

исследований. В более ранних исследованиях чаще использовали показатель среднего снижения АД и частоты положительного ответа на лечение. При этом клиническая значимость получаемого ответа, обычно оцениваемая по достижению целевого уровня АД или снижения ДАД более чем на 10 мм рт. ст., была подвергнута сомнению. В результате, продолжающиеся и запланированные исследования, как правило, включают более важные клинические показатели, такие как нормализацию АД или частоту случаев адекватного снижения АД в качестве конечных точек лечения. Но многие клинические исследования эффективности лечения все еще используют показатель, определяющий частоту положительно ответивших на лечение. Поэтому эффективность лечения в этих исследованиях можно оценить лишь косвенно на основании опубликованных данных. В текущем мета-анализе эффективность лечения оценивали на основании изучения частоты положительно ответивших на лечение, частоты нормализации АД и количества неблагоприятных побочных эффектов, наблюдаемых в конце исследования, а не на степени изменения АД по отношению к исходному уровню. Следовательно, полученные данные не корректировались исходными показателями. Это могло привести к некоторым ошибкам интерпретации результатов отдельных исследований. Кроме того, в изученных исследованиях варьировала сопутствующая терапия тиазидовыми диуретиками. В трех исследованиях использовали гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг один раз в сутки, который добавляли к терапии в случае недостаточного снижения АД во время периода двойного слепого лечения. В исследовании, сравнивающем эффективность лечения небивололом и атенололом [33], гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг добавляли при каждом варианте лечения, соответственно в 23% и 20% случаев и, как полагают, это мало повлияло или практически не повлияло на результаты сравнения обоих препаратов. Напротив, в сравнительном исследовании небиволола и лозартана [31], гипотиазид в дозе 12,5 мг чаще добавлялся пациентам, получавшим лечение лозартаном (57%), чем небивололом (40%); а в сравнительном исследовании небиволола и амлодипина [37], гидрохлортиазид в дозе 6,25-25 мг/сут. чаще добавлялся пациентам, получавшим небиволол (20%), чем амлодипин (9%). Одно исследование [34] не было двойным слепым, поэтому могло дать ошибочные результаты. Вместе с тем, данные этого исследования не отличались от результатов других исследований, в которых использовались препараты сравнения того же класса.

Заключение

Данный мета-анализ показал, что длительно действующий β -блокатор с вазодилатирующими свойствами — небиволол — в дозе 5 мг один раз

в сутки обладает высокой антигипертензивной активностью, аналогичной, по меньшей мере, активности других препаратов и более эффективный, чем старые β -блокаторы, не обладающие вазодилатирующими свойствами. Небиволол в дозе 5 мг/сут также продемонстрировал равную или даже лучшую переносимость, чем переносимость других антигипертензивных препаратов в рекомендуемых суточных дозах. Предполагается, что эти особенности препарата улучшат приверженность к длительной антигипертензивной терапии. Небиволол оказывает антигипертензивное действие, связанное не только с β -блокирующим эффектом. Эти особенности препарата могут оказывать допол-

нительное протективное действие на сердечно-сосудистую систему вне зависимости от снижения АД. Но эти особые свойства препарата должны быть подтверждены в дополнительных контролируемых клинических исследованиях. Хотя и не абсолютно, но данный мета-анализ указывает, что небиволол в суточной дозе 5 мг, по всей видимости, будет иметь преимущества перед имеющимися антигипертензивными препаратами и, в отличие от старых короткого действующих β -блокаторов не обладающих вазодилатирующими свойствами, может быть препаратом первого выбора при лечении артериальной гипертонии и предупреждении сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Van Bortel LM, de Hoon JN, Kool MJ, et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 379-84.
- Dawes M, Brett SE, Chowiecnyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 460-3.
- Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-4.
- Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17-32.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-8.
- Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a α -adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097-107.
- Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.
- Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, et al. Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 377-9.
- Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective β -blockers in the treatment of hypertension: a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2005; 12: 27-35.
- Pesant Y, Marc-Aurele J, Biemann P, et al. Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6: 137-47.
- Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zulsdorf B, et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 95-100.
- Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-9.
- Ruffolo Jr RR, Feuerstein GZ. Pharmacology of carvedilol: rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11 Suppl. 1: 247-56.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-88.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- Lindholm LH. The problem of uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 14: 231-6.
- Saessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis [published erratum appears in *Lancet* 2002; 359: 360]. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
- Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, et al. chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2766-72.
- Waerber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
- Frishman WH. Importance of medication adherence in cardiovascular disease and the value of once-daily treatment regimens. *Cardiol Rev* 2007; 15: 257-63.
- Van Bortel LM, Breed JG, Joosten J, et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856-62.
- Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 139-44.
- Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 135-40.
- Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C, et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 813-9.
- Agabiti Rosei E, Rizzoni D, Comini S, et al., on behalf of the Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicenter, double-blind study. *Blood Press* 2003; 12 Suppl. 1: 30-5.
- Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060-6.
- Uhlir O, Fejfsa M, Havranek K, et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 Suppl. 1: 107-10.

33. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs. atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 35-40.
34. Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J, et al., for the NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovascular Drugs Ther* 2003; 17: 257-63.
35. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G, et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double blind, randomized, comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5: 237-43.
36. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained release on 24 hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 660-6.
37. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A, et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182-8.
38. Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L, et al. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am J Hypertens* 1994; 7: 137-45.
39. Bremner AD. Antihypertensive medication and quality of life—silent treatment of a silent killer? *Cardiovascular Drugs Ther* 2002; 16: 353-64.
40. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1996; 131: 350-5.
41. Ostergren J, Storstein L, Karlberg BE, et al. Quality of life in hypertensive patients treated with either carvedilol or enalapril. *Blood Press* 1996; 5: 41-9.
42. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 177-82.
43. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327-31.
44. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 409-16.
45. Van Bortel LM, van Baak MA. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol. *Cardiovascular Drugs Ther* 1992; 6: 239-47.
46. Predel HG, Mainka W, Schillings W, et al. Integrated effects of vasodilating (5-blocker) nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 715-21.
47. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, et al. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J* 1990; 120: 166-71.
48. Triposkiadis F, Giamouzis G, Kelepesis G, et al. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 71-7.
49. Krukemyer JJ, Boudoulas H, Binkley PF, et al. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: influence of half-life differences. *Am Heart J* 1990; 120: 572-9.
50. Mayor S. NICE removes beta blockers as first line treatment for hypertension. *BMJ* 2006; 333: 8.
51. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269-77.
52. Andre DE, Arnet U, Yang Z, et al. Nebivolol inhibits human aortic smooth muscle cell growth: effects on cell cycle regulatory proteins. *J Cardiovascular Pharmacol* 2000; 35: 845-8.
53. Van Bortel LM, Hoeks AP, Kool MJ, et al. Introduction to large artery properties as a target for risk reduction by antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1992; 10 Suppl. 6: S123-6.
54. van Merode T, Van Bortel LM, Smeets FA, et al. Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients. *J Hypertens* 1989; 7 Suppl. 6: S262-3.
55. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B, et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J Cardiovascular Pharmacol* 2001; 38: 922-9.
56. Celik T, Yuksel UC, Iyisoy A, et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol. *Int J Cardiol* 2007; 116: 206-11.

Abstract

Aim: Lowering BP to normal levels without quality of life deterioration is the most important means of reducing cardiovascular risk. Recent studies have challenged the position of beta-adrenoreceptor antagonists (beta-blockers) as first-line antihypertensive drugs. Nebivolol is a third-generation, highly selective beta (1)-blocker that causes vasodilation through nitric oxide (NO) release. This meta-analysis investigates the efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs and placebo in patients with hypertension.

Methods: Twelve randomized controlled studies were included, in which nebivolol 5 mg once daily was compared with the recommended clinical doses of other antihypertensive drugs ($n=9$), placebo ($n=2$), and both ($n=1$). The clinical studies were selected after a MEDLINE search up to 2007, using the key words “nebivolol” and “hypertension”.

Results: Antihypertensive response rates (the percentage of patients achieving target BP levels or a defined DBP reduction) were higher with nebivolol than with ACE inhibitors (odds ratio [OR] 1,92; $p=0,001$) and all antihypertensive drugs combined (OR 1,41; $p=0,001$) and similar to beta-blockers, calcium channel antagonists (CCAs) and the angiotensin receptor antagonist (ARA) losartan. Moreover, a higher percentage of patients receiving nebivolol achieved target BP levels compared with patients treated with losartan (OR 1,98; $p=0,004$), CCAs (OR 1,44; $p=0,024$), and all antihypertensive drugs combined (OR 1,35; $p=0,012$). The percentage of patients experiencing adverse events did not differ between nebivolol and placebo; adverse event rates were significantly lower with nebivolol than losartan (OR 0,52; $p=0,016$), other beta-blockers (OR 0,56; $p=0,007$), nifedipine (OR 0,49; $p<0,001$), and all antihypertensive drugs combined (OR 0,59; $p<0,001$).

Conclusion: Results of previous pharmacokinetic studies suggest that nebivolol 5 mg may not conform completely to the definition of a classic beta-blocker, demonstrating additional antihypertensive effect due to endothelial NO release-mediated vasodilation. This meta-analysis showed that nebivolol 5 mg achieved similar or better rates of treatment response and BP normalization than other drug classes and other antihypertensive drugs combined, with similar tolerability to placebo and significantly better tolerability than losartan, CCAs, other beta-blockers, and all antihypertensive drugs combined. Although not definitive, this meta-analysis suggests that nebivolol 5 mg is likely to have advantages over existing antihypertensives and may have a role in the first-line treatment of hypertension.

