



**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 —  
**Федулаев Ю.Н.**

Члены редколлегии:

**Белов Ю.В.**

**Белоусов Ю.Б.**

**Бритов А.Н.**

**Гуревич М.А.**

**Джанашия П.Х.**

**Задионченко В.С.**

**Оганов Р.Г.**

**Орлов В.А.**

**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)

Ревитшвили 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. Ruthishaur (Женева, Швейцария)

Тихомир Даскалов (София, Болгария)

Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

# Научно-практический медицинский журнал

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Russian Journal of Cardiology**

**№ 5 (79)**

**2009**

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

Заместитель главного редактора — **Гордеев Иван Геннадиевич**

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,  
тел. 8-926-534-59-12, эл. почта: cardio-15@yandex.ru

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, глав-  
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-7284;  
e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией  
(редакция — апрель 2008 г.).

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

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте  
Научной Электронной Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://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

### ПЕРЕДОВАЯ ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

- 4 *Остроумов Е. Н.*  
Где нужна ядерная кардиология?

### A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 4 *Ostroumov E. N.*  
Where need nuclear cardiology ?

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 10 *Шогенов З.С., Ахмедилова К.А., Кекенадзе Н.Н., Агиров М.М., Пронина О.А., Пинегин Б.В., Элбейк Т., Метелица Л.С., Сучков С.В., Джанашия П.Х.*  
Аутоиммунный миокардит: субпопуляционная архитектура периферической крови у больных в зависимости от особенностей клинического течения
- 16 *Люсов В.А., Машукова Ю.М., Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Ошнокова А.А.*  
Характер нарушений почечной функции у молодых мужчин призывного возраста, больных артериальной гипертензией, с нарушением обмена мочевой кислоты
- 25 *Астахова З.Т., Айдарова В. А., Еналдиева Р.В., Канукова Ф.У.*  
Изменения внутрисердечной и центральной гемодинамики у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией
- 30 *Чукаева И.И., Орлова Н.В., Евдокимов Ф.А., Аleshкин В.А., Солошенкова О.О., Новикова Л.И., Речнова Н.П.*  
Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции

### ORIGINAL ARTICLES

- 10 *Shogenov Z.S., Akhmedilova K.A., Kekenadze N.N., Agirov M.M., Pronina O.A., Pinegin B.V., Elbeik T., Metelitsa L.S., Suchkov S.B., Dzhnanashiya P.Kh.*  
Autoimmune myocarditis: peripheral blood architectonics and clinical course features
- 16 *Lusov V.A., Mashukova Yu.M., Evsikov E.M., Teplova N.V., Oshnokova A.A.*  
Renal dysfunction in young men of draft military age, suffering from arterial hypertension and uric metabolism disturbances
- 25 *Astakhova Z.T., Aydarova V.A., Enaldieva R.V., Kanukova F.U.*  
Intracardiac and central hemodynamic changes in elderly patients with isolated systolic arterial hypertension
- 30 *Chukaeva I.I., Orlova N.V., Evdokimov F.A., Aleshkin V.A., Soloshenkova O.O., Novikova L.I., Rechnova N.P.*  
Inflammation role and anti-inflammatory strategies in acute cardiovascular pathology

### РЕАБИЛИТАЦИЯ

- 35 *Амиантц В.Ю., Одзаров М.О.*  
Физические тренировки в реабилитации больных с постинфарктным кардиосклерозом с учетом функционального состояния левых отделов сердца

### REHABILITATION

- 35 *Amiyantz V.Yu., Odzhrov M.O.*  
Left heart function and physical training in rehabilitation of the patients with post-infarction cardiosclerosis

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 42 *Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кумова Т.А., Гамolina О.В., Скорякина И.А., Фадеева Т.С.*  
Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях

### RESEARCH METHODS

- 42 *Medvedev I.N., Savchenko A.P., Zavalishina S.Yu., Krasnova E.G., Kumova T.A., Gamolina O.V., Skoryakina I.A., Fadeeva T.S.*  
Methodology of blood rheology assessment in various clinical situations

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 46 *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.*  
Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 46 *Khebodarov F.E., Mikhin V.P.*  
Cytoprotector role in the management of arterial hypertension treated with enalapril

|                                    |                                                                                                                                                                                 |                                 |                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51                                 | Шманова Н.Ю., Сивякова О.Н.<br>Эффективность пропafenона и амиодарона у кардиологических больных с желудочковой экстрасистолой                                                  | 51                              | Shmanova N.Yu., Sivyakova O.N.<br>Propafenone and amiodarone effectiveness in cardiac patients with ventricular extrasystolia                            |
| 54                                 | Дмитриева Н.А.<br>Бета-адреноблокаторы в современном лечении артериальной гипертензии. Исследование эффективности и переносимости препаратов бисопролола                        | 54                              | Dmitrieva N.A.<br>Beta-adrenoblockers in the modern management of arterial hypertension. Bisoprolol effectiveness and tolerability                       |
| 59                                 | Сунь Жунь Хуань, Волов Н.А., Соболева В.Н., Отарова С.М., Люсов В.А.<br>Оценка влияния оксикардина на гемостаз и реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией | 59                              | Sun Zhun Khuan, Volov N.A., Soboleva V.N., Otarova S.M., Lusov V.A.<br>Oxycardin effects on hemostasis and blood rheology in patients with stable angina |
| 62                                 | Карташова Е.А.<br>Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни сердца                                                   | 62                              | Kartashova E.A.<br>Comparing molecular effects of various cytoprotectors in complex therapy of coronary heart disease                                    |
| <b>ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ</b> |                                                                                                                                                                                 | <b>DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY</b> |                                                                                                                                                          |
| 68                                 | Смирнова Е.А.<br>Артериальная гипертензия в Рязанской области                                                                                                                   | 68                              | Smirnova E.A.<br>Arterial hypertension in Ryazan Region                                                                                                  |
| <b>ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ</b> |                                                                                                                                                                                 | <b>HEALTHCARE ORGANISATION</b>  |                                                                                                                                                          |
| 74                                 | Лукашев А.М.<br>Совершенствование управления стационарными ЛПУ как один из механизмов влияния на состояние здоровья населения                                                   | 74                              | Lukashev A.M.<br>More effective in-hospital management as one of the mechanisms of public health improvement                                             |
| <b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>           |                                                                                                                                                                                 | <b>LITERATURE REVIEWS</b>       |                                                                                                                                                          |
| 79                                 | Яковенко Е.И.<br>ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка                                                                                                                   | 79                              | Yakovenko E.I.<br>ECG diagnostics of left ventricular hypertrophy                                                                                        |
| 84                                 | Молчанов С. Н., Гаева Д.Б.<br>Аффективные расстройства и качество жизни пациентов, страдающих артериальной гипертензией осложненной диастолической сердечной недостаточностью   | 84                              | Molchanov S.N., Gaeva D.B.<br>Affective disorders and quality of life in patients with arterial hypertension and diastolic heart failure                 |
| 91                                 | Тодоров С.С.<br>Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы                                                                                                         | 91                              | Todorov S.S.<br>Smooth myocytes and cardiovascular disease                                                                                               |
| <b>ЛЕКЦИИ</b>                      |                                                                                                                                                                                 | <b>LECTURES</b>                 |                                                                                                                                                          |
| 95                                 | Гуревич М. А.<br>Современные аспекты фармакотерапии фибрилляции предсердий                                                                                                      | 95                              | Gurevich M.A.<br>Current aspects of atrial fibrillation pharmacotherapy                                                                                  |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ</b>                  |                                                                                                                                                                                 | <b>INFORMATION</b>              |                                                                                                                                                          |
| 102                                | Всероссийский научно-образовательный форум "Профилактическая кардиология-2010"                                                                                                  | 102                             | All-Russian Scientific and Educational Forum "Preventive Cardiology 2010"                                                                                |

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: nauka@rinet.ru

## ПЕРЕДОВАЯ ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

## ГДЕ НУЖНА ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ?

*Остроумов Е. Н.*

НИИ Трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий, Москва

Возникновение и развитие радионуклидных методов исследования сердечно-сосудистой системы связано, прежде всего, со значительным улучшением неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца. Уже около полувека применение этих методов прогрессивно растет во всем мире. Сегодня количество ежегодно выполняемых процедур ядерной медицины в США — мировом лидере в кардиологии — превышает 16 миллионов в год [1]. Более половины из них — перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ). То есть кардиологические процедуры остаются главной областью применения методов ядерной медицины.

В США ПСМ используют уже на первых этапах диагностики и прогноза наряду с ЭКГ. В Европе и, особенно, в Англии, ПСМ используют на более поздних этапах, и распространенность таких исследований значительно ниже [2,3]. Популярность метода в США связана с его точностью и экономической эффективностью, несмотря на относительно высокую стоимость исследования.

Так, Shaw L.J. et al. рассмотрели принципы, которые должны были соответствовать следующим правилам:

1. способность исключить заболевание с высокой чувствительностью и точностью, чтобы избежать повторного тестирования из-за первичного использования менее чувствительного теста;
2. благодаря высокой чувствительности, сведение к минимуму ложноотрицательных тестов, что избавляет больных от затрат на лечение и осложнений;
3. высокая специфичность уменьшает число ложноположительных тестов, делает такой метод целесообразным;
4. наличие прогностической информации позволяет избегать необходимости дополнительного тестирования и сосредоточить внимание на высокой цене интервенционной процедуры у больных с выраженной патологией для наибольшего клинического результата [4].

L.J. Shaw et al. оценили экономическую эффективность лечения 11372 больных стабильной стенокардией, которым была показана стресс — сцинтиграфия миокарда или коронарография. Суммируя результаты 3-летнего наблюдения, авторы сравнили две стратегии: 1) назначение коронароангиогра-

фии без предшествующей сцинтиграфии (агрессивная методика) и 2) проведение исходной сцинтиграфии миокарда в нагрузке и — по результатам последней — назначение селективной коронарографии больным со сцинтиграммами высокого риска (консервативная методика). При агрессивной методике цена обследования в среднем оказалась значительно выше (от \$2,878 до \$4,579), чем при стратегии консервативной (от \$2,387 до \$3,010,  $p < 0.0001$ ). При этом смертность от ИМ в обеих группах была идентичной ( $p < 0.20$ ).

Nachamovitch et al. наблюдали 1270 больных, не переносивших ИМ и не подвергавшихся реваскуляризации [5]. Толерантность к физической нагрузке у этих больных была снижена соответственно поражению коронарных артерий. Всем больным ПСМ проводили в нагрузке либо при введении аденозина, наблюдение продолжали  $2.2 \pm 1.2$  лет, у 60 пациентов отмечены сердечные осложнения (5.9%, 2.6%/в год). Нормальные результаты ПСМ соответствовали низкому риску осложнений и смертности (0.6% и 1.3% в год, соответственно). При увеличении распространенности и глубины дефектов перфузии риск осложнений и смертности при терапевтическом лечении повышался значительно ( $p < 0.05$ ). Оценка по регрессионной модели Кокса показала, что использование результатов ПСМ приводит к возрастающему прогностическому значению этих данных ( $\chi^2$  повышается от 48 до 87,  $p < 0.0001$ ). В сравнении с исходной толерантностью к физической нагрузке, исходная ПСМ показала себя как более экономичная стратегия. В сравнении со стратегией непосредственной катетеризации у больных с высокой вероятностью поражения коронарных артерий, использование исходно перфузионной сцинтиграфии также было экономичнее.

Shaw L.J. et al. сравнили прогностическую и экономическую эффективность стресс-Эхо ( $n = 4884$ ) и перфузионной сцинтиграфии ( $n = 4637$ ) у больных стабильной стенокардией промежуточного риска [6]. Степень ишемии оценивали по числу дисфункциональных сегментов миокарда, выявленных при стресс-эхокардиографии и по глубине и распространенности нарушений перфузии при ПСМ. Они пришли к выводу, что стратегия экономической эффективности при подозрении на ИБС

оправдывает использование стресс-эхо у больных с низким риском поражения коронарного русла, тогда как больным с высоким риском предпочтительнее выполнять перфузионную сцинтиграфию миокарда.

Авторы отметили, что использование ПСМ в отборе пациентов с высоким риском кардиальных осложнений, при выборе тактики ведения больных с поражением периферического (некоронарного) сосудистого русла, сопровождается улучшением качества жизни и ее продолжительности в целом по группе этих больных. Оказалось, что исходное тестирование, включающее перфузионную сцинтиграфию, в среднем добавляет от одного до двух лет жизни. В отдельном сравнительном исследовании они показали, что в группе больных, которым выполняли ПСМ, продолжительность жизни на 0.5 года больше, чем у тех, кому выполняли стресс-Эхо [7].

Lee D.S. et al. представили обзор литературы, посвященной стратегиям диагностики ИБС [8]. Они сравнили три стратегии диагностики ИБС по их экономической эффективности с учетом ложноотрицательных результатов:

- 1 — перфузионную сцинтиграфию миокарда в нагрузке (или тесты с дипиридамолом /аденозином) с последующей коронарной ангиографией (КАГ),
- 2 — стресс-Эхо с последующей КАГ и
- 3 — стресс-Эхо с добутамином с последующей КАГ.

Методика, при которой проводилась перфузионная сцинтиграфия с последующей КАГ оказалась наиболее эффективной, в то время как наименее эффективной оказалось применение стресс-эхокардиографии с добутамином перед КАГ. Интересно, что при проведении перед коронароангиографией стресс-эхо с добутамином ложноотрицательные результаты наблюдали в 9%, при стресс-эхо с физической нагрузкой — в 18%, тогда как предшествующая перфузионная сцинтиграфия приводила к снижению ошибок до 0%.

Poornima et al. изучали прогностическую информацию нагрузочных тестов. Они исследовали 1 461 больного с болевым синдромом в грудной клетке [9]. У больных с результатами теста тредмиле, соответствующими низкому риску по индексу Duke, ПСМ не имела преимуществ. У пациентов же с низким риском осложнений в соответствии с индексом Duke, но высоким риском осложнений по клиническим данным, ежегодная смертность превышала 1%, и здесь ПСМ обладала независимым прогностическим значением.

Авторы отметили, что клиницисты-консультанты часто поставлены в тупик в отношении больных, у которых исследование электрокардиограммы при

физической нагрузке дает положительные результаты, а результаты ПСМ нормальные. Что делать, когда результаты тестов не совпадают? Посылать ли больного на коронарографию? Или сообщить пациенту, что оснований для тревоги нет?

В этой часто встречающейся ситуации нормальные перфузионные сцинтиграммы в прогнозе осложнений превосходят результаты оценки риска по Duke. В другом многоцентровом исследовании наблюдали 4649 больных с промежуточным риском по результатам нагрузочных тестов на тредмиле (индекс Duke от -10 до 4). Перфузионные сцинтиграммы у этих больных, напротив, оставались нормальными, а выживаемость составила 99.8% в течение первого года, 99% — в течение 5 лет, и 98.5% — в течение 7 лет [10]. Неосложненные инфаркты миокарда и необходимость в реваскуляризации также были редкими. Поэтому авторы считают, что больные с нормальными перфузионными сцинтиграммами и промежуточным риском осложнений по результатам тредмил-теста, не нуждаются в катетеризации, и таких больных можно вести терапевтически, поскольку риски осложнений не велики.

Оценивая возможности ПСМ при ИБС, нельзя не сказать об остром коронарном синдроме. Radensky P.W. et al. сравнили два варианта тактики у пациентов, поступивших с типичным синдромом болей в грудной клетке и нормальными или неинформативными электрокардиограммами [11]. Первый вариант включал ПСМ в покое — решение госпитализировать или выписать пациента из отделения неотложной кардиологии принималось на основании полученных изображений перфузии. Пациентов с нормальными сцинтиграммами выписывали, с патологическими — госпитализировали.

При втором варианте решение о госпитализации больного основывалось на комбинации клинических данных и результатах электрокардиографии. Пациентов, имеющих более 3-х факторов риска или патологическую электрокардиограмму, госпитализировали, других — выписывали. Сердечно-сосудистые события (сердечная смерть, неосложненный инфаркт миокарда или необходимость срочной реваскуляризации) оценивали проспективно. Цену лечения и наблюдения рассчитывали на 102 больных, которым была выполнена перфузионная сцинтиграфия и, дополнительно, 107 пациентам, которым могла быть выполнена перфузионная сцинтиграфия. В среднем цена оказалась выше у госпитализированных пациентов (\$21,375 ± \$2,733) нежели у больных, которых выписали после сцинтиграфии (\$715 ± 71). Средняя цена на пациента при первом варианте тактики (ПСМ) и втором (без ПСМ) составила \$5,019 против \$6,051 соответственно.

Авторы сделали вывод, что стратегия использования сцинтиграфии миокарда в отделении неот-

ложной кардиологии у больных с типичной стенокардией и нормальными или неинформативными электрокардиограммами, является клинически оправданной и экономически более эффективной.

Heller G.V. et al. изучили результаты 357 больных с клиникой ишемии миокарда и неинформативной ЭКГ, которым была выполнена перфузионная сцинтиграфия в пределах 6 часов после возникновения симптомов [12]. Наблюдали всех больных в период госпитализации и 30 дней после выписки: 204 сцинтиграммы (57%) оказались нормальными, и 153 были патологическими (43%). Из 20 больных (6%) с острым инфарктом миокарда у 18 сцинтиграммы были патологическими (чувствительность 90%), у 2 — нормальными (негативное прогностическое значение 99%). Множественный регрессионный анализ показал, что патологические сцинтиграммы оказались наилучшим предиктором инфаркта миокарда. Использование нормальных сцинтиграмм, как критерия отказа от госпитализации, привело к 57% снижению госпитализации в этой группе, что позволило сэкономить в среднем \$4258 на пациента.

J. E. Udelson et al., рассматривая результаты многоцентровых исследований, отметили, что 2475 рандомизированных в исследовании ERASE пациентов, госпитализированных с симптомами ОКС, показали, что применение сцинтиграфии привело к значительному (20%) снижению риска необязательной госпитализации больных без ОКС ( $n = 2127$ , OR — 0.68,  $p < 0.001$ ) [13].

В исследовании FRISC-II успех, напротив, сопутствовал инвазивной стратегии. Однако в группе исходной консервативной стратегии больных направляли на ангиографию только при наличии строго положительного результата стресс — теста с критериями значительно более строгими, чем те, которые обычно используют для отбора на КАГ в США. Поэтому консервативная группа FRISC-II была “обогащена” пациентами высокого риска, которым была необходима реваскуляризация миокарда. Мета-анализ результатов UA/NSTEMI не выявил преимуществ стратегии ранней реваскуляризации [14]. Эти данные подтверждают, что консервативная стратегия, в которой риск стабильных пациентов оценивают посредством стресс — сцинтиграфии, дает аналогичные результаты при меньшем количестве инвазивных процедур.

J. E. Udelson et al. считают, что такая концепция важна для практики, даже когда тропонин подтверждает ОКС.

Asampa W. et al. сравнили прогностическое значение стресс-эхо и перфузионной сцинтиграфии у 146 больных, перенесших инфаркт миокарда перед выпиской из стационара [15]. Все пациенты получили лечение с помощью тромболитика. 15

больных, которым впоследствии была выполнена реваскуляризация миокарда в пределах 90 дней после исследования, были исключены из наблюдения. Полностью  $44 \pm 19$  месяцев наблюдали 98% пациентов.

Ишемию миокарда выявили у 55 (58%) больных при проведении перфузионной сцинтиграфии и у 63 (67%) — при стресс-эхо. Согласованность результатов перфузионной сцинтиграфии и стресс-эхо в диагностике ишемии отметили у 68 (72%) из 94 больных ( $K = 0.41$ ). При дальнейшем наблюдении в 20 случаях наблюдали осложнения (9 смертей и 11 инфарктов миокарда). Перфузионная сцинтиграфия строго прогнозировала эти нарушения (коэффициент риска = 4.8; 95% доверительный интервал — 1.4–16.3;  $p < 0.01$ ). Напротив, ишемия, выявленная при стресс-эхо, не предсказывала эти осложнения, и только двухфазная модель была связана с плохим прогнозом ( $p < 0.05$ ).

Наконец, при многофакторном регрессионном анализе по Коксу, именно ишемия по результатам перфузионной сцинтиграфии, а не двухфазная модель по стресс-эхо, оказалась значимым независимым предиктором будущих осложнений ( $p < 0.01$ ). Авторы делают вывод о том, что после неосложненного инфаркта миокарда присутствие, размеры и глубина ишемии, оцененная по результатам сцинтиграфии миокарда, прямо связаны с высоким риском грядущих сердечно-сосудистых событий, в то время как ишемия, выявленная при стресс-эхокардиографии, не позволяет прогнозировать у этих больных осложнения.

В большом обзоре, включающем 21 диагностическое и 46 прогностических исследований, которые включали различные методы ПСМ, оценивали их качество и точность [16]. Показано, что в развитых странах количество исследований с перфузионной сцинтиграфией возрастало ежегодно (табл.).