Поступила 17/12 — 2010

СВЕРХСМЕРТНОСТЬ В РОССИИ КАК МЕДИКО-ФИЛОСОФСКАЯ ПРОБЛЕМА

Димов А.С.*, Максимов Н.И.

Ижевская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии

Резюме

В медицинском сообществе назрела необходимость осмыслить глобальные проблемы здоровья нации российского государства, реальная оценка которых с позиций практики во многом не соответствует провозглашаемой, что и показано в настоящем медико-философском обзоре литературы.

Ключевые слова: смертность, врач, больной, факторы риска, социальные факторы, биологические факторы.

Актуальность проблемы сверхсмертности в Российской Федерации самоочевидна и, в силу ее глобальности, требует не только специального медицинского, но и философского понимания. Для России явление сверхсмертности стало неуправляемым, специфическим и не имеющим аналогов в мире [1]. При сравнении динамики показателей смертности, по данным Центра профилактической медицины РФ, мужчин трудоспособного возраста с 1965 по 2000 гг. [2], показателей смертности населения России от болезней системы кровообращения (БСК) с 1980 по 2001 гг. [1] и показателей смертности в США с 1970 по 2002 гг. [3], приходится констатировать, что она в основном, противоположна направлена. В частности, динамика стандартизированной по возрасту смертности от 6 ведущих причин смерти в США в этот период показала снижение последней в 2 раза от болезней сердца, инсультов и несчастных случаев и сохранение на прежнем уровне (нет роста) по раку и сахарному диабету (СД). То есть, несомненно, имеющиеся крупнейшие достижения медицины XX века используются по-разному [4]. В частности, это видно по показателю смертности в стационарах, который в целом по стране в 2006 был 15,5%, в Москве – 18,7%, С-Петербурге – 19%, а в США и Европе – 8%, в Австралии – 4%, Мексике – 10% случаев [5].

Принимаемые в РФ для решения этой проблемы необычайно большие усилия в значительной мере носят биологический характер и во многом сводятся к фармакологическому контексту (где больше просматривается эксплуатация бизнесом человеческих страданий, чем забота о людях) и, по нашему представлению, никак не соответствуют другой, противоположной составляющей – социальной стороне дела. По крайней мере, значение вердикта, вынесенного в докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в Европе 2002 г. [6], что «бедность и болезни – порочный круг», не стало аксиомой, доминирующей в нашем обществе. И это несмотря на то, что исследования в РФ показали долю распространенности хронических заболеваний в возрастной группе 30-49 лет у лиц с высоким экономическим

положением в 46,7%, со средним – в 60,3%, плохим – в 76,3% [7].

Основной причиной смертности во всем мире считаются болезни системы кровообращения (БСК), где, почти в половине случаев, смерть наступает от патологии сердца. Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме смертности от основных БСК в России за 2004 г., показал, что БСК занимают ведущее место в структуре смертности России – 55% [8]. Ранее в СССР доля сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей смертности составляла: в 1939 – 11%, в 1959 – 36%, в 1972 – 48%, в 1982 – 52% [9].

Смертность с 1990 по 2002 гг., в среднем, возросла на 48%, а среди больных, страдающих ССЗ, где основной причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС), – на 48,1% [8]. По Государственному докладу о состоянии здоровья населения РФ в 2004 г. смертность от БСК, включая ИБС и цереброваскулярные заболевания (в основном, мозговой инсульт – МИ), составила 84,1% [10].

Существует и понятие преждевременной смертности, имеющей место в трудоспособном возрасте. Так, например, медико-социальная оценка водителей локомотивов (в 1999-2004 гг.) среднего возраста (45,8 лет) показала, что смертность от травм и насильственная смерть составила 55,8% случаев, а от заболеваний – 44,2%, в том числе от ССЗ – 28,7% случаев [11]. В целом по РФ потери от преждевременной смертности в 4,5 раза выше, чем в США [7].

Особенностью сверхсмертности в РФ является факт, что в 23% случаев смерть от ССЗ связана с алкоголизмом. Реальное употребление алкоголя следует считать не 8,3 л (2001г.), а 15,0 и годовой шаг в целом от алкоголизма составляет 15,13% [12]. И, несмотря на то, что, по критериям ВОЗ, мы по этому показателю давно перешагнули рубеж, определяющий деградацию нации, дальше констатации факта дело не идет. Таков разрыв между диалектикой познавательного и преобразовательного процесса по данному вопросу.

Социальный аспект, как результат нервно-психического перенапряжения, трактуемого как «истощение жизненных сил», стоит и за ростом числа самоубийств в период 1990-2000 гг. — с 39150 до 56 934 случаев [1].

На примере Свердловской области с помощью математических моделей была рассчитана оценка силы каждого из блоков факторов риска (ФР), влияющих на ССЗ в РФ. Структура этих блоков следующая: социально-экономический — 28%, экологический — 27%, демографический — 27%, кардиологическая служба — 18% [13]. Несколько иначе это выглядит по данным ВОЗ: здоровье нации зависит на 50% от жилищно-бытовых условий и образа жизни, на 20% — от окружающей среды, на 20% — от наследственности и на 10% — от услуг здравоохранения [14].

Как бы то ни было, за исключением генетической и, отчасти, экологической составляющих, совершенно очевидно, что остальные блоки ФР находятся в сфере влияния и ответственности любого государства, социальные функции которого по определению и исторически лежат в основе его создания и существования. Как считают наши философы, здоровье — высшая ценность социалистического общества [15], и, надо полагать, не только его. По философским меркам, здоровье, как дар природы, — одно из важнейших прав человека и, как общественная ценность, является капиталом для государства, т. е. медицина приобретает производительный характер [16,17] и, по мнению экспертов ВОЗ, по отношению к здоровью, как ценности, при формировании политики здравоохранения можно судить о зрелости государства [17].

В США еще в 1974 г., несмотря на успехи медицинского обслуживания, вопреки протестам частных врачей, государство стало вводить контроль над медицинскими учреждениями. Это оправдывалось тем, что, по их данным, на лечение в 19% случаях влияют немедицинские факторы — социальные, материальные и др. [18].

Комплексный анализ в РФ основной причины смерти — ИБС — методом распознавания образов, показал, что из 16 ФР наибольший вклад имели следующие: генетические — 34%, социальные — 29%, алкоголизм — 15%, биологические — 10%, профессиональные — 10%, курение — 9% и др. [19]. Как видно, доля управляемых «биологических» ФР равна 10%, а управляемых социальных — 64%. Далее, МИ, по данным исследования 937 больных, имел риск развития в 8 раз выше у лиц проживающих в плохих жилищных условиях, нежели у живущих в хороших [20].

В США показатели распространенности заболеваемости по ССЗ у лиц с низкими и высокими доходами различаются до 4,5 раз, по психозам — в 8 раз, у детей из неполных семей — в 4 раза [21].

Мораль не оправдывает экономических расчетов, когда дело касается здоровья и жизни человека. Тем

не менее, отношение экономического блока бюрократии страны к здоровью нации определяется по остаточному принципу, где расходы на здравоохранение в РФ (в % от ВВП) находятся на 71 месте в мире, а консолидированный бюджет упал с 1995 по 2004 гг. с 2,9 до 2,2%, и треть этого отдается «ведомственной» (элитной) медицине [22]. Такой односторонний (метафизический) настрой, когда человек рассматривается только как элемент товарно-производственных отношений — отражение медико-философской и, возможно, экономической некомпетентности, не говоря уже о моральной стороне вопроса. По существу имеет место сознательное игнорирование чиновниками государственного масштаба проблем медицины [1].

В свое время крупный советский экономист С.Г. Струмилин [23] рассчитал, что смерть человека до 15 лет приносит чистый ущерб государству, если же человек доживает до 40 лет, то успевает дать прибыль государству, при доживании им до 65 лет — двойную прибыль. По его мнению, в целом 1 единица затрат на здравоохранение дает 2,2 единицы национального дохода [24]. К сожалению, в настоящее время подобные исследования не в моде и не востребованы.

С философской точки зрения, ни одну проблему (в данном случае — демографическую) невозможно решить односторонним путем, как это реально происходит, только количественным «механическим» способом — например проблема, повышения рождаемости, решается также односторонне (финансовая провокация к деторождению), что такое и не этическое при дефиците морально-психологической составляющей. При этом безнравственна и недооценка «противоположной» части этой сложнейшей проблемы — «сверхсмертности», что, в частности, видно из «экономного» подхода к здоровью пожилых, а также общего отношения к «бесперспективным» больным, например, по отсутствию хосписов и т. д.

Но и в сугубо медицинской части борьбы со сверхсмертностью также немало проблем. В 2002 в РФ было 682,4 тыс. врачей, из них терапевтов — 158,8 тыс., а кардиологов — 9997 или 1,46% от общего числа всех врачей [8]. Можно ли при этом говорить о каком-то паритете количества кардиальных заболеваний и смертности от них (более 50%) и числе кардиологов среди врачей? Результаты российской научно-практической программы АРГУС-2, свидетельствуют, в частности, что это привело к проблеме недоступности кардиологической помощи пациентам [25]. Опрос 400 человек подтвердил, что постоянно наблюдались и лечились у кардиологов только 52,7 — 53,8% нуждающихся больных [26].

Это создает очередную проблему, усугубляющую течение заболеваний — самолечение. По данным социологического мониторинга при заболевании всегда обращаются к врачу только 14% пациентов,

в том числе 62% — в тяжелых случаях. Самолечение свойственно 1/3 мужской популяции, причем в «жесткой» форме (полный отказ от врача в 1/3) случаев и 2/3 — в «мягкой» форме, когда при тяжелой болезни они все-таки используют рекомендации врача [27,28].