Исследования перфузионной сцинтиграфии миокарда неоднородно распределены между госпиталями Объединенного Королевства. В них ПСМ выполняют в отделениях ядерной медицины без непосредственного участия кардиолога, приславшего больного на исследование. Увеличение числа исследований ПСМ происходит в крупных центрах. Время ожидания в таких центрах меньше (17 недель), чем в небольших клиниках (27 недель). В среднем время ожидания составляет 20 недель. Всего в Англии функционируют более 250 отделов ядерной медицины, в которых работает более 500 гамма-камер. Более 80% этих устройств предназначено для выполнения перфузионной томосцинтиграфии. В большом обзоре из университета шотландского города Абердин отмечено, что ПСМ дает независимую информацию, дополняющую другие тесты, для того, чтобы идентифицировать

Таблица

**Количество исследований с перфузионной сцинтиграфией миокарда в 1998 и 2001 гг.  
проведенных в странах Европы и США**

| Страна   | Перфузионная сцинтиграфия миокарда |           | Рост в % | На 1000 человек в год в 2001 г. |
|----------|------------------------------------|-----------|----------|---------------------------------|
|          | 1998 год                           | 2001 год  |          |                                 |
| Англия   | 26,802                             | 45,797    | 26.7     | 0.8                             |
| Германия | 156,675                            | 244,989   | 16.9     | 3.0                             |
| Италия   | 114,287                            | 171,164   | 15.8     | 3.0                             |
| Франция  | 141,820                            | 166,581   | 5.1      | 2.8                             |
| Испания  | 40,556                             | 74,161    | 18.6     | 1.9                             |
| Европа   | 480,140                            | 702,692   | 14.2     | 2.4                             |
| США      | 4,088,454                          | 5,588,733 | 11.0     | 20.3                            |

больных ИБС, которым коронарография не показана. Наиболее эффективной как экономически, так и с точки зрения увеличения продолжительности жизни, признана стратегия последовательного выполнения электрокардиографии с нагрузкой, затем (при необходимости) стресс – ПСМ и, в зависимости от результатов, коронарография.

Rahman S L, et al. отметили, что в документах национального департамента здравоохранения (NSF), касающихся коронарной болезни сердца, которые определили ведущую роль отделений неотложной кардиологии в оценке больных с недавно возникшей стенокардией, почти нет упоминаний о перфузионной сцинтиграфии миокарда [17]. Короангиография в таких клиниках обычно предлагается в соответствии с результатами ЭКГ или стресс-ЭКГ, несмотря на методические указания Британского Кардиологического Общества.

Опыт клиники скорой помощи в Southampton между 1998 и 2000 годами иллюстрирует подобный подход и проблему, которая, вероятно, типична. В этой клинике наблюдали 1522 больных с недавно возникшей болью в грудной клетке: 921 мужчину и 601 женщину. Вслед за стресс – ЭКГ лишь 3% мужчин и 9% женщин были исследованы с помощью ПСМ. В целом, по всей группе, женщинам реже выполняли коронарографию, чем мужчинам (женщинам – в 26% случаев, мужчинам – в 36%), но среди тех, кому выполняли КАГ, было много пациенток с ангиографически интактными коронарными артериями (у женщин – 56%, у мужчин – 16%). То есть, стресс-ЭКГ – ненадежный путь отбора женщин на коронарографию.

Авторы считают, что данные клиники Southampton показывают, что ПСМ не используется в рутинной практике многих госпиталей Соединенного Королевства, где наблюдаются больные с синдромом острых болей в грудной клетке. Установка на прямую катетеризацию и недостатки финансирования приводят к неприемлемо большому времени ожидания во многих центрах Великобритании. Поскольку стоимость диагностики и лечения ишемической болезни сердца

в Соединенном Королевстве постоянно увеличивается, авторы надеются, что аргументы в пользу экономической эффективности перфузионной сцинтиграфии станут более убедительными и приведут к дальнейшему расширению этих методов в Англии.

Обзор доказательств экономической эффективности использования ПСМ при остром коронарном синдроме опубликован недавно Американским Обществом Ядерной Кардиологии (Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging. American Society of Nuclear Cardiology. Available from: URL: Accessed October 10, 2006.). В этом обзоре показано, что 68% решений о проведении (или отказе от проведения) коронарографии, принятых врачами, были основаны на результатах именно перфузионной сцинтиграфии. Поэтому в методических указаниях АСС/АНА/ASNC предложено использование ПСМ [18]. Соответственно этим рекомендациям, оценке риска методами сцинтиграфии у больных с острым коронарным синдромом с неинформативной ЭКГ и нормальным исходным уровнем маркеров сыворотки крови присвоен класс I показаний с уровнем доказанности A. В методических указаниях АСС/АНА, посвященных радиоизотопным методам диагностики, показания класса I также предназначены для использования радионуклидных изображений в отделениях неотложной кардиологии при обследовании больных с острым коронарным синдромом. Это требование связано с теми ситуациями, когда ЭКГ и биомаркеры остаются отрицательными [19].

Поскольку методы ядерной кардиологии позволяют получить важную диагностическую и прогностическую информацию, существует необходимость в получении базовых знаний специалистами-кардиологами для оптимальной помощи кардиологическим больным. Программа специализации по ядерной кардиологии в США разделена на три уровня:

- Базовые знания (уровень 1 – 2 месяца): обучение радионуклидным методам для работы с кардиологическими больными.
- Специализированный (уровень 2 – от 4 до 6 месяцев): способствует тренировке экспертов в спе-

циальной области знаний — ядерной кардиологии.

- Продвинутой (уровень 3 — 1 год): специальное обучение с целью академической работы или руководства лабораторией ядерной медицины [20].

В Латинской Америке заболевания сердца являются основной причиной смерти в таких странах как Аргентина, Уругвай, Чили, Бразилия, Колумбия и Коста Рика [21]. Это наиболее развитые страны региона. В других странах заболеваемость ишемической болезнью сердца не так высока, хотя продолжает расти. В 20 странах Латинской Америки, Карибского бассейна и Центральной и Северной Америки более 700 отделов ядерной медицины, выполняющих около полумиллиона кардиологических исследований в год. Население насчитывает около 400 миллионов человек. Количество исследований ядерной кардиологии в последние два десятилетия постоянно растет. Если в 1960 и 1970 годах они составляли лишь 5% процедур всей ядерной медицины, то в новом тысячелетии превысили 40%. Чаще всего используют перфузионную томосцинтиграфию, а новый ее вариант, синхронизированный с ЭКГ, становится все более востребованным. Во многих лабораториях при проведении сцинтиграфии миокарда фармакологические пробы проводят так же часто, как и пробы с физической нагрузкой. Для визуализации миокарда из радиофармпрепаратов чаще используют  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi.

Второй в мире (и первой в Азии) по количеству радиоизотопных исследований в кардиологии является Япония. Несмотря на то, что количество исследований ядерной медицины в 2002 году в Японии значимо не изменилось (1,5 миллиона в год), количество исследований ядерной кардиологии выросло (примерно на 0.4 миллиона в год). Изображения миокарда были вторыми по частоте применения, первыми были изображения скелета. Среди кардиологических радиофармпрепаратов  $^{201}\text{Tl}$  использовали чаще других, однако использование перфузионных агентов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ , становится все более популярным. С другой стороны, радиофармпрепараты, меченные  $^{123}\text{I}$  — такие, как жирные кислоты (используются для визуализации энергетического метаболизма в миокарде) и  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидин ( $^{123}\text{I}$ -MIBG — физиологический аналог норпинефрина, используется для визуализации симпатических нервных окончаний), в Японии используют чаще, чем в США. Жирные кислоты рутинно используют для диагностики ишемии миокарда, тогда как  $^{123}\text{I}$ -MIBG чаще используют у больных с кардиомиопатиями.

В Южной Корее количество радионуклидных исследований в кардиологии в последние годы тоже выросло значительно. В то время как общее число радионуклидных исследований выросло на 10% за 2

года, число радионуклидных исследований сердца за этот период удвоилось (с 28960 в 2000г. до 59929 в 2002 г.). В первую очередь это касается исследований перфузии миокарда. Япония и Корея — это две страны в Азии, в которых ядерная кардиология наиболее развита и широко применяется в практике кардиологических клиник.

В Китае ядерная кардиология также развивается быстрыми темпами. Начиная с 1986, там были проведены 5 национальных конференций. Общее число исследований ядерной кардиологии в Китае в 2002 году составило 85 000, из которых 90% составили исследования перфузии. Из них 90% выполнены с радиофармпрепаратом, меченным  $^{99m}\text{Tc}$ . В некоторых клиниках для оценки жизнеспособного миокарда выполняли исследования с  $^{18}\text{F}$ -FDG. (позитронная томография с физиологическим аналогом глюкозы для визуализации ее метаболизма в миокарде).

Хотя методы ядерной кардиологии достаточно известны в Индии, Пакистане и Сингапуре, число таких исследований составило лишь 15,000, 12,000, и 10,000, соответственно, хотя для Сингапура и Пакистана — это цифры шестилетней давности. В Индии функционировали 42 отдела ядерной кардиологии, в Пакистане — 18, а в Сингапуре — 5. Большинство кардиологов в этих странах предпочитают эхокардиографию — как скрининг-тест и коронарографию — как финальный диагностический метод. Здесь коронарография остается относительно дешевой в сравнении с радионуклидными исследованиями. Ядерную медицину и, особенно, ядерную кардиологию здесь рассматривают как специальные тесты и выполняют лишь в нескольких центрах. Аналогичная ситуация наблюдается в большинстве стран Азии.

В этих странах для обучения ядерной кардиологии создаются специализированные центры, где будут обучать и кардиологов, и специалистов в ядерной кардиологии. Так, в университете Пакистана уже работает современная программа обучения ядерной медицине, включая ядерную кардиологию. Для прохождения 2-летней программы обучения необходимо предварительно выполнить исследования и написать реферат на тему учебы в ядерной кардиологии. Главной проблемой развития ядерной кардиологии в Азии, по мнению Alexander Gottschalk et al., является проблема образования.

В России же сегодня отсутствует не только обучение ядерной кардиологии, но и единственной кафедры общей радиоизотопной диагностики и ядерной медицины, некогда существовавшей при Академии последипломного образования, нет уже несколько лет.