В области кардиологии имеются значительные накопления информации, и на нее были затрачены огромные интеллектуальные, временные и материальные ресурсы. Издаваемые кардиологическими ассоциациями Европы и Америки и периодически пересматриваемые рекомендации, например, в РФ по ИБС (2008) [29], ХСН (2009) [30] являются итогом передовой мысли по соответствующей «смертельной» патологии.

Однако с философских позиций, мысль, даже самая передовая, хотя и может быть доказанной и истинной в настоящее время, тем не менее, как таковая, является бессмысленной и бесплодной. Диалектика материи и сознания такова, что одно без другого не существует. Лозунг одного из теоретиков Октябрьской революции, что «мысль, овладевшая массами, становится материальной силой», весьма диалектичен и подходит к нашей ситуации. Известно, что информированность врачей о методах лечения БСК недостаточна. Более того, дело в том, что знание (информированность) и осознание (убежденность) разные явления. Первое — это явление преимущественно пассивное, а второе — преимущественно активное. Исследования показывают, что специальную медицинскую литературу не в состоянии выписывать 48,2-31% терапевтов стационаров и 63,3% «узких» специалистов [31]. По данным специальных исследований, положительное отношение к первичной профилактике АГ имеется только у 69% врачей [32], и только 45% врачей готовы опираться в своей работе на клинические рекомендации и из них 87% верят в успех своих лечебных мероприятий при ИБС [33]. Иначе говоря, даже специалисты-кардиологи, владея информацией по современным методам лечения, не считаются с ней, недооценивают ее, не всегда доверяют ей и не используют ее в деле. Например, при анализе качества диагностики ХСН по данным эпидемиологического обследования ЭПОХА-ХСН (2003 г.), т. е. по опыту 25 лет применения ЭхоКГ, простой, но очень важный показатель работы сердца — фракция выброса — определялась всего в 30% случаев исследований [34]. Таков консерватизм врачей и их отношение к профессиональной информации и методам.

Итог всех заболеваний сердца — сердечная недостаточность (СН). В Национальных Рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2007, 2009) [30,35] указано, что только от хронической сердечной недостаточности (ХСН) умирает ежегодно 880-986 тыс. человек. Основываясь на нейрогуморальной теории патогенеза ХСН, считается обяза-

тельным в лечении ХСН применение 5 групп лекарственных средств (ЛС), а по третьему пересмотру — 7, и, в первую очередь, иАПФ и БАБ. Однако БАБ назначаются амбулаторно только в 14-18% случаев. При лечении АГ 40% россиян принимают не рекомендуемый атенолол, вместо таких ЛС, доказанно влияющих на продолжительность жизни, как Беталок Зок, карведилол, бисопролол [36].

Подобная ситуация по ХСН имеется не только в РФ, но и в США, Европе, когда в амбулаторных условиях 1/3 больных не получала адекватную терапию [37], т. е. становится очевидным тот факт, что даже передовые достижения современной медицины в лечении ХСН остаются нереализованными на практике [38].

Одна из важнейших философских доктрин гласит, что изучение и понимание любого явления и предмета необходимо с диалектических позиций, т. е. изучения его со всех сторон и в их взаимосвязи. И при этом каждая сторона, каждый предмет и явление представляет собой единство многообразия. Именно потому проблема, изложенная выше, — недостаточное качество врачевания — также должна рассматриваться как единство его составляющих: и психологической (консерватизм, недостаточный интеллект, упрощенческие установки и т. д.), и педагогической (плохая обучаемость, недостаточная грамотность и даже невежество и т. д.), и медико-организационной (нет мотиваций со стороны руководства, стимулов, условий в реализации знаний и т. д.), и экономической (отсутствие материального стимулирования, затратность обучения и т. д.), и деонтологической (недостаточная гуманность, нет удовлетворения своей профессией и т. д.), и правовой (безответственность, безнаказанность и т. д.) и других сторон.

Так или иначе, речь идет о личности врача как целостного обладателя всех, указанных выше, сторон его деятельности. В формировании личности (и/или коллектива личностей) с позиций диалектики существуют два предельно широких и противоположных фактора воздействия: убеждение и принуждение. Более известен жаргонный вариант этих факторов — «кнут и пряник». По нашему мнению, если в нашей действительности первый способ используется весьма слабо, то второй вообще не применяется. Если продолжить эту тему, то, основываясь на законах диалектики, указывающих, что все явления противоположны, следует понимать, что убеждение и принуждение могут и должны быть не только материальными, но и идеальными (духовными, моральными, интеллектуальными) и находиться в неразрывном единстве. Именно исходя из этого, фактор убеждения может и должен быть представлен одновременно и материально (например, оплата труда) и морально (награды, почести, уважение), так и принуждение проявляться в наказаниях моральных и материальных.

Мы в свое время выступили в печати, утверждая, что взаимоотношения больного и врача следует рассматривать как диалектику антиподов [39,40]. Именно с этой позиции следует понимать, что информированность одной стороны — врача, не решает проблемы, так как должна быть информированность и другой стороны.

Специальные исследования показали, что информированность больного, например о раке, приводит к тому, что при первом обращении больного к врачу последний встречается в 5 раз реже, то есть проявилась настороженность у больных [9]. А отсутствие таковой — важный компонент в блоке причин смертности от острого ИМ на догоспитальном этапе (от 34 до 41% случаев) [41]. Информированность больного есть база для его приверженности к определенным действиям, она не возникает стихийно и требует значительных интеллектуальных усилий. Однако информированность о ССЗ низка даже среди наиболее образованной части общества — учителей [32].

Даже в США — стране, добившейся значимых результатов по снижению смертности от БСК, анализ качества знаний пациентов определил, что 97% не имели правильного понимания СН. Только 42% сумели назвать прописанные препараты, 17% лиц взвешивались регулярно, т. е. еженедельно [42]. Приверженность к терапии ХСН, в среднем, имела только у 18-27% больных [43]; выше она была у пожилых — 50%, и, по некоторым данным, достигала 90% [38].

Более полувека в обществе обсуждается самая масштабная патология человечества — артериальная гипертензия (АГ). Тем не менее, при сравнении данных крупных исследований по РФ в 1979 г. и, спустя 20 лет, в 1999 г., здесь почти ничего не изменилось. О наличии повышенного АД знали 59% женщин и 37% мужчин, регулярно лечились 46% и 21%, а эффективно — 17,5% и 5,7% соответственно. В США эффективность лечения АГ выше — 27%, во Франции — 24%, Канаде — 22%, Италии — 9%, Египте — 8%, Великобритании — 6%, Китае — 3%, Польше — 2% [44].

Известна низкая приверженность российских больных к ЛС, в особенности к статинам. Относительно последних это как-то понятно, поскольку они не дают немедленного эффекта. Причинами отказа в их приеме называли: стоимость — 24,4%, плохая переносимость — 17,9%, улучшение самочувствия (или самодеятельность) больного в 15,6%, решение врача (!) — 30,1% [45]. Непонятно поведение больных с бронхиальной астмой (БА), когда они почти постоянно испытывали дыхательный дискомфорт и, тем не менее, проявляли недисциплинированность в лечении. Так, 106 больных с БА (средний возраст — 44 года), как правило, занижали и/или завышали дозы ЛС, а в 24-58% случаев

вообще не принимали ЛС; в 24% случаев они не контролировали себя пикфлоуметрией. После прохождения курсов обучения выяснилось, что уже через год 60% пациентов не использовали полученные знания [46].

По данным европейского эпидемиологического исследования (включая Россию) в течение 12 недель после выписки из стационара повторно госпитализируются 24% больных. Самая частая причина (64%) — невыполнение медикаментозных назначений, по: забывчивости — 40%, “лекарственных каникул” — 27%, недостатка денег — 25%, опасения побочных явлений — 5%; 80% больных после бесед исправлялись, а 20% — нет [47].

Анализ 833 госпитализаций с ХСН (г. Москва) свидетельствовал, что 349 из них были повторны, где причиной их в 34,25% было основное заболевание, вызвавшее ХСН, в 55,1% — сопутствующее (сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, пневмония и т. д.). Эти больные дома выполняли назначения врача по ЛС в 82% случаев нерегулярно, в 50% — не знали доз ЛС, в 40% — не соблюдали рекомендованный режим и диету, в 16% случаев не контролировали АД и вес тела. По представлению больных, в этом были “виноваты” врачи — в 58%, так как не было контроля с их стороны; в 40% были трудности в связи со стоимостью ЛС и потому покупались дешевые; в 14% случаев они вообще не покупались. Все больные знали об основном заболевании (АГ, ИБС), но не знали степень ХСН [48].

В связи с этим, возникает проблема обучения и образовательных систем для другой стороны лечебно-профилактического процесса — больного. Установлено, что обучение в стационаре снижает повторность госпитализаций на 0,8%, а обучение после стационара (дистанционное, видео-кассетами, интернет-сайтами и интерактивное) при сочетании с телефонным способом контроля дает эффект уже в 10% [38,43]. История образовательных программ для больных в течение 20 лет на опыте, накопленном у больных с ХСН, СД-2, БА, АГ, ревматических и других заболеваний, показала, что в итоге они приводят к улучшению гемодинамики и качества жизни [38].

Использование электронных средств ежедневного контроля по бесплатному телефону или голосовой системе компьютера, когда из дома больными постоянно вводились цифры АД, ЧСС, вес тела и некоторые основные симптомы (жалобы), показало, что в течение 9 мес. повторная госпитализация в группе вмешательства составила 37%, а в контрольной — 50% [42].

Самолечение и самоконтроль становятся неотъемлемой частью программ лечения пациентов на грани XX-XXI века. Тем более, что, с одной стороны, повышается образовательный уровень пациен-

тов, с другой — дороговизна госпитализаций. Стоимость мультидисциплинарного наблюдения кардиологом, фармакологом, диетологом, м/сестрой и социальным психологом составляет 3000 у.е. на 1 больного за 6 мес, а его госпитализация (7-10 дн.) — 10000 у.е. [42].

Приверженность к лечению обуславливается не только информированностью, но и ответственностью за свое здоровье как за свою собственность. Ответственность — это способ принуждения либо со стороны самого себя, либо со стороны общества, способного “выбросить” больного за борт достойной жизни. Возможно, ее отсутствие дает разрыв между получением и усвоением информации, что сопровождается несоблюдением предписанного [43]. По крайней мере, значительная часть популяции (до 49%) отказывалась от профилактических осмотров, в том числе и лица в возрасте 35-59 лет (от 5 до 22% случаев), и это притом, что именно у них чаще всего (в 52%) встречалась ИБС [32,49].

У врачей капиталистического общества выработалась доктрина весьма демократического и диалектического характера. Ее суть — “пациенты становятся равными с теми, кто их лечит”, т. е. имеет место партнерство [42]. В этом случае, согласие увеличивает (и ускоряет) эффект ЛС, например, антидепрессивных — на 64% [50]. Со всех позиций и, в особенности, деонтологической, это — наиболее зрелая модель отношений [39].

В анализируемой нами проблеме сверхсмертности прослеживается выраженный односторонний (метафизический) подход в решении проблемы, заключающийся в преимущественном видении врачебным сообществом ее решения с помощью фармакотерапевтического ключа. Однако, во-первых, разработка и получение ЛС только возможность, но не реальность (действительность) воздействия на болезнь, поскольку есть еще 2 реальных психолого-деонтологических барьера — врач и больной, и у последних “терапевтическая” резистентность наблюдается в 30-70% случаев, а назначение большого количества ЛС прямо и в несколько раз снижает их употребление [51]. Оставим за рамками обсуждения полифармакотерапию (от 5 до 32 ЛС) при интенсивной терапии, в которой они до 80% случаев несовместимы [52].

Кроме того, на сегодня оказалось, что фармакология находится в тупике эффективности и переносимости больными таких лекарственных нагрузок. Как указывалось выше, при ХСН необходимо применение 7 обязательных групп; при АГ, особенно рефрактерной — 5 ЛС. А если у одного больного есть еще и ИБС, и СД, и ХОБЛ, и остеопороз, и метаболический синдром? 20 лет назад частота потребления медикаментов среди 50% госпитализированных больных была, в среднем, 6,5 ЛС, у 8% — более 10 ЛС, и это связывалось лишь с полиморбидностью [53,54,55].

Сейчас при лечении одной только ХСН, по рекомендации ВНОК и ОССН (2009), основанной на европейских исследованиях, прямо показана полипрагмазия, когда большинству больных назначается от 6-7 до 14 ЛС. Результаты эпидемиологического исследования ЭПОХА показывают, что при амбулаторном приеме их число снижается до 2,4 [30]. Это, по-видимому, тот оптимальный уровень числа ЛС по их психологической переносимости в обычной практике при лечении хронической патологии.

С другой стороны, столь обширного списка ЛС с доказанной способностью улучшать прогноз ХСН нет ни для одной нозологии ССЗ. И, тем не менее, за 5 лет умирает половина больных с ХСН [56]. Более того, четыре эпидемиологических исследования, оценивающие летальность больных ХСН как до широкого введения иАПФ, так и на фоне их применения, не выявили за 40 лет достоверных изменений летальности [42].

В редакционной статье о рекомендациях по вторичной профилактике ССЗ [57] подчеркивается, что, несмотря на большое количество стратегий, для которых доказана способность ограничивать последующие сердечно-сосудистые события (ССС), показатели контроля над главными ФР ССЗ в США оказались неудовлетворительны. А приближающееся к идеальному снижение рецидивов ССС на 88% удастся достичь лишь при комплексе из 6 ЛС: статины, диуретики, иАПФ, БАБ, фолиевая кислота и аспирин. И, несмотря на комбинированную терапию ЛС (БАБ, БМКК, нитраты и миоцитопротекторы), у 2/3 больных, в среднем, в неделю сохраняются 2 приступа стенокардии [58]. Весьма диалектично заявление, что, по-видимому, “...иАПФ и β -блокаторы — это тот максимум, которого можно добиться, блокируя нейрогуморальные системы организма, и дальнейшие попытки в этом направлении будут не только неэффективны, но и могут вызвать ответные защитные реакции организма” [59]. Помимо этого, происходит нарастание частоты побочных реакций ЛС, в том числе, опасных, число которых опережает число новых ЛС [60].

По данным зарубежных авторов, эффективность лечения заболеваний с потерей части работоспособного миокарда (ИБС, ИМ, стабильная стенокардия) ограничивается только 30-35% снижения риска смерти, т. е. в остальных случаях смерть неминуема. Стало ясно, что ни одно из современных достижений медицины — нейрогуморальные модуляторы, тромболитики, ангиопластика, АКШ — не стало панацеей. Максимум снижения риска смерти при иАПФ, БАБ не превышает вмешательства 35%, а эффективность применений оперативного — 50%, но и она при исходной тяжести заболевания резко падает [61].

Таким образом, в ставке современной медицины на медикаментозное и хирургическое лечение ССЗ

достигнут “предел” в эксплуатации этих методов. По законам диалектики этого и следовало ожидать, ибо односторонний подход не состоятелен.

С философской точки зрения, в преобразовании причинно-следственных связей заболеваний в принципе есть только два пути одновременно единых и противоположных по своей сути. Это профилактический или превентивные действия в отношении причин, что называется в медицине первичной профилактикой, и лечебный, т. е. исправление, коррекция возникших следствий, т. е. заболеваний, чем почти в 99% случаев занимаются практические врачи.

Заметим, что использование профилактического пути — задача с долгосрочным эффектом и во многом зависит от базы: культуры, истории и образования нации, качества и устройства государства. В нашей стране, к сожалению, курят в 2 раза больше, чем в Западной Европе или США, а доля курящих мужчин трудоспособного возраста составляет 63,2-70,5%. В США в 1949 г. курило 60% врачей, а в 1991, как и в Финляндии, — 7% [62], в РФ среди мужчин-врачей курят 47,4%, а среди женщин-врачей — 25,99% человек [63].

Роль руководства страны, которое, несмотря на факты, что табакокурение в 10 раз увеличивает смертность больных ИБС и АГ [64], следует оценить как беспомощную перед процессом деградации нации по табакокурению и алкоголю. На этом фоне говорить об аккуратном применении в превентивных целях клинически здоровыми лицами статинов, не имеющих ощутимых эффектов — бессмысленно.

В обзоре литературы по соотношению биологических и социальных ФР ИБС нами был показан, преимущественно, этиологический уклон в их изучении [65]. В целом убедительная клиническая польза от модификации глобальных ФР, несомненно, доказана лишь при вторичной профилактике, когда у больных возникает “биологическая” установка в результате физических страданий и/или в виде снижения качества их жизни [57]. И в этом случае (в плане первичной, а не вторичной профилактики) принудительная и, в частности, даже репрессивная, воспитательная функция государства должна быть. Достаточно вспомнить, что всего несколько лет при министре здравоохранения РФ Е.И. Чазове (1985-1987 гг.) государством был введен явно не модный и не соответствующий ментальности РФ сухой закон, но такой “кнут”, при всей его недемократичности, все же привел к позитивным результатам по снижению смертности [7]. На сегодня известно, что у всех больных с поражением миокарда в 23-40% случаев это связано с алкогольной кардиомиопатией [66].

Старая медицинская (и одновременно философская) истина, что одна унция профилактики равна фунту лечения, игнорируется. Заново познается забытый опыт человечества и наследие великих рос-

сийских умов (М.Я. Мудрова, Н.И. Пирогова и др.) о важности медицины предупредительной [64], хотя и с прагматических позиций “это рациональнее и эффективнее” [56].

И, в то же время, в профилактике возможности самой медицины ограничены. Дело в том, что причины и механизмы большинства заболеваний четко не определены, нет конкретных представлений о ФР внешней среды, нет концепции и понятия здоровья и ответственных за профилактику [9]. В основном, и в большей степени, это относится к проблеме ССЗ.

Нарушение диалектики усматривается и в коррекции ситуации с уже имеющимися заболеваниями. Лечебные мероприятия в принципе также могут иметь только два пути одновременно единых и противоположных по своей сути. Это — патогенетический и саногенетический путь терапии. Некоторые исследователи, в связи этим, требуют перехода от “болезнецентристской” к “здоровьесцентристской” установке в преподавании [67]. Саногенетический вариант терапии как естественный (природой данный) и приводящий к ауторегуляции процессов в организме, мало применяется на практике, а плановое санаторно-курортное лечение исчезло из практики. С 1990 по 2000 гг. число санаторно-курортных учреждений сократилось в 2 раза, а число отдыхающих — с 32,7 до 8,9 млн. [64]. Санаторно-курортное дело и ранее не использовалось в полной мере [68], а на сегодня пущено на самотек и из благотворительного и лечебно-профилактического превращается в коммерческое и не научное.