### Литература

1. Wayne Forrest, Report: Nuclear medicine patient visits drop in 2006. 10/16/2007 <http://www.auntminnie.com/index.asp? Sec=sup&Sub=mol&Pag=dis&ItemId=77910&wf=2126>.
2. Kelion A D, S Richard Underwood. Myocardial perfusion scintigraphy in the UK: how much are we doing and how can we do more? //Heart 2005;91(Suppl IV): iv1.
3. Pennell DJ, et al. Nuclear cardiology in the UK: British Nuclear Cardiology Society Survey 1994// J Nucl Med Comm 1998;19:305–313.
4. Shaw LJ, et al. A primer of biostatistic and economic methods for diagnostic and prognostic modeling in nuclear cardiology: part II.// J Nucl Cardiol 1997;4:52–60.
5. Hachamovitch R, et al, Stress Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography Is Clinically Effective and Cost Effective in Risk Stratification of Patients With a High Likelihood of Coronary Artery Disease (CAD) But No Known CAD// JACC 2004;43:200–208.
6. Shaw LJ., et al. Incremental cost-effectiveness of exercise echocardiography vs. SPECT imaging for the evaluation of stable chest pain// Eur Heart J, 2006 27, 2448–2458.
7. Shaw LJ, et al. Prognostic value and cost effectiveness of exercise-induced ischemia by echocardiography versus SPECT imaging for the evaluation of patients with stable chest pain [abstract]// Circulation 2002;106(suppl II): II–610.
8. Lee DS, et al. Comparison of the cost-effectiveness of stress myocardial SPECT and stress echocardiography in suspected coronary artery disease considering the prognostic value of false-negative results// J Nucl Cardiol. 2002 Sep-Oct;9(5):515-522.
9. Poornima IG, et al. Utility of myocardial perfusion imaging in patients with low-risk treadmill scores// JACC 2004;43:194-199.
10. Gibbons RJ, et al. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging// Circulation. 1999;100:2140-5.
11. Radensky PW, et al. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain // Am J Cardiol.1997 Mar 1;79(5):595-9.
12. Heller GV, et al. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms// JACC, 1998; 31:1011-1017.
13. Udelson J E, et al. Radionuclide imaging in risk assessment after acute coronary syndromes //Heart 2004;90(Suppl V): v16–v25.
14. Mehta S, et al. Invasive versus conservative management of unstable angina and non-Q-wave infarction: a meta-analysis// Circulation. 1999;100 (Suppl I): 1775.
15. Acampa W, et al. Prognostic Value of Myocardial Ischemia in Patients with Uncomplicated Acute Myocardial Infarction: Direct Comparison of Stress Echocardiography and Myocardial Perfusion Imaging// J.Nucl.Med., 2005 Vol. 46 No. 3 417-423.
16. G Mowatt, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis and management of angina and myocardial infarction// Health Technology Assessment 2004; Vol. 8: No.30.
17. Rahman S L, et al. Nuclear cardiology in the UK: do we apply evidence based medicine? // Heart 2004;90(Suppl V): v37–v40.
18. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging—Executive Summary //Circulation. 2003;108:1404-1418.
19. Shaw LJ, Myocardial perfusion imaging in the evaluation of chest pain in the acute care setting: Clinical and economic outcomes// J Nucl Cardiol 2007;14: S133-138.
20. Wackers FJ. Th., et al. Task Force 5: Training in Nuclear Cardiology// JACC. 2006;47; 898-904.
21. Gottschalk A. International Perspectives on Nuclear Cardiology// J.Nucl.Med., 2004, v. 45, № 3,19N-20N, 26N.

Поступила 29/03-2009

© Остроумов Е. Н., 2009

Тел.: (499) 190-52-19

E-mail: oenmagadan@yandex.ru

[Остроумов Е.Н. — вед.н.сотр. радиоизотопной лаборатории, профессор]

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# АУТОИММУННЫЙ МИОКАРДИТ: СУБПОПУЛЯЦИОННАЯ АРХИТЕКТОНИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Шогенов З.С.<sup>1\*</sup>, Ахмедилова К.А.<sup>1</sup>, Кекенадзе Н.Н.<sup>1</sup>, Агиров М.М.<sup>1</sup>, Пронина О.А.<sup>2</sup>, Пинегин Б.В.<sup>3</sup>, Элбейк Т.<sup>4</sup>, Метелица Л.С.<sup>4</sup>, Сучков С.В.<sup>5</sup>, Джанашия П.Х.<sup>1</sup>

Российский государственный медицинский университет, Москва<sup>1</sup>; МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия<sup>2</sup>; ГНЦ «Институт иммунологии», Москва, Россия<sup>3</sup>; University of San-Francisco Medical School, S.-F., CA, USA<sup>4</sup>; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва<sup>5</sup>.

Миокардит часто выступает в роли предшественника дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с развитием сердечной недостаточности (СН) и с формированием в итоге локализованного аутоиммунного синдрома [1]. Достигнутый в последние годы прогресс в понимании патогенеза аутоиммунного миокардита (АМ), где ведущая роль принадлежит сочетанным сдвигам в составе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, составил основу современных программ лечебно-реабилитационных мероприятий в практике терапевта-кардиолога. Циркулирующие в крови субпопуляции клеток иммунного ответа, участвующие в формировании того или иного варианта течения АМ, имеют не только патогенетическую, но и клиническую ценность при планировании лечебно-реабилитационных мероприятий [2,3,4]. Например, использование такого показателя, как индекс баланса Th1/Th2, может быть полезным при длительном наблюдении за больными с АМ и постмиокардитической ДКМП, позволяя осуществлять контроль за прогрессированием аутоиммунного синдрома.

Целью работы являлось сравнительное исследование наиболее значимых параметров субпопуляционной архитектуры крови у больных с различными вариантами течения АМ и миокардиосклероза (МКС) и оценка их патогенетической и клинической значимости на практике.

## Материалы и методы

Обследованы 99 больных с различными вариантами течения АМ и МКС и 40 клинически здоровых доноров (ЗД). При диагностике миокардитов использовали классификацию Н.Р. Палеева с соавт. (2002) и рекомендации NYHA [5]. Первую группу составили 40 больных со злокачественным течением АМ (ЗАМ), что проявлялось выраженной сердечной недостаточностью (ФК СН III и выше; ФВ – 25,9±12,1%), высо-

кой частотой встречаемости нарушений ритма и проводимости. Во вторую группу вошли 23 больных с доброкачественным течением АМ (ДАМ) и менее выраженной СН (табл. 1) (ФК СН – I и II и выше; ФВ – 42,95±11,2%); в третью – 36 больных с МКС, признаком которого считали сохранение в течение 12 и более месяцев после перенесенного АМ изменений ЭКГ органического характера (ФК СН – I – III и ФВ – 44,7±15,2%). Исследование субпопуляционного состава клеток периферической крови проводили с помощью проточной цитометрии с учетом рекомендаций, изложенных в работах L.Metelitsa [6], T.Kanda et al.[3] и др. Мы использовали как традиционную двухцветную метку, так и комбинации моноклональных антител, меченных пятью различными флуорохромами. Определение иммунологического фенотипа клеток периферической крови проводилось с использованием широкой панели моноклональных антител. В качестве тонирующих моноклональных антител были использованы моноклональные антитела фирм «Протеиновый контур», Coulter Clone (анти-CD14 My-4), DAKO Cytomation (CD3, CD19, CD20 и др.) и Becton-Dickinson (anti-Leu-4 (CD3), anti-TCRgd и др.), а также антитела, полученные от проф. Барышникова (РОНЦ РАМН) и доктора Филатова (Институт иммунологии), зарегистрированные на международном рынке, и антитела, специально приготовленные в зарубежных лабораториях нашими партнерами (напр., CD158a<sup>+</sup>, CD158b<sup>+</sup> и CD2<sup>+</sup>CD150, CD44<sup>+</sup>). Оценка результатов проводилась на трех разных типах цитометров. Были использованы: модель FACS Calibur производства фирмы Becton Dickinson (США), модель Cyан фирмы DAKO Cytomation (Бельгия), и модель FACS Scan (Becton Dickinson, США). Положительными считались случаи с экспрессией маркеров, превышающих 20% анализируемой популяции. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

У 40,4% пациентов выявлено злокачественное течение заболевания (ЗАМ). Среди них отмечалось тяжелое общее состояние, чаще встречалась диффузная форма миокардита (М) с хронически-рецидивирующим течением (табл.2,3), имела место выраженная декомпенсация сердечной деятельности в обоих кругах кровообращения. При ДАМ (23,3%) СН была менее выражена. Вдвое реже наблюдались опасные для жизни нарушения ритма и проводимости, не было зафиксировано за все время наблюдения ни одного летального исхода (табл. 1). При ЗАМ чаще возникали инфекционные осложнения, продолжительность болезни практически во всех случаях превышала 1 месяц, а в 25% случаев длительность ее составляла более года. (табл. 2). Обращает на себя внимание высокий процент (более 50 %) тяжелого клинического течения заболевания в группе пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом. Половина пациентов этой группы имела низкую фракцию выброса (менее 40%), значительно более выраженную дилатацию камер сердца, низкий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (ФК III) и, как следствие, неблагоприятный ближайший прогноз на предмет развития терминальной ХСН. Несомненно, что такой вариант развития событий позволяет считать обоснованным в данном случае трансформацию диагноза из МКС в ДКМП. Необходимо отметить, что выявление маркеров такого неблагоприятного течения аутоиммунного миокардита на ранних стадиях его развития является, по нашему мнению, ближайшей приоритетной задачей, поскольку позволяет сконцентрировать усилия на лечебных мероприятиях, дающих надежду на сдерживание процесса, ограничение степени его активности, и как следствие, предупреждение перехода МКС в ДКМП.

Результаты исследований, иллюстрирующие архитектуру субпопуляционных кластеров с эффектор-

Таблица 1  
Клиническая характеристика больных миокардитом

| Параметры                                          | ЗАМ        | ДАМ       |
|----------------------------------------------------|------------|-----------|
| Возраст (в годах)                                  | 30,5±11,7  | 33,0±5,7  |
| Сроки заболевания (в днях)                         | 42±15      | 59±25     |
| ФК СН                                              | III и выше | I и II    |
| ФВ (в %)                                           | 25,9±12,1  | 42,5±11,2 |
| Желудочковая экстрасистолия (в п/%)                | 7/58,3     | 4/26,7    |
| Пароксизмальная желудочковая тахикардия (п/%)      | 7/58,3     | 3/20,0    |
| АВ блокады II-III ст., блокада л.н.п. Гиса (в п/%) | 5/41,6     | 4/26,7    |
| Летальность (в п/%)                                | 2/16,6     | 0/0       |

**Сокращения:** ЗАМ и ДАМ – аутоиммунный миокардит со злокачественным и доброкачественным течением, соответственно.

ными и регуляторными свойствами у больных с ЗАМ, ДАМ и МКС, представлены в табл. 4.