Саногенетические (валеологические) мероприятия могут быть использованы в регуляции и профилактике двух составляющих человеческого организма — физической (соматической) и психической (умственной, эмоционально-психологической). К сожалению, если первой (физической культуре) отдается сдержанное должное, то второй составляющей (оздоровление социального климата в государстве и нации) уделяется внимание только в форме обещаний.

Бедственность второй составляющей подтверждается данными совокупного анализа ряда исследований, показавших, что уровень смертности у больных, страдающих депрессией и перенесших острый коронарный синдром (ОКС) в 3-6 раз выше, чем у больных без депрессии. Последняя имела место у 57% больных с ИБС и у 52% — с АГ. По прогнозу ВОЗ, ИБС и депрессия к 2020 году займут 1 и 2 места по распространенности [69].

Таким образом, на сегодня в медицине имеет место такое парадоксальное явление как “поражение от успехов”. Но это парадокс с точки зрения не подготовленного диалектически и обывательского “здорового смысла”. В действительности это понятие, высказанное крупнейшими зарубежными специали-

стами-кардиологами, не имеющими никакого отношения к философии, исключительно диалектично. Успехи в лечении ИБС, ИМ, пороков сердца, проведение операций на сердце и другие “прорывы” имеют и обратную, отрицательную сторону — приводят к постарению человечества, увеличению явлений полиморбидности и доживанию до СН. На сегодня от СН (по сравнению с 1968 г.) общее число летальных исходов увеличилось в 4 раза [42,61].

Об этих отрицательных и экономических, в частности, следствиях деятельности здравоохранения в свое время предупреждали социологи и философы [24]. Уже тогда им было понятно, что к этому приведет увеличение прослойки лиц, которые, в силу ущербности своего здоровья, не смогут вести полноценную трудовую деятельность и целиком или частично будут находиться на иждивении общества при удлинении их сроков жизни. С одной стороны, объективно происходит рост капиталоемкости здравоохранения: дорожает аппаратура, растет потребность в ЛС, зарплата в здравоохранении составляет 50% от затрат, повышается потребность в комфортабельности лечебных учреждений. С другой — ряд достижений медицины привел к возможности вмешиваться в относительно редкую, но сложную патологию. Например, стоимость лечения болезни Дауна приравнивается к таковой при борьбе с гриппом. Кроме того, не оценен ущерб активного

вмешательства ЛС в естественные процессы организма на длительных промежутках времени. [24]. Только ли это буржуазная проблема, как утверждал философ Г.И. Царегородцев [15], что биологическая структура человека не выдерживает натиск социальных нагрузок?

Таким образом, философская слепота обезоруживает руководство государства и здравоохранения, не настраивая их на более серьезное отношение к здоровью нации, хотя известно, что рост суммарных затрат на здравоохранение в большинстве экономически развитых стран обеспечивается государством [7].

Заключение

В медицине имеется диспропорция и дисбаланс многих проблем и их решений как проявление одностороннего метафизического мышления коллективной врачебной и “вневрачебной” мысли. Под последней мы понимаем отражение идей, доминирующих в обществе и государстве в целом. Преобладает тенденция между ними больше антагонистическая, нежели синергическая. Если в борьбе за здоровье нации “верхи” не могут управлять и объективно попустительствуют деградации нации, а “низы” не хотят жить по-старому, то врачам следует самим начинать действовать.

Литература

1. Чазов Е.И. Сегодня и завтра кардиологии. Тер. арх. 2003; 9: 11-18.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 5-9.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007). Пер. с англ. (ред.) Чучалин А.Г. М: Издательский дом “Атмосфера”; 2008.
4. Лисицин Ю.П. Десять выдающихся достижений медицины XX века. Здрав. Росс. Федер. 2000; 2: 23-27.
5. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер. арх. 2008; 8: 11-16.
6. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2002 г. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия № 97. Копенгаген. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2002.
7. Щепин О.В., Белов В.Б. Роль здравоохранения в формировании общественного здоровья. Проблемы соц. гигиены, здрав. и истории медицины 2007; 3: 3-5.
8. Харченко В.И., Кокорина 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). Росс. кардиол. журнал 2005; 1: 5-15.
9. Чазов Е.И. Охрана здоровья населения и ее роль в социально-экономическом прогрессе. Тер. арх. 1983; 12: 3-7.
10. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 г. Здрав. Росс. Федер. 2006; 3: 3-23 и 2006; 4: 3-24.
11. Кудрин В.А., Краевой С.А. Медико-социальная и информационно-аналитическая оценка преждевременной смертности водителей локомотивов. В: Развитие информационных технологий и проблемы управления здоровьем и здравоохранением. Труды Росс. науч.-практ. конф. Ижевск, 2006. 317-321.
12. Киселев А.С., Шестаков М.Г., Сошников С.С. Динамика уровня жизни и здоровья населения. Алкоголизм. В: Развитие информационных технологий и проблемы управления здоровьем и здравоохранением. Труды Росс. науч.-практ. конф. Ижевск, 2006. 44-49.
13. Беляев О. В., Казанцев В.С. Системный анализ в эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в Свердловской области. В: Перспективы российской кардиологии: Тез. докл. Росс. нац. конгр. кард. 18-20.10.2005. — М., 2005. 38.
14. Попова И.П. Динамика состояния здоровья, измеряемого на базе GNQ: тенденции и социальные факторы (опыт анализа данных лонгитюдного опроса). Здрав. Росс. Федер. 2006; 3: 23-27.
15. Царегородцев Г.И. Медицина и общество. Тер. арх. 1989; 1: 110-116.
16. Куприянов В. В., Куприянова Н.В. Гуманизм медицины. Тер. арх. 1987; 5: 145-148.
17. Щепин О.П., Филатов В.Б., Чудинова И.Э., Погорелов Я.Д. О роли ценностей в формировании политики здравоохранения. Здрав. Росс. Федер. 2000; 2: 9-12.
18. Schicke R.K. Die Bewertung gesundheitlicher Leistungen in den USA. Trends und Problematik. Krankenhausarzt 1974; 47 (10): 572-587.
19. Беляев О. В., Ползик Е.В. Комплексный анализ факторов риска ишемической болезни сердца. В: Перспективы российской кардиологии: Тез. докл. Росс. нац. конгр. кард. 18-20.10.2005. — М., 2005. 38.
20. Иерусалимский А.П., Фейган В., Альперин Л.Б. Опыт прогнозирования и факторы риска мозгового инсульта в Новосибирске. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1988; 1: 44-48.
21. Лисицин Ю. П. Здоровье как функция образа жизни. Тер. арх. 1983; 9: 4-14.
22. Люсов В.А. Харченко В.И., Горбаченков А.А., Гордеев И. Г. и др. Рациональные рыночные отношения в современном российском здравоохранении на основании опыта практического врача (дискуссионная статья, часть I). Росс. кардиол. журнал 2009; 1: 4-17.
23. Струмилин С.Г. Очерки экономической истории России. М: Соцгиз; 1960.

24. Щепин О.П., Царегородцев Г.И., Ерохин В.Г. Медицина и общество. М: Медицина; 1983.
25. Кобалава Ж.Д., Старостина Е.Г., Котовская Ю.В. и др. О приверженности пациентов антигипертензивной терапии и препятствия к ее улучшению. Результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Тер. арх. 2008; 3: 76-81.
26. Петрова А.В., Фрейдлин М.С. Доступность кардиологической помощи пациентам. В: Российский национальный конгресс кардиологов "Повышение качества и доступности кардиологической помощи". 07-09.10.2008. Москва, 287.
27. Медик В.А., Осипов А.М. Взаимодействие населения с учреждениями здравоохранения (по данным социологического мониторинга). Здрав. Росс. Федер. 2005; 5: 28-31.
28. Гаджиев Р.С. Мнение городского населения об амбулаторно-поликлинической помощи. Здрав. Росс. Федер. 2003; 1: 27-30.
29. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр), 2008. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2008, 7 (6).
30. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность 2009; 2 (52): 64-106.
31. Максимова Т.М. Социальное расслоение в среде медицинских работников как проблема охраны здоровья населения. Здравоохранение Российской Федерации, 2004; 3: 35-38.
32. Ботнарь В.И., Мартынюк К.И. Осведомленность населения и медперсонала в вопросах профилактики и контроля артериальной гипертензии. Тер. арх. 1991; 11: 148-153.
33. Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Соколова О.Ю., Тхостов А.Ш., Первичко Е.И. Факторы, влияющие на осведомленность врачей первичного звена в вопросах вторичной профилактики КБС и их готовность к реализации. Сердце 2006; 6: 288-291.
34. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? Сердечная недостаточность 2003; 1: 9-11.
35. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2007; 1: 4-41.
36. Мареев В.Ю., Даниелян М.О. Оптимизация применения Беталока Зок у больных ХСН в повседневной врачебной практике. Дизайн и результаты исследования БЕЗЕ. Сердце 2005; 6: 251-257.
37. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г., Титова И.Э., Селиверстова Н.Н. Роль специализированной клиники хронической сердечной недостаточности в реализации рекомендаций по лечению больных с ХСН. Сердечная недостаточность 2005; 3: 105-106.
38. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Зайцева Н.В. и др. Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III-IV ФК: клинические и инструментальные доказательства. Сердечная недостаточность 2004; 5: 240-243.
39. Димов А.С. Кризис деонтологии: методологические проблемы. Клин. мед., 2008; 12: 4-7.
40. Димов А.С. Роль личности врача в его профессиональной деятельности. Часть 1. Обзор литературы. Клин. мед. 2009; 4: 71-73.