**Субпопуляционная патоархитектура при АМ и МКС: патогенетические и клинические аспекты**

Для большинства больных с АМ (в первую очередь, для ЗАМ и МКС) характерна типичная картина аутоиммунного синдрома, затрагивающего эффекторные и регуляторные звенья иммунитета, что подтверждает целый ряд фактов, среди которых ключевое значение для ЗАМ и МКС имеют увеличение индексов активации Т/В-лимфоцитов, рост экспрессии активационных маркеров на клетках обеих линий дифференцировки, формирование диспропорций в составе иммуно-регуляторных субпопуляций, значительное уменьшение интенсивности апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов, что согласуется с мнением большинства исследователей, подчеркивающих исключительную значимость механизмов Th1-зависимой аутоагрессии против миокарда в патогенезе АМ [7]. У больных с ДАМ выраженных признаков иммунопатологии не обнаружено, в связи с чем данную группу можно рассматривать как самостоятельный вариант течения АМ, требующий индивидуаль-

Таблица 2

## Клинические особенности заболевания

| Клинические особенности<br>Заболевания            | Клинические формы и исход миокардита |     |     |     |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-----|-----|
|                                                   | АМ                                   | ДАМ | ЗАМ | МКС |
| Частота инфекционных заболеваний (в течение года) |                                      |     |     |     |
| • не более 1-2 раз                                | 56%                                  | 61% | 28% |     |
| • от 1-2 до 5 раз                                 | 42%                                  | 27% | 58% |     |
| • более 5 раз                                     | 2%                                   | 2%  | 14% |     |
| Продолжительность эпизодов                        |                                      |     |     |     |
| • < 1 мес.                                        | 13%                                  | 27% | 7%  |     |
| • от 1 до 12 мес.                                 | 58%                                  | 71% | 68% |     |
| • > 12 мес.                                       | 29%                                  | 2%  | 25% |     |
| По степени распространенности                     |                                      |     |     |     |
| • очаговая форма                                  | 42%                                  | 38% | 29% | 56% |
| • диффузная форма                                 | 68%                                  | 62% | 71% | 44% |

**Обозначения:** ЗАМ и ДАМ – миокардит со злокачественным и доброкачественным течением, соответственно; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; СН – сердечная недостаточность.

Таблица 3

## Клинические особенности заболевания

| Клинические особенности<br>Заболевания             | Клинические формы и исходы миокардита |     |     |     |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|-----|-----|
|                                                    | АМ                                    | ДАМ | ЗАМ | МКС |
| По характеру течения                               |                                       |     |     |     |
| • острое                                           | 31%                                   | 24% | 61% |     |
| • подострое                                        | 21%                                   | 38% | 16% |     |
| • хроническое или хронически-рецидивирующее (ДКМП) | 48%                                   | 19% | 23% |     |
| По степени тяжести                                 |                                       |     |     |     |
| • легкая                                           | 21%                                   | 30% | 18% | 17% |
| • среднетяжелая                                    | 42%                                   | 59% | 18% | 32% |
| • тяжелая                                          | 37%                                   | 11% | 64% | 51% |

**Обозначения:** АМ, ДАМ, ЗАМ и МКС – аутоиммунный миокардит, аутоиммунный миокардит с доброкачественным течением, аутоиммунный миокардит со злокачественным течением и миокардиосклероз, соответственно.

ного подхода к разработке патогенетически обоснованных, но иных лечебно-реабилитационных мероприятий. Для АМ, в первую очередь, и ЗАМ уже на ранних стадиях, характерно существенное повышение содержания в крови ранних активационных маркеров-свидетелей мобилизации ресурсов Т-звена иммунитета, а позднее – аналогичных свидетелей активации В-звена. По мнению ряда авторов, к одним из наиболее значимых в этом плане иммунорегуляторных Т-клеток принадлежат  $CD4^+CD25^+$ -лимфоциты, участвующие в формировании начальных стадий аутоиммунного конфликта при АМ [8,9]. Возникновение в составе этой группы клеток аномалий ведет к развитию тяжелых аутоиммунных нарушений. Интересной представляется и субпопуляция с фенотипом  $CD8^+CD94^+$ , имеющая тенденцию к динамике при АМ и коррелирующая с целым рядом других субпопуляционных параметров – свидетелей активации ДК и Т-звена иммунитета. Субпопуляцией, способной влиять на процессы реализации физиологических эффектов, являются  $CD44^+CD62L^-$ , Т-лимфоциты, несущие рецепторы к комплементу и участвующие на определенных стадиях развития АМ в индукции комплемент-зависимой цитотоксичности и процессах активации и пролиферации аутореактивных к миокарду Т-клеток. Содержание в крови вышеуказанных клеток возрастает в случаях ЗАМ и МКС, коррелируя с ростом других субпопуляций, экспрессирующих активационные маркеры. Существенное место занимает увеличение в крови больных с АМ числа  $CD45R0^+$  Т-лимфоцитов, способных прилипать к компонентам микроокружения и выполняющих функции Т-клеток *памяти* или *индукторов* Т-хелперов [10,11]. Обнаруженное нами высокое содержание такого рода клеток в периферическом кровотоке больных с ЗАМ и МКС коррелирует с увеличением плотности клеток указанной субпопуляции в составе воспалительного клеточного инфильтрата, формируемого в очагах поражения сердечной мышцы. Особый интерес вызывают НК-клетки, составляющие гетерогенную популя-

цию лимфоцитов с широким спектром мишеней для атаки. На фоне стабильной численности определенной части НК-клеток с каноническими фенотипами, отмечено возрастание ряда особых субпопуляций – с фенотипами  $CD4^+CD7^-CD28^-$  [12]. Не исключено, что именно эти специализированные клетки-киллеры могут являться активным участником событий на самых ранних стадиях развития АМ, фокусируя свой цитотоксический потенциал в зоне воспаления и определяя, в значительной степени, тяжесть заболевания и его неблагоприятный прогноз. В роли партнера НК-клеток на ранних стадиях АМ могут выступать лимфокин-активированные клетки-киллеры (LAK) и субпопуляция с фенотипом  $CD8^+CD28^-$ , способная секретировать субстанции с цитолитическими свойствами и вызывать активную деструкцию миокарда с формированием ДКМП с переходом в дальнейшем в МКС [13]. Для больных с ЗАМ и МКС отличительной особенностью являются и признаки гиперфункции В-звена, проявляющей себя в увеличении численности зрелых В-лимфоцитов в ряде случаев ЗАМ и МКС, что типично для формирования аутоиммунного синдрома. Обнаруженные нами сдвиги в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета сочетаются при ЗАМ и, отчасти, МКС с низкими индексами апоптоза циркулирующих в крови Т-лимфоцитов. Вопрос этот изучен недостаточно, в связи с чем анализ коррелятивных взаимосвязей показателей апоптоза лимфоцитов и клинико-патоморфологических особенностей конкретной формы АМ стали объектом интенсивных исследований [14,15]. В случае ЗАМ одним из важнейших иммунологических критериев прогрессирования процесса является обогащение периферической крови субпопуляциями ДК, гиперфункция которых обуславливает нарушение процессов презентации аутоАГ клетками иммунной системы, а, в конечном итоге, формирование признаков аутоиммунного синдрома. Четыре важнейших субпопуляции ДК, экспрессирующих функционально-активные маркеры CD28, CD80, CD83,

Таблица 4

Субпопуляционный спектр периферической крови у больных с различными клинико-иммунологическими формами аутоиммунного миокардита

| Субпопуляции клеток (в % к общему числу лейкоцитов)       | Здоровые доноры | Пациенты с:    |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                           |                 | АМ (n=99) 100% | ДАМ (n=40) 41% | ЗАМ (n=23) 24% | МКС (n=36) 35% |
| • CD2 <sup>+</sup> CD150 <sup>+</sup> , %                 | 3,4±1,0         | 3,1±1,0        | 3,0±1,1        | 4,3±1,6        | 3,5±1,2        |
| • CD3 <sup>+</sup>                                        | 65,2±7,0        | 63,8±5,9       | 64,5±3,6       | 63,8±3,9       | 59,7±4,5       |
| • CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %                | 10,4±5,1        | 10,3±2,3       | 10,6±1,9       | ↑11,8±2,5      | ↑13,3±2,8      |
| • CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %                  | 17±3            | ↑19±5          | 18±4           | ↑22±6          | 18±3           |
| • CD4 <sup>+</sup> CD7 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , % | 3,1±0,8         | 3,2±0,7        | 3,2±0,4        | 3,1±0,9        | ↓2,8±0,9       |
| • CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>+</sup> , %                  | 6,5±1,2         | 6,4±1,7        | 6,3±2,0        | 5,9±1,9        | 4,1±2,0        |
| • CD8 <sup>+</sup> CD94 <sup>+</sup> , %                  | 3,4±1,0         | 3,9±1,7        | ↑4,8±1,9       | ↑6,8±3,1       | ↑5,6±1,5       |
| • CD8 <sup>+</sup> CD158 <sup>+</sup> , %                 | 3,4±1,0         | 3,9±1,1        | 3,7±1,8        | ↑4,2±1,7       | ↑4,9±1,8       |
| • CD14 <sup>+</sup> CD163 <sup>+</sup>                    | 2,3±1,2         | 2,0±1,1        | 2,4±1,3        | ↑3,1±1,6       | ↑4,3±1,8       |
| • CD23 <sup>+</sup>                                       | 2,7±0,6         | ↑2,9±1,2       | ↑2,9±0,6       | ↑7,1±3,2       | ↑5,0±2,1       |
| • CD28 <sup>+</sup>                                       | 10,2±2,1        | ↑11,9±2,2      | ↑11,4±3,5      | ↑15,3±3,8      | 10,9±3,1       |
| • CD38 <sup>+</sup> , %                                   | 42,8±4,9        | 44,1±4,2       | 43,3±2,9       | ↑49,4±5,7      | ↑46,2±5,0      |
| • CD44 <sup>+</sup> CD62L <sup>+</sup> , %                | 7,1±1,4         | 7,6±2,5        | 7,3±1,9        | ↑9,6±1,8       | ↑10,2±3,5      |
| • CD45RO <sup>+</sup> , %                                 | 3,4±1,0         | 3,5±1,3        | 3,6±1,1        | ↑5,0±1,6       | ↑6,9±2,0       |
| • CD57 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %                  | 12,2±4,1        | 11,9±2,6       | 12,4±2,1       | ↓10,2±1,7      | ↑14,9±2,1      |
| • CD69 <sup>+</sup> , %                                   | 38,8±6,9        | 39,3±3,1       | 39,1±4,4       | ↑42,3±4,0      | ↑40,1±3,4      |
| • CD80 <sup>+</sup>                                       | 11,2±3,4        | 11,3±2,0       | ↑12,0±2,9      | ↑15,7±2,6      | 12,3±1,7       |
| • CD83 <sup>+</sup>                                       | 7,6±2,0         | 8,0±2,1        | ↑8,7±2,4       | ↑10,1±1,9      | 8,3±2,5        |
| • CD86 <sup>+</sup>                                       | 12,0±4,1        | ↑13,9±2,6      | 13,0±1,9       | ↑16,2±4,1      | 12,9±2,2       |
| • CD158a/b <sup>+</sup> , %                               | 8,9±2,1         | 8,7±1,6        | 9,0±1,4        | ↓5,7±1,6       | ↑11,2±2,4      |
| • CD-HLA-DR <sup>+</sup> , %                              | 6,8±1,2         | 7,1±2,2        | 7,3±2,0        | ↑8,9±2,9       | ↑10,6±3,1      |

**Обозначения:** АМ, ДАМ, ЗАМ и МКС – аутоиммунный миокардит, аутоиммунный миокардит с доброкачественным течением, аутоиммунный миокардит со злокачественным течением и миокардиосклероз, соответственно.