Составными источниками литературы (41-69) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Abstract

The medical community has to address global problems of Russian population health. There is a discrepancy between the magnitude of claimed and practically assessed population health problems, which has been demonstrated in this review of medical and philosophical literature.

Key words: Mortality, doctor, patient, risk factors, social factors, biological factors.

Поступила 18/04 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
тел. (3412) 52-62-01, факс 65-81-67

[Димов А.С. (*контактное лицо) — д.м.н. профессор кафедры, Максимов Н.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой].

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

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте —	1@medi.ru
по почте —	117279, Москва, а/я 170
по факсу / телефону —	(495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ПРОШЕДШИМ ЮБИЛЕЕМ БОРИСА АЛЕКСЕЕВИЧА СИДОРЕНКО

19 января 2010 г. исполнилось 70 лет известному российскому кардиологу и терапевту, заведующему кафедрой кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, заместителю главного редактора журнала “Кардиология”, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Борису Алексеевичу Сидоренко. Б.А. Сидоренко родился 19 января 1940 г. в Харькове. Его отец был агрономом-микробиологом, мама — пианисткой. Три его дяди (братья отца) были врачами, а дед — фельдшером в селе Рашевка Полтавской губернии. В десятилетнем возрасте Борис Алексеевич вместе с семьей переехал в Москву, где с серебряной медалью окончил среднюю школу. С 1956 по 1962 гг. он учился во 2-м Московском медицинском институте им. Н. И. Пирогова. Еще в студенческие годы проявил интерес и склонность к научной работе, занимаясь в научном кружке на кафедре госпитальной терапии, руководимой крупнейшим советским кардиологом и терапевтом, академиком АМН СССР, профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. На этой кафедре, из которой вышли многие известные отечественные кардиологи и терапевты, он прошел путь от клинического ординатора до доктора медицинских наук. В 1978 г. он возглавил отделение атеросклероза и хронической коронарной недостаточности Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. Сразу же активно включился в проспективное исследование по сравнению хирургического и медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией в рамках советско-американского научного сотрудничества. Данные коронарной ангиографии стали ключевым критерием отбора больных в исследование. В отделении всесторонне изучались функциональные нагрузочные пробы, в том числе фармакологические, роль спазма в патогенезе и клинических проявлениях ИБС, особенности ИБС у женщин. В масштабах страны была внедрена функциональная классификация стенокардии. Монография “Стенокардия” (в соавт. с В. С. Гасилиным) выдержала 2 издания (1981, 1987) общим тиражом 250 тысяч экземпляров и стала настольной книгой для практических врачей.

В те же годы, будучи главным внештатным кардиологом Москвы, Б. А. Сидоренко много сделал для развития кардиологической службы города в самый трудный период ее становления.

В 1986 г. профессор Б.А. Сидоренко перешел на работу в IV Главное управление МЗ СССР (ныне — медицинская

служба Управления делами Президента РФ), где с тех пор возглавляет кафедру кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра. Одновременно Борис Алексеевич является научным руководителем по терапии в Центральной клинической больнице с поликлиникой.

Будучи человеком деятельным и энергичным, Борис Алексеевич Сидоренко удачно сочетает работу врача, педагога и ученого. Как консультанта врачи его ценят за четкость клинического мышления, здоровый прагматизм при принятии решений, умение понять психологию больного. Постоянно на кафедре до 50 человек обучаются в клинической ординатуре по специальности “кардиология”, “терапия”, “функциональная диагностика”.

На циклах повышения квалификации врачей клинические лекции Б.А. Сидоренко пользуются большим успехом среди слушателей. На кафедре проходят сертификационные циклы по кардиологии, терапии, функциональной диагностике (клиническая ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, цветное дуплексное сканирование сосудов). Под руководством Б.А. Сидоренко на кафедре ведутся научные исследования по актуальным направлениям кардиологии: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца. Разрабатываются современные методы функциональной диагностики. В рамках международных многоцентровых исследований изучались многие лекарственные средства: блокаторы вазопрессина, негликозидные инотропные средства, антиангинальные, антиаритмические, антитромботические и гиполипидемические средства.

Профессор Б.А. Сидоренко известен большим числом содержательных научных публикаций, среди которых более 500 журнальных статей, а также монографии и главы в руководствах: “Диагностика и лечение артериальной гипертензии” (2001 г), “Блокаторы ангиотензивных рецепторов” (2001), “Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности” (2002), “Медикаментозное лечение мерцания предсердий” (2003), “Ингибиторы АПФ и ангиотензивные блокаторы в клинической практике” (2004), “Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности”, 3-е изд. (2004), “Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента” (2007), “Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность” (2009). Эти книги, написанные на современном уровне, обобщающие собственный клинический опыт, результаты многоцентровых исследований и международные методические рекомендации, пользуются большим успехом среди читателей — практических врачей, курсантов, преподавателей.

Под руководством Б.А. Сидоренко защищены 85 кандидатских и 15 докторских диссертаций. В 1996 г. он был удостоен почетного звания “Заслуженный деятель науки РФ”.

Редакция Российского кардиологического журнала поздравляет Бориса Алексеевича!

ИНФОРМАЦИЯ

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ
под эгидой и при участии Всероссийского научного общества
кардиологов на 2011 год

п/п	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1	Научно-образовательный форум “Кардиология 2011”	15-17 февраля	Москва
2	V Съезд кардиологов Уральского федерального округа	17-18 февраля	Екатеринбург
3	VII Всероссийская научно-практическая конференция “Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертензии”	10-11 марта	Тюмень
4	Межрегиональная научно-практическая конференция кардиологов и терапевтов “Артериальная гипертензия: от научных исследований к клинической практике” посвященная 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки профессора В.Г. Вогралика	19-20 апреля	Нижний Новгород
5	Объединенная научно-практическая конференция “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2011” и “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”	21-22 апреля	Москва
6	14-й Конгресс Международного общества холтеровско-мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (ISHNE)	26-28 апреля	Москва
7	10-й Юбилейный съезд кардиологов и терапевтов Центрального Федерального Округа России	13-14 мая	Рязань
8	Съезд кардиологов Юга России	23-24 мая	Краснодар
9	Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием	14-15 сентября	Нальчик
10	Российский Национальный конгресс кардиологов 2011	11-13 октября	Москва
11	Всероссийская конференция “Неотложная кардиология-2011”	23-24 ноября	Москва
12	Сердечная недостаточность 2011	8-9 декабря	Москва

О других мероприятиях Всероссийского научного общества кардиологов на 2011 год можно узнать на официальном сайте ВНОК: www.scardio.ru

Уважаемые коллеги!
Напоминаем Вам, что адрес официального сайта Всероссийского Научного общества кардиологов www.scardio.ru
Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г.Оганов

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 11-13 октября 2011 г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11-13 октября 2011 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

Тематика конгресса

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2011г — 2000 руб, с 1 сентября 2011 г -2400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу registra-siya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты,

выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы на цифровом носителе отправлять в конверте по почтовому адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий", Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, можете обратиться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebelny@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г, с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

- направление от учреждения,

- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.scardio.ru после 20 июля 2011 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Адрес для заявки на участие в научной программе: programa@gnicpm.ru

Адрес для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739 39 53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: shklovskaya.maria@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий")

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов

Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 11-13 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____ Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2011г** на электронный адрес:
registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне. Тел:
(495) 627 0360 раб тел, e-mail: **Akapustina@gnicpm.ru**

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
 Всероссийское научное общество кардиологов
 При поддержке Всероссийской политической партии “Единая Россия”
 Администрации Президента Российской Федерации
 Правительства Кабардино-Балкарской Республики

КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 14-15 сентября 2011 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г в г. Нальчик.

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках Конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы Конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: Jbalanova@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5” или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы на цифровом носителе отправлять в конверте по почтовому адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ “ГНИЦ ПМ” Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ
 ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”, Москва
 (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Тел (495) 627 0360; моб тел: 8 926 126 76 91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты **НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Предусмотрена организация проживания участников в гостиницах ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”)

Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов

Нальчик, 14-15 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____
Отчество _____	Должность _____
Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____	
Служебный адрес с индексом _____	Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____	служебный с кодом города _____
	домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____	E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____	
Просьба поставить в соответствующих квадратах:	
Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет	
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере	
Дата приезда _____ Дата отъезда _____	

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 августа 2011 г на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ»,
ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ (ВНОК), РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
КАРДИОСОМАТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (РосОКР),
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ, ГЛАВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИИ, САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ФНП РОССИИ
«ПРОФКУРОРТ»**

IX РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

18-19 мая 2011г, г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IX Российской научной Конференции с международным участием «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ», которая состоится 18-19 мая 2011г в г. Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России
- Лечение и реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике
- Роль медикаментозной терапии в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике

Правила оформления тезисов:

Тезисы принимаются Оргкомитетом до 15 марта 2011г.

Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см.. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке

В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки — учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: parnes@roshta.ru, либо по почте в конверте, обязательно на новой дискете 3,5 в формате Word и на бумаге в двух экземплярах, на втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес. Направлять по адресу: 121609, Москва, Осенняя ул., д. 2-24, Аронову Д.М.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2009 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета, старшему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу

Тел.: 8 (967) 084-31-51; E-mail: Kras-VB@yandex.ru

Заявки на выступления направлять по электронной почте aronovdm@mail.ru

Организационный взнос в размере 300 рублей оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru

Адрес оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Оргкомитет научной конференции.

Тел.: 8 (903) 752-21-86 (Бубнова М.Г.), 8 (916) 596-51-54 (Аронов Д.М.)

Адрес проведения конференции: г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16. Центральный Дом ученых РАН. Проезд: ст. м. Кропоткинская, далее пешком (600 м).

“Школа молодого кардиолога”



ИНТЕРНЕТ СЕССИЯ
ВСЕРОССИЙСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**“Виртуозы кардиологии и молодые учёные:
преемственность поколений российской медицины”**

**Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийская образовательная Интернет-программа для врачей**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в первой “Школе молодого кардиолога”, которая состоится 15 марта 2011 года в формате интернет-конференции.

Актуальность создания интернет-формата для “Школы молодого кардиолога”, реализуемой в рамках мероприятий Рабочей группы молодых кардиологов ВНОК, обусловлена географическими масштабами нашей страны и сложностью посещения научно-практических конференций молодыми врачами.

Цель “Школы молодого кардиолога”: обучение молодых специалистов (кардиологов, терапевтов и т. д.) актуальным проблемам в области кардиологии, терапии и других смежных специальностей с использованием современных Интернет-технологий с привлечением ведущих отечественных и зарубежных экспертов для содействия наиболее полному и всестороннему развитию отечественного здравоохранения, медицинской науки, образованию и профессиональному росту медицинских специалистов, ведущих научно-исследовательскую, преподавательскую и практическую работу.

В качестве лекторов Школы выступают эксперты ВНОК, международные эксперты из Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологов и др.

“Школа молодого кардиолога” будет проводиться в формате интернет-конференций 4 раза в год: в сентябре, декабре, марте и июне.

Время проведения “Школы молодого кардиолога”, а также программа Школы будет заранее размещаться в разделе Мероприятия на сайте www.internist.ru и на сайте www.scardio.ru.

Во время онлайн-трансляции “Школы молодого кардиолога” у зрителей будет возможность задать выступающим свои вопросы по бесплатному телефону прямого эфира: 8-800-250-85-34, в чате или по электронной почте vopros@internist.ru. Лектора Школы ответят на все вопросы, заданные участниками. Кроме того, возможно прямое включение из разных городов России при наличии специального оборудования.

Для полноценного участия в “Школе молодого кардиолога” зарегистрируйтесь на сайте www.internist.ru или по адресу internist@internist.ru. Благодаря регистрации, Вы сможете активно участвовать в дискуссиях в режиме прямого эфира, а также задавать вопросы **на страницах нашего Форума** <http://www.internist.ru/forum/> и получать на них ответы, в том числе и в прямом эфире во время Школы. Регистрация даёт Вам возможность получения Сертификата Участника Школы и быть в курсе других мероприятий, проводимых, как в России, так и за рубежом.

С уважением и наилучшими пожеланиями,

Президент Всероссийского научного общества кардиологов, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Оганов Р.Г.

ИНТЕРНЕТ-ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ. НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ВИРТУАЛЬНОГО ОБЩЕНИЯ

Драпкина О.М.

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Росздрава, Москва

В настоящее время фигура врача-интерниста, специалиста по внутренним болезням, приобретает в России все большее значение. Просторы нашей Родины необъятны, и проблема распространения среди врачей современного медицинского знания стоит особо остро.

Как донести новейшие достижения медицины до российского доктора, и как наладить общение ведущих специалистов с практикующими врачами?

Выездные лекции достаточно редки. Актуальные иностранные публикации распространяются на платной основе и в большинстве своем недоступны отечественным врачам. Учебники, особенно по кардиологии и внутренним болезням, достаточно быстро утрачивают актуальность.

Есть ли решение проблемы в принципе?

На помощь нам пришел Интернет с его уникальными возможностями интерактивного многостороннего общения. В сплаве традиций русской школы медицины и современных информационных технологий родилась идея организации ИНТЕРНЕТ-СЕССИЙ. Уникальность их состоит в том, что каждый пользователь Интернет может в интерактивном режиме прослушать лекции, одновременно получая видеосигнал и просматривая наглядные слайды, с возможностью задать вопросы или даже выйти в прямой эфир.

Работа Всероссийской Интернет-Сессии началась в 2001 году. Первые сессии проходили в городе Ярославле. Уже тогда было понятно, что эта форма общения врачей разных специальностей обречена на успех. Видные ученые России и стран СНГ после интересных мастер-классов отвечали на вопросы врачей нашей необъятной страны. В следующие года к участию присоединились врачи Ближнего и Дальнего зарубежья, а позже и коллеги из Германии, Австрии, Израиля, Канады и США. С каждым годом аудитория врачей и интересующихся образовательным проектом Интернет-Сессия становится всё больше. В числе наших постоянных слушателей коллективы из Омска, Хабаровска, Иркутска, Владивостока, Махачкалы, Самары, Курска, Смоленска, Архангельска и других городов России, а также наши коллеги из Украины, Белоруссии и Казахстана. Для многих слушателей Интернет-Сессия становится традиционным и ожидаемым событием. На данных семинарах врачи различных специальностей могут получить достоверную информацию по интересующим их вопросам вну-

тренних болезней, узнать новейшие факты науки и медицины, задать свои вопросы лекторам в режиме он-лайн. Аудиторию Интернет-Сессии составляют врачи различных специальностей более чем из 120 городов России и стран СНГ.

Лекторами Сессии являются ведущие специалисты России. Среди них президент ВНОК академик РАМН, профессор Оганов Р.Г., академик РАМН, профессор Ивашкин В.Т., академик РАМН, профессор Бокерия Л.А., профессор Кобалава Ж.Д., профессор Агеев Ф.Т., профессор Мареев В.Ю., профессор Гиляревский С.Р., профессор Гринштейн Ю.И., профессор Марцевич С.Ю., профессор Драпкина О.М., профессор Бунин Ю.А., профессор Маев И.В. Постоянными участниками Интернет-Сессии являются профессор Мамаев С.Н. (Махачкала), профессор Симаков А.А. (Самара), профессор Миллер О.Н. (Новосибирск).



Академик РАМН, профессор Владимир Трофимович Ивашкин, трансляция из телевизионной 3D студии VIDOX в г. Москве.

Возможности профессионального интернет-общения вышли за географические границы России. Ведущие европейские эксперты принимают участие в работе интернет-проекта. Так, 19 октября 2010 г. на сайте www.internist.ru проводилась прямая телевизионная трансляция научно-медицинского симпозиума «Новая Эра в Лечении Атеросклероза» из студий в гг. Амстердам (Нидерланды) и Москве. За телемостом наблюдали тысячи врачей России, стран СНГ, Восточной Европы и Израиля. Трансляция сопровождалась интерактивной дискуссией зрителей и участников с использованием синхронного перевода.

В качестве российских экспертов из московских студий выступили: председатель Национального Общества Атеросклероза член-корреспондент РАМН Кухарчук В.В., председатель Межведомственного Научного Совета по терапии РАМН, академик РАМН, профессор Ивашкин В.Т.; профессор Сусеков А.В.; Исполнительный Директор НОА доктор медицинских наук Сергиенко И.В., профессор Коновалов Г.А. Лекцию мастер-класса “Атеросклероз: вчера, сегодня, завтра” прочитал знаменитый мировой эксперт в области атеросклероза и липидснижающей терапии профессор Медицинского Академического Центра Университета г. Амстердам Джон Кастелайн. (John Kastelein Chairman, dept. Vascular Medicine Academic Medical Center / University of Amsterdam).

Сайт www.internist.ru провел интерактивную трансляцию из студий в Амстердаме и Москве. Была обеспечена возможность он-лайн участия в дискуссии и просмотра лекций. Любой желающий может увидеть запись мероприятия на странице <http://www.internist.ru/sessions/video/2010-10-19/>

Поступило более 80 вопросов на русском и английском языках от медицинских специалистов.



Проф. Д. Кастеллайн, Проф. О. Драпкина, трансляция из г. Амстердам

Мероприятие собрало организованные группы интернистов и индивидуальные подключения из 60 городов России, Украины, Белоруссии, Узбекистана,

Казахстана, Восточной Европы и Израиля. По оценкам наблюдателей количество зрителей превысило 3 000 человек.

Профессор Д. Кастелайн рассказал интернистам о чрезвычайной актуальности проблемы атеросклероза, необходимости липидснижающей терапии и о новых лекарственных препаратах. Особо говорилось о роли липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в развитии сердечно-сосудистых катастроф. Несмотря на успехи липидснижающей терапии, от 30% до 60% европейских пациентов не достигают целевых значений ЛПНП. Было показано, что комбинированная терапия, содержащая ингибитор кишечной абсорбции холестерина может более эффективно влиять на снижение ЛПНП, чем монотерапия одним из препаратов группы статинов. Кроме того, по результатам исследований, проведенных научной группой профессора Д. Кастелайн доказано, что данный метод способен снижать холестерин, содержащийся в хиломикронах и уменьшать атерогенность ремнантных частиц, приводить к улучшению постпрандиальной эндотелиальной дисфункции, уменьшать поступление жиров в печень, тем самым улучшая течение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Немаловажно, что комбинация обладает высокой безопасностью. Кроме того, использование никотиновой кислоты привлекательно у больных сочетанной дислипидемией в связи с тем, что никотиновая кислота снижает ЛПНП, триглицериды и повышает липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Однако в связи с побочным эффектом в виде покраснения кожи лица, так называемых приливов, применение никотиновой кислоты ограничено. Вот почему действие нового препарата (комбинация никотиновой кислоты медленного высвобождения (extended release) и антагониста специфических рецепторов DP1 к простогландам в сосудах кожи) активно обсуждалось в ходе дискуссии. Представленное профессором Д. Кастелайн рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование показало, что эта комбинация вызывает меньшее число случаев средних и выраженных приливов по сравнению с монотерапией никотиновой кислотой. Липидснижающая эффективность нового препарата высока и укладывается в правило “20”, примерно на 20% повышается уровень ЛПВП, на 20% снижается уровень ЛПНП и триглицеридов и даже превосходит в абсолютных значениях монотерапию никотиновой кислотой. На фоне применения препарата улучшаются и другие важные показатели липидного обмена: повышается концентрация ApoA1 на 11,2%, снижается Apo B на 16,4%, снижается Lp (a) на 17,6%, что актуально для больных с сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

На сайте www.internist.ru размещена полная версия видеозаписи прошедшего мероприятия, которую можно посмотреть.