**Примечание:** различия между показателями больных и здоровых доноров статистически достоверны (\* –  $p<0,001$ ; \*\* –  $p<0,05$ ; \*\*\* –  $p<0,01$ ).

CD86 увеличены в крови больных с ЗАМ, провоцируя персистирующую активацию Т-звена. Интерес представляет факт увеличения в крови больных субпопуляций, несущих адгезионные молекулы, участвующих в реализации миграционных свойств клеток и обеспечивающих сложный механизм взаимодействия иммунцитов с компонентами внеклеточного матрикса и регулирующих, тем самым, характер и интенсивность аутоиммунного воспалительного процесса в очагах поражения миокарда. Среди клеток с адгезионными фенотипами тенденцию к росту у больных с ЗАМ и МКС проявили в разных диапазонах большинство субпопуляций, а через взаимодействие с клетками, экспрессирующими, помимо адгезинов, различные рецепторы к адгезионным и костимуляторным молекулам, возможно осуществлять контроль за миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов через эндотелий сосудов, что может играть важную роль в патогенезе ранней фазы АМ. Не исключено, что в ближайшем будущем участие клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, в пато-

генезе АМ станет важнейшей составляющей в создании новой терапевтической идеологии в лечении АМ и других заболеваний аутоиммунного генеза [16]. Прогрессирование АМ и риск хронизации заболевания с трансформацией в ДКМП или МКС зависят от формы иммунопатологии, в том числе, от субпопуляционной архитектуры периферической крови, определяющей, в значительной степени, особенности патогенеза и клиническую картину заболевания. При этом содержание в периферическом кровотоке отдельных субпопуляций и, более того, их комбинации в составе определенных клеточных кластеров обнаруживают коррелятивную зависимость как между отдельными кластерами в пределах анализируемой численности субпопуляционных параметров, так и между кластерами и клинико-иммунологической формой и/или вариантом течения заболевания. При анализе межкластерных взаимосвязей наиболее значимые корреляции установлены в группе с ЗАМ для активационных и костимуляторных маркеров, с одной стороны, и маркеров

ДК — с другой. При МКС такого рода корреляция свое значение утрачивает в силу нормализации в кровотоке значительной доли регуляторных субпопуляций с фенотипом ДК. Следует заметить, что для активационных и костимуляторных маркеров и степенью агрессивности основного заболевания (при ЗАМ отмечалось увеличение всех маркеров, а при ДАМ рост ограничился  $CD8^+CD94^+$ ) также установлены значимые корреляции. В то же время у больных с МКС, отличающихся по характеру течения от остальных пациентов, в корреляционную группу вошли субпопуляции с иными активационными маркерами, а именно,  $CD38^+$ ,  $CD69^+$  и  $HLA-DR^+$ , динамика которых обнаруживала прямую корреляционную зависимость с другими клиническими параметрами — частотой обострения АМ и развитием экстракардиальных очагов поражения. Не менее существенной является выявленная нами коррелятивная зависимость между содержанием клеток, экспрессирующих активационные маркеры, и клетками с цитотоксическими функциями. Такие корреляции продемонстрированы для клеток с активационными фенотипами  $CD28^+$ ,  $CD80^+$  и  $CD23^+$ , с одной стороны, и цитотоксическими клетками с фенотипом  $CD8^+CD94^+$ , с другой, для больных с ДАМ и для более широкого диапазона клеток с обеих сторон ( $CD2^+CD150^+$ ,  $CD4^+CD25^+$ ,  $CD158^+a/b$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$ ,  $CD14^+CD163^+$ ) для пациентов с ЗАМ. В группе с ЗАМ обнаружена и обратная зависимость — на фоне роста большинства клеток с активационными фенотипами отмечено снижение числа высокоспециализированных цитотоксических клеток с фенотипами  $CD57^+CD8^+$ ,  $CD8^+CD94^+$ ,  $CD8^+CD158^+$ . Механизмы цитотоксичности при аутоиммунном синдроме, как известно, имеют решающее значение для прогрессирования АМ и ухудшения сократительной функции миокарда. В этой связи весьма показательным является еще один пример ассоциативности — при положитель-

ной динамике большинства цитотоксических клеток с каноническими фенотипами течение болезни приобретает злокачественный характер в случае активной формы АМ и прогрессирующую форму — в случае МКС. Для клеток с активационными фенотипами  $HLA-DR^+$  и  $CD8^+$  установлены еще два примера ассоциативности с клинической картиной заболевания — в обоих случаях корреляция затрагивает вышеуказанные субпопуляции, однако, если в группе больных с ЗАМ  $CD3^+HLA-DR^+$ -клетки коррелируют со степенью агрессивности в прямом направлении, а  $CD57^+CD8^+$ -клетки — в обратном, то у пациентов с МКС корреляционная динамика носит более простой характер — положительная динамика в крови вышеуказанных клеток сопровождается прогрессированием заболевания и развитием экстракардиальных очагов поражения. При ДАМ какие-либо корреляции такого рода нами не выявлены. Существенное значение для лечащего врача имеет обнаруженная нами прямая корреляционная зависимость между степенью агрессивности заболевания в случае ЗАМ и прогрессирования МКС, с одной стороны, и динамикой клеток с фенотипом  $CD44^+CD62L^-$ , определяющих характер межклеточных контактов в зоне воспалительного очага, с другой. При ДАМ такая корреляция отсутствует.

#### Заключение

Вышеприведенные данные создают объективные предпосылки для развития новых методов иммунодиагностики АМ и его последствий. Изучение экспрессии активационных маркеров на клетках периферической крови имеет значительные преимущества по сравнению с изучением эндомикардиальных биоптатов, оснащая врача общей практики, в сущности, неинвазивным методом иммунодиагностики, позволяющим осуществлять мониторинг за состоянием иммунной системы пациента и проводить обоснованный подбор терапии.

#### Литература

1. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболевания сердца // Клиническая медицина 2004;82:5:4 — 7.
2. Палеев Ф.Н. Популяционный и субпопуляционный состав и экспрессия активационных маркеров лимфоцитов при инфекционно-аллергическом миокардите // Кардиол. 1999;39:8:53 — 58.
3. Порядин Г.В., Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М. и др. Изменение экспрессии активационных маркеров лимфоцитами больных инфекционно-аллергическим миокардитом в динамике заболевания // Бюлл. exper. биол. мед. 1999; 1:14 — 16.
4. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Издательство БИНОМ 2003;856.
5. Asseman C., von Herrath M. About  $CD4^{pos}CD25^{pos}$  regulatory cells// Autoimmunity Reviews 2002;1:190 — 197.
6. Carroll M.C. The complement system in B cell regulation. Mol Immunol. 2004 Jun;41:2-3:141 — 146.
7. Cichy J., Pure E. The liberation of  $CD44$  // J Cell Biol. 2003 Jun 9;161:5:839 — 843.
8. Dettmeyer R., Baasner A., Schlamann M. et al. Cocksackie B3 myocarditis in 4 cases of suspected sudden infant death syndrome: diagnosis by immunohistochemical and molecular-pathologic investigations// Pathol Res Pract. 2002;198:10:689 — 696.
9. Dorner A., Pauschinger M., Schwimbeck P.L. et al. The shift in the myocardial adenine nucleotide translocator isoform expression pattern is associated with an enteroviral infection in the absence of an active T-cell dependent immune response in human inflammatory heart disease // J Am Coll Cardiol. 2000 Jun;35:7:1778 — 84.
10. Eriksson U., Kurrer M.O., Sebald W. et al. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma // J Immunol 2001 Nov 1;167:9:5464 — 5469.
11. Kanda T., Yokoyama T., Ohshima S. et al. T-lymphocyte subsets as noninvasive markers of cardiomyopathy // Clin Cardiol. 1990;13:9:617 — 22.

12. Koga Y., Miyazaki Y., Toshima H. et al. Lymphocyte subsets in patients with acute myopericarditis, arrhythmias and dilated cardiomyopathy // Jpn Circ J. 1989, 53(1), 78-86;
13. Kyto V., Saraste A., Fohlman J. et al. Cardiomyocyte apoptosis after antiviral WIN 54954 treatment in murine coxsackievirus B3 myocarditis // Scand Cardiovasc J 2002 May;36:3:187 – 192.
14. Kyto V., Saraste A., Fohlman J., Ilback N.G. et al. Cardiomyocyte apoptosis after antiviral WIN 54954 treatment in murine coxsackievirus B3 myocarditis // Scand Cardiovasc J. 2002 May;36:3:187 – 192.
15. Metelitsa L.S. Flow cytometry for natural killer T cells: multi-parameter methods for multifunctional cells // Clin Immunol 2004; 110:3:267-276.
16. Sempowski G.D., Lee D.M., Kaufman R.E. et al. Structure and function of the CD7 molecule // Crit Rev Immunol. 1999;19:4:331 – 48.
17. Yamamoto A., Wentholt R.J. Jr, Zhang J. et al. Immunofluorescence techniques for the identification of immune effector cells in rat heart: applications to the study of the myocarditis induced by interleukin-2 // J Mol Cell Cardiol. 1995 Jan;27:1:307 – 319.

Поступила 13/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: zaurshogenov@yandex.ru

[Шогенов З.С. (\*контактное лицо) — доцент каф. общей терапии, Ахмедилова К.А. — аспирант, Кекенадзе Н.Н. — аспирант, Агиров М.М. — аспирант, Пронина О.А. — научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Пинегин Б.В. — профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии, Элбейк Т. — профессор лаборатории микробиологии медицинского факультета, Метелица Л.С. — профессор отделения детской кардиологии медицинского факультета, Сучков С.В. — профессор кафедры патологической анатомии с курсом общей патологии, Джанашия П.Х. — профессор, зав. кафедрой общей терапии]

## 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](http://medi.ru)
- в виде архива для скачивания с сайта [medi.ru](http://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 — [l@medi.ru](mailto:l@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.**

## ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Люсов В.А., Машукова Ю.М.\*, Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Ошнокова А.А.

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

### Резюме

Для уточнения характера почечной дисфункции и оценки ее роли в развитии артериальной гипертензии у 60 мужчин призывного возраста от 16 до 26 лет и у 79 родителей было проведено комплексное клинико-биохимическое и инструментальное исследование, в том числе исследование мочевого кислоты в плазме, определение микроальбуминурии, динамическая, статическая сцинтиграфия, ультразвуковая томография почек, доплеровское исследование почечных сосудов, эхокардиография, суточное мониторирование АД.

Установлено: в группе больных АГ с гиперурикемией и признаками нефропатии были выявлены признаки микропротеинурии, цилиндрурии, снижение концентрационной функции канальцев, нарушение секреторной и экскреторной функции, чаще двух почек. Больные с гиперурикемической нефропатией чаще имели наследственную отягощенность по заболеванию почек, сахарному диабету и ожирению, у них был выше уровень креатинина и глюкозы в плазме крови, значительно чаще имелись признаки ожирения и гипертрофии левого желудочка. Гиперурикемическую нефропатию целесообразно выделять как отдельную форму вторичной артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гиперурикемия, функция почек, нефропатии, юноши, мужчины, наследственность.

К настоящему времени показано, что механизмы артериальной гипертензии могут формироваться уже в детском и подростковом возрасте. По данным популяционных исследований, проведенных среди детей и подростков, частота повышения артериального давления у них составляет, в зависимости от возраста, от 3 до 18% [1]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в регионах России может достигать в подростковом возрасте 4-18% [2]. В дальнейшем у каждого третьего ребенка с имевшимся повышением АД формируется стойкая артериальная гипертензия [3].

Особого внимания заслуживает АГ у молодых лиц мужского пола, имеющих наследственную отягощенность и риск сердечно-сосудистых осложнений в более старшем возрасте [4].

Предполагается, что в основе большого числа первичных АГ могут лежать наследственные аномалии и заболевания почек, их сосудов и органов мочевыделительной системы, а также эндокринной и сердечно-сосудистой системы [5,6,7].

По многолетним данным О.Кисляк [8], у детей в возрасте до 12 лет, в основном, выявляются рено-васкулярные и почечные паренхиматозные формы симптоматических АГ, а в возрастном интервале 12-18 лет, превалирует эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь, ГБ). Частота и характер паренхиматозных поражений почек у детей и подростков призывного возраста с АГ точно не установлены. Часть исследователей, изучавших причины дисфункции почек у таких больных с АГ предполагает, что в основе выявляемых у них рено-тубулярных нару-

шений могут лежать наследуемые нарушения обмена мочевого кислоты с механизмами, аналогичными уратному интерстициальному нефриту у больных с подагрой [10]. Для изучения этого вопроса мы провели исследование структуры и функции почек у 60 больных с АГ в возрасте 16-26 лет, направленных для обследования по данному заболеванию медицинскими призывными комиссиями ВАО и ЮВАО г. Москвы и у родителей 40 призывников (79 человек).

Цель исследования: определить характер почечных дисфункций и их роль в становлении и развитии артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста (16 – 26 лет), имеющих нарушения обмена мочевого кислоты.

Задачи исследования:

1. Исследовать структуру и функцию почек у молодых мужчин в возрасте 16 – 26 лет с артериальной гипертензией методами ультразвукового сканирования, статической и динамической сцинтиграфии, цветной доплерографии почечных артерий, экскреторной урографии, с оценкой уровня экскреции альбуминов в утренней моче и концентрации мочевого кислоты в крови;

2. Исследовать структуру и функцию почек у родителей обследуемых методами ультразвукового сканирования, статической и динамической сцинтиграфии, цветной доплерографии почечных артерий;

3. Оценить состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией методами эхокардиографии и суточного мониторирования АД.

### Материал и методы

Было проведено обследование 60 молодых мужчин — призывников, направленных медицинскими комиссиями РВК Восточного и Юго-Восточного округов г. Москвы для проведения экспертизы по диагнозу “Гипертоническая болезнь” в возрасте от 16 до 26 лет, в среднем —  $20,2 \pm 0,7$  года, страдающих артериальной гипертензией неуточненного генеза. Одновременно были обследованы родители 40 призывников: 40 женщин и 39 мужчин в возрасте от 38 до 61 года, в среднем —  $47,4 \pm 0,5$  года.

В выделенной нами группе призывников в возрасте от 16 до 18 лет (8 человек) артериальная гипертензия была диагностирована согласно “Рекомендациям ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России” 2003[1]. АД измеряли стандартным аускультативным методом. Расчет средних значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД) проводили на основании данных трех измерений АД, произведенных с интервалом 2-3 минуты, регистрацию АД проводили не реже, чем 3 раза в день.

Степень АГ у призывников до 18 лет устанавливали также согласно “Рекомендация ВНОК” [2]. К гипертензии 1 степени тяжести относили больных со средними уровнями САД и/или ДАД, равными или превышающими (менее чем на 10 мм рт. ст.) значения 95-го процентиля, установленные для данной возрастной группы. АГ 2 степени диагностировали у больных со средними уровнями САД и/или ДАД, превышающими на 10 мм рт. ст. и более значения 95-го процентиля, установленные для соответствующей возрастной группы.

В группе призывников в возрастной категории старше 18 лет (52 человека) уровень АД оценивали, используя классификацию ВОЗ и МОАГ (1999), ВНОК (2004): нормальное АД — не превышающее значения 130/85 мм рт. ст. — в условиях измерения АД в состоянии физического и психического покоя, манжетой достаточной ширины и длины. Патологическими считали отклонения от нормального уровня АД по трем измерениям, выполненным с интервалом 2 минуты на одной и той же руке. Зоной повышенного нормального АД считали АД систолическое — 130-139, диастолическое — 85-89 мм рт. ст. АГ 1 степени тяжести диагностировали у больных с систолическим АД 140-159, диастолическим — 90-99 мм рт. ст. К гипертензии 2 степени относили больных с уровнем систолического АД 160-179, диастолического — 100-109 мм рт. ст. Регистрацию АД проводили не реже 3 раз в течение суток.

Всем призывникам проводили суточное мониторирование АД (СМАД), согласно методическим рекомендациям ESH (2003) с оценкой средних значений АД, учитывая возраст призывника.

Для характеристики ожирения использовали классификацию ВОЗ (1998), в которой степень избытка или недостатка массы тела оценивается по индексу Кетле: индекс массы тела (ИМТ)  $18,5 \text{ кг/м}^2$  и менее — дефицит массы, от  $18,6$  до  $25 \text{ кг/м}^2$  — норма,  $25,1$ - $30 \text{ кг/м}^2$  — избыток массы тела,  $30,1$ - $35 \text{ кг/м}^2$  — ожирение I степени,  $35,1$ - $40 \text{ кг/м}^2$  — ожирение II степени, свыше  $40 \text{ кг/м}^2$  — ожирение III степени. Нормальной масса тела была у 21 исследованного нами призывника: ИМТ от  $19,7 \text{ кг/м}^2$  до  $25 \text{ кг/м}^2$ , в среднем —  $22,5 \pm 0,6 \text{ кг/м}^2$ . С избыточной массой тела было 18 больных с ИМТ от  $25,1 \text{ кг/м}^2$  до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ , в среднем —  $27,6 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$ . С ожирением I степени было обследовано нами 16 больных с ИМТ от  $29,4 \text{ кг/м}^2$  до  $34,8 \text{ кг/м}^2$ , в среднем —  $31,8 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$ , II степени — 5 больных с ИМТ от  $35,0 \text{ кг/м}^2$  до  $38,9 \text{ кг/м}^2$ , в среднем —  $36,8 \pm 1,4 \text{ кг/м}^2$ . В целом по группе индивидуальные показатели ИМТ колебались от  $19,7$  до  $38,9 \text{ кг/м}^2$ , составив, в среднем,  $27,6 \pm 1,2 \text{ кг/м}^2$ .

Наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, при учете родственников I и II степени родства, имела место у всех исследованных призывников. При этом артериальная гипертензия только по женской линии отмечалась у 16 больных (26,6%), только по мужской линии — у 7 больных (11,6%), у остальных 37 больных (61,6%) — и по женской, и по мужской линии. В целом наследственная отягощенность по женской линии отмечалась в 1,2 раза чаще, чем по мужской. Наследственная отягощенность по патологии органов мочевыводящей системы была отмечена у 41 больного (68,3%) по женской линии и несколько меньше — у 37 больных (61,6%) — по мужской линии. У 59 (98,3%) подростков и призывников имела информация о наследственной отягощенности по ИБС, половина больных имела отягощенную наследственность по ЦВБ и ОНМК.

Доля больных с наследственной отягощенностью по сахарному диабету составила в группе призывников пятую часть — 20%. Наследственная отягощенность по ожирению в 1,5 раза чаще встречалась по женской линии — у 28 больных (46,6%), чем по мужской — у 19 больных (31,6%).

Из сопутствующих заболеваний у призывников наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как пролапс митрального клапана — у 23 больных (38,3%) и анатомическая особенность в виде добавочной хорды левого желудочка — у 21 больного (35%).

Второй по частоте была неврологическая патология. У 10 больных (16,6%) была выявлена посттравматическая энцефалопатия, в 5 случаях — последствия перинатальной энцефалопатии, у 2 больных был диагностирован синдром позвоночной артерии. Интенсивные головные боли при повышении АД с локализацией преимущественно в затылочной

Таблица 1

## Клинико-лабораторные и анамнестические данные призывников с артериальной гипертензией в зависимости от наличия гиперурикемии