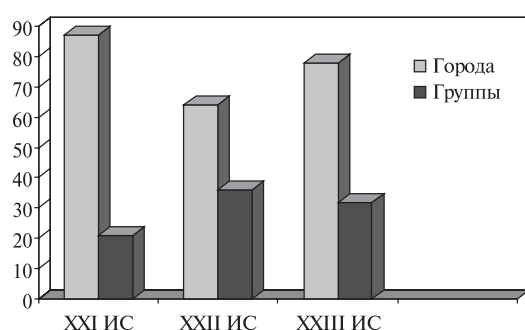
Огромной популярностью пользуется интернет-проект профессора Гиляревского С.Р. "Новости доказательной кардиологии". Каждую среду в 19 часов по московскому времени в прямом эфире проходят передачи в виде научных дискуссий, автором которых выступает профессор Гиляревский С.Р. У любого желающего есть возможность задать вопросы и услышать мнение эксперта.

Традиционно во время работы Интернет-Сессии проводится интернет-дискуссия в режиме прямого эфира с городами-участниками Сессии, обсуждаются наиболее актуальные вопросы внутренней медицины, разборы трудных клинических случаев.

Интернет-Сессии проходят 4 раза в год: в марте, мае, сентябре и декабре. Так, в 2010 году ИНТЕРНЕТ-СЕССИИ состоялись: **2 марта, 11 мая, 7 сентября, 7 декабря**.

Количество участников варьировалось от **4 500** до **11 900** из России, СНГ и дальнего зарубежья.

В ходе трансляции зарегистрировано от 22 до 37 групповых включений в России и СНГ; Порты группового приема мероприятия специально не организовывались. Зарегистрированы индивидуальные подключения из **78** городов.



Выступление с одновременной демонстрацией презентации в условиях виртуальной (3-D) студии VIDOX. Трансляция на сайте www.internist.ru

Расскажем подробнее об очередной XXIV ИНТЕРНЕТ-СЕССИИ, которая состоялась 7 декабря 2010.

Как обычно, любой желающий смог присоединиться к дискуссии на сайте www.internist.ru. Число участников превысило 8 тысяч человек!

По традиции сессию открыл научный руководитель Интернет-Сессии академик РАМН Ивашкин В.Т. В этот раз, лекция академика РАМН Ивашкина В.Т. была посвящена разбору клинических наблюдений пациентов с сепсисом. Лекцию мастер-класса прочитал также профессор Бойцов С.А., осветив в своём выступлении вопросы диагностики ранних, субклинических стадий атеросклероза, прогнозирования риска пациентов с заболеваниями сердечно-

Интернет для Интерниста

internist.ru
интернист.рф

Крупнейшая система интернет образования врачей России

ИНТЕРНЕТ СЕССИЯ®

Всероссийская образовательная интернет-программа для врачей

ВИДЕО ЛЕКЦИИ ЗВЕЗД ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

- Более 10 часов непрерывного интернет-вещания
- Бесплатный и простой доступ к трансляции
- Более 130 городов-участников в России и странах СНГ
- Свыше 10 тысяч подключений
- Сотни вопросов лекторам от зрителей
- Сертификаты участникам

Задай вопрос в прямом эфире

ИНТЕРНЕТ СЕССИЯ
Академический образовательный портал для врачей

Зарегистрируйтесь на сайте www.internist.ru или заполните форму и вышлите по адресу:
e-mail: internist@internist.ru,
факс: 8(495) 221-50-17
109029, г. Москва,
Нижегородская ул., д. 7, стр. 4, офис 255.

e-mail: _____

Ф.И.О.: _____

Город: _____

Организация: _____

Должность: _____

Специальность: _____

сосудистой системы, недостатки и преимущества различных систем стратификации риска.



Академик РАМН, профессор Владимир Трофимович Ивашкин.

В кардиологической секции прозвучали доклады наших постоянных участников. Выступление постоянного лектора Интернет-Сессии, д.м.н. Сусекова А.В. было посвящено некоторым вопросам профилактики и лечения атеросклероза, в частности, эффективному достижению целевых уровней холестерина. В выступлении профессора Драпкиной О.М. обсуждались особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени. Лекция профессора Миллер О.Н. была посвящена особенностям лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.



Профессор Сергей Анатольевич Бойцов.



Профессор Оксана Михайловна Драпкина и Профессор Ольга Николаевна Миллер.

Один из самых интересных докладов XXIV Интернет-Сессии, посвященный особенностям ведения пациентов с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, прочитал профессор Овчинников А.Ю.

Следующая секция, посвященная вопросам гастроэнтерологии и гепатологии, оказалась не менее интересной и насыщенной. Профессор Рейзис А.Р. прочитала лекцию о лекарственных поражениях печени и возможностях их лечения. Выступление к.м.н. Полуэктовой Е.А. было посвящено диагностике и лечению функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ещё один постоянный лектор Интернет-Сессии, доцент Лапина Т.Л., прочитала две лекции. В одной из них освещались вопросы долговременной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вторая лекция была посвящена компонентам защитного барьера слизистой оболочки желудка, в частности, обсуждалась роль оксида азота в формировании и поддержании защитного слоя.

Теме молекулярных и клеточных механизмов цитопротекции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны посвятил своё выступление и член.корр РАМН, профессор Кононов А.В. О новых подходах к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни прочитал лекцию к.м.н. Кучерявый Ю.А.



К.м.н. Елена Александровна Полуэктова и доцент Татьяна Львовна Лапина.

В секции “эндокринология” прозвучали выступления, посвященные наиболее актуальным проблемам — нарушению функции щитовидной железы и метаболическому синдрому. Лекция профессора Фадеева В.В. о тактике ведения пациентов с нарушением тиреоидного статуса сопровождалась значительным количеством вопросов, поступивших от наших зрителей, и интересной дискуссией.



Профессор Валентин Викторович Фадеев.

В заключительной части сессии прозвучали лекции к.м.н. Соловьёва А.М. о новых возможностях терапии артропатического псориаза и профессора Ардашева В.Н. об особенностях течения септического эндокардита.



Профессор Вячеслав Николаевич Ардашев.

Мы рады сообщить, что лекции Интернет-Сессии теперь доступны для просмотра в любое удобное время. На сайте www.internist.ru можно найти видео-

архив выступлений, фотографии наших лекторов, а также всю необходимую информацию о подключении к Интернет-Сессии, новости и расписание ближайших мероприятий.

Приглашаем всех желающих принять участие в следующей Юбилейной XXV Всероссийской образовательной Интернет-Сессии, которая состоится 1 марта 2011 года.

Интернет-коммуникации — это в первую очередь общение молодежи.

Стартует Новый проект под руководством президента ВНОК академика РАМН Оганова Р.Г. “Школа молодого кардиолога”. Нелегко молодому врачу найти средства на посещение крупных конгрессов в Москве или за рубежом. Школы молодого кардиолога призваны объединить активную, думающую молодую медицинскую общественность и дать возможность талантливым кардиологам выступить перед всей страной с результатами своих научных работ. Трансляция первой школы пройдет 15 марта. Программа и условия подключения находятся на сайте www.internist.ru.

ЖДЕМ ВАС!

Поступила 27/01 — 2011

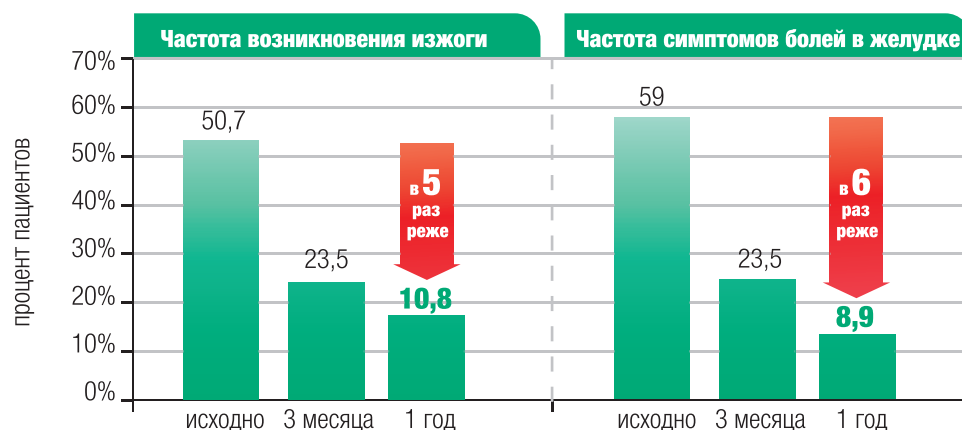


ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин[®] Кардио) 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	При длительной терапии: на 72% достоверно снижает количество жалоб на изжогу, на 81% уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения ¹
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск ulcerогенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть в 40 раз больше ² Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы ³
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска ⁴



АСПИРИН[®] КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК¹



1. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiologie 2003, 92: 501-21. 2. Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. 3. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. 4. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.