| Показатели,<br>число случаев                         | Группы больных                  |                                                 |                                                |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                      | Призывники без<br>гиперурикемии | Призывники с гиперури-<br>кемией без нефропатии | Призывники с нефропа-<br>тией и гиперурикемией |
| Число наблюдений                                     | n=28                            | n=21                                            | n=11                                           |
| Возраст, годы                                        | 20,3 ± 0,5<br>(16-23)           | 20,5 ± 0,42<br>(18-26)                          | 20,6 ± 0,3<br>(16-25)                          |
| Ожирение I-II степени                                | 4                               | 9                                               | 8                                              |
| <b>Тяжесть АГ:</b>                                   |                                 |                                                 |                                                |
| I степени                                            | 17                              | 8                                               | 4                                              |
| II степени                                           | 13                              | 12                                              | 6                                              |
| Биохимические показатели крови:                      |                                 |                                                 |                                                |
| Увеличение сывороточной концентрации кре-<br>атинина | 3                               | 3                                               | 2                                              |
| Концентрация креатинина в плазме (мкмоль/л)          | 86,8 ± 2,5<br>(62,7 – 122)      | 97,9 ± 6,8<br>(60 – 278)                        | 95,6 ± 6,8<br>(68,2 – 136)                     |
| Концентрация глюкозы в плазме (ммоль/л)              | 5,49 ± 0,09<br>(4,4 – 6,1)      | 5,53 ± 0,09<br>(5,0 – 6,1)                      | 5,83 ± 0,1<br>(5,4 – 6,1)                      |
| Концентрация мочевой кислоты в плазме<br>(мкмоль/л)  | 328 ± 14,3<br>(220-425)         | 449,3 ± 5,7<br>(430 – 585)                      | 505,2 ± 17,1<br>(480 – 630)                    |
| <b>Изменения мочи:</b>                               |                                 |                                                 |                                                |
| лейкоцитурия                                         | 2                               | 1                                               | 1                                              |
| эритроцитурия                                        | 0                               | 1                                               | 2                                              |
| протеинурия                                          | 0                               | 1                                               | 0                                              |
| бактериурия                                          | 1                               | 1                                               | 0                                              |
| цилиндрурия                                          | 0                               | 1                                               | 7                                              |
| соли                                                 | 4                               | 4                                               | 8                                              |
| никтурия                                             | 17                              | 4                                               | 9                                              |
| снижение плотности                                   | 7                               | 2                                               | 9                                              |
| изменения реакции                                    | 9                               | 4                                               | 1                                              |
| без патологии                                        | 10                              | 0                                               | 0                                              |
| Микроальбуминурия (мл/мин)                           | 6,3 ± 1,4<br>(0,7 – 24,6)       | 9,3 ± 1,8<br>(0,8 – 25)                         | 15,4 ± 2,5<br>(0,9 – 60,5)                     |
| Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)             | 109,8 ± 10,2<br>(60 – 217)      | 120,9 ± 6,6<br>(79 – 256)                       | 129,8 ± 10,6<br>(78 – 282)                     |
| <b>Наследственная отягощенность:</b>                 |                                 |                                                 |                                                |
| АГ по женской линии                                  | 25                              | 18                                              | 10                                             |
| АГ по мужской линии                                  | 25                              | 13                                              | 6                                              |
| Заболевания почек по женской линии                   | 21                              | 13                                              | 7                                              |
| Заболевания почек по мужской линии                   | 21                              | 10                                              | 6                                              |
| Сахарный диабет                                      | 3                               | 4                                               | 5                                              |
| Ожирение по женской линии                            | 8                               | 12                                              | 8                                              |
| Ожирение по мужской линии                            | 11                              | 5                                               | 3                                              |
| ИБС, все формы                                       | 29                              | 20                                              | 10                                             |
| ЦВБ, ОНМК                                            | 15                              | 11                                              | 4                                              |

и теменной области, сопровождающиеся головокружением, отмечали большинство призывников.

Заболевания желудочно-кишечного тракта диагностировали у 14 больных, из них чаще всего – хронический гастрит – у 8 больных (13,3%), хроническую язву 12-перстной кишки и желудка – у 4 больных (6,6%) и ЖКБ – у 2 больных.

Патология органов дыхания была выявлена у 13 больных. У 10 из них отмечались заболевания верхних дыхательных путей, такие как хронический

гайморит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит, 3 больных страдали хроническим бронхитом.

Изменения щитовидной железы в виде узлового зоба, эутиреоидной формы были диагностированы у 3 больных, еще у 3 больных был выявлен гипоталамический синдром.

Наиболее частым вариантом патологии костно-мышечной системы была дорсопатия шейного и грудного отделов позвоночника – 10 случаев (16,6%).

Таблица 2

**Частота и характер изменений функции и структуры почек и мочевыделительных органов по данным методов инструментальной диагностики при АГ в зависимости от наличия гиперурикемии**

| Методы, показатели                                                           | Группы больных               |                                            |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                              | Призывники без гиперурикемии | Призывники с гиперурикемией без нефропатии | Призывники с нефропатией и гиперурикемией |
| Динамическая сцинтиграфия и радионуклидная ангиография (число исследований): | n=28                         | n=21                                       | n=11                                      |
| Замедление экскреции:                                                        |                              |                                            |                                           |
| -одной почки                                                                 | 6                            | 2                                          | 0                                         |
| -двух почек                                                                  | 2                            | 2                                          | 4                                         |
| Замедление секреции и экскреции:                                             |                              |                                            |                                           |
| -одной почки                                                                 | 1                            | 2                                          | 0                                         |
| -двух почек                                                                  | 3                            | 1                                          | 6                                         |
| Снижение перфузии:                                                           |                              |                                            |                                           |
| -одной почки                                                                 | 10                           | 5                                          | 0                                         |
| -двух почек                                                                  | 1                            | 5                                          | 0                                         |
| Асимметрия фаз                                                               | 15                           | 11                                         | 4                                         |
| Без изменений                                                                | 12                           | 7                                          | 0                                         |
| Статическая сцинтиграфия (число исследований):                               | n=28                         | n=21                                       | n=11                                      |
| Деформация почки                                                             | 4                            | 2                                          | 0                                         |
| Неравномерность накопления РФП:                                              |                              |                                            |                                           |
| -в одной почке                                                               | 8                            | 5                                          | 2                                         |
| -в двух почках                                                               | 9                            | 7                                          | 5                                         |
| Нечеткие контуры                                                             | 2                            | 0                                          | 0                                         |
| Птоз, дистопия:                                                              |                              |                                            |                                           |
| -одной почки                                                                 | 7                            | 2                                          | 1                                         |
| -двух почек                                                                  | 3                            | 1                                          | 0                                         |
| Дефекты накопления                                                           | 1                            | 1                                          | 0                                         |
| Уменьшение действующей паренхимы:                                            |                              |                                            |                                           |
| -одной почки                                                                 | 6                            | 2                                          | 0                                         |
| -двух почек                                                                  | 1                            | 2                                          | 0                                         |
| Без изменений                                                                | 6                            | 6                                          | 1                                         |
| УЗИ почек (число исследований):                                              | n=28                         | n=21                                       | n=11                                      |

Реже всего встречались заболевания кожи – 1 случай хронической экземы.

С АГ I степени было 29 больных (48,3%), с АГ II степени – 31 больной (51,6%). Длительность артериальной гипертензии составила от 2 до 18 лет, в среднем –  $5,3 \pm 0,8$  года.

Всем больным проводилась немедикаментозная терапия, направленная на снижение избыточной массы тела, оптимизацию физической активности, диетотерапию – стол №10 по Певзнеру с ограничением поваренной соли, рекомендовался отказ от курения.

Основанием для назначения медикаментозной терапии было наличие стабильной АГ по данным СМАД, идентификация вторичного характера АГ, наличие поражений “органов-мишеней”, АГ II степени, неэффективность немедикаментозной терапии. Гипотензивную терапию 1 препаратом проводили у 42 больных, двумя препаратами – у 4 больных. Для гипотензивной терапии использовали ингибиторы АПФ (ренитек, престариум), диуретики (арифон), антагонисты  $\text{Ca}^{2+}$  (амлодипин, кордафлекс-ретард);

14 больным проводили только немедикаментозную терапию.

Полной нормализации АД удалось добиться у 43 больных из числа лиц, получавших медикаментозную терапию, неполной – у 3 больных, в том числе у 2 из которых при обследовании была выявлена гипоплазия почки и у 1 – хронический гломерулонефрит.

Группу обследования родителей составили 40 женщин и 39 мужчин, в возрасте от 38 до 61 года, в среднем –  $47,4 \pm 0,5$  года.

В группе родителей с нормальной массой тела было 18 человек, из них 6 женщин и 12 мужчин с ИМТ от  $20,7 \text{ кг/м}^2$  до  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , в среднем –  $23,6 \pm 0,6 \text{ кг/м}^2$ . С избыточной массой тела – 24 человека, 12 женщин и 12 мужчин с ИМТ от  $25,8 \text{ кг/м}^2$  до  $29,8 \text{ кг/м}^2$ , в среднем –  $27,9 \pm 0,5 \text{ кг/м}^2$ . С ожирением I степени было 22 человека, 11 женщин и 11 мужчин с ИМТ от  $30,0 \text{ кг/м}^2$  до  $34,7 \text{ кг/м}^2$ , в среднем –  $32,1 \pm 0,6 \text{ кг/м}^2$ . С ожирением II степени – 13 человек: 10 женщин и 3 мужчины, III степени – 2 человека, 1 женщина и 1 мужчина с ИМТ от  $35,1 \text{ кг/м}^2$  до  $42,7 \text{ кг/м}^2$ , в среднем –  $37,5 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$ .

Продолжение таблицы 2

**Частота и характер изменений функции и структуры почек и мочевыделительных органов по данным методов инструментальной диагностики при АГ в зависимости от наличия гиперурикемии**

|                                                                                             |        |        |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|
| Хронический пиелонефрит                                                                     | 3      | 2      | 0      |
| Аномалии развития почек:<br>– неполное удвоение ЧЛС<br>– гипоплазия ЧЛС<br>– дистопия почек | 11     | 9      | 4      |
| Кисты почек                                                                                 | 0      | 1      | 0      |
| Птоз:<br>-одной почки<br>-двух почек                                                        | 7<br>3 | 2<br>1 | 1<br>0 |
| МКБ                                                                                         | 1      | 0      | 0      |
| Без изменений                                                                               | 12     | 6      | 5      |
| Экскреторная урография (число исследований):                                                | n=7    | n=3    | n=0    |
| Птоз, дистопия                                                                              | 1      | 1      | 0      |
| Расширение и деформация ЧЛС                                                                 | 3      | 2      | 0      |
| Аномалии развития почек                                                                     | 3      | 2      | 0      |
| Без изменений                                                                               | 1      | 0      | 0      |
| Цветная доплерография почечных артерий (число исследований):                                | n=7    | n=7    | n=6    |
| Снижение перфузии:<br>-одной почки<br>-двух почек                                           | 1<br>2 | 0<br>2 | 0<br>0 |
| Добавочная почечная артерия                                                                 | 2      | 0      | 0<br>0 |
| Раннее деление сосудов                                                                      | 2      | 0      | 0      |
| Без изменений                                                                               | 0      | 5      | 6      |
| Ангиография (число исследований):                                                           | n=4    | n=1    | n=0    |
| Аномалия развития почки                                                                     | 1      | 0      | 0      |
| Фибромускулярная дисплазия артерий почек                                                    | 2      | 1      | 0      |
| Без изменений                                                                               | 1      | 0      | 0      |

Наследственная отягощенность по артериальной гипертензии в группе родителей в 1,4 раза чаще отмечалась по женской линии – у 71 человека (89,8%), чем по мужской – у 49 человек (62%). По заболеваниям почек наследственная отягощенность выявлялась у 10 человек (12,6%) по мужской линии и в 2,5 раза чаще по женской линии – у 25 человек (31,6%).

У 74 родителей (93,6%) семейный анамнез был отягощен по ИБС, 31 человек (39,2%) имел отягощенную наследственность по ЦВБ и ОНМК.

По сахарному диабету наследственная отягощенность была отмечена в 10 случаях, из них по женской линии у 9 человек и только у 1 человека по мужской линии.

Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке наследственной отягощенности по ожирению с преобладанием в 1,8 раза по женской линии – у 31 человека (39,2%), по мужской линии – у 17 человек (21,5%).

Артериальная гипертензия диагностировалась у родителей на основании анамнестических данных, а также на основании регистрации АД, проводившейся стандартным аускультативным мето-

дом не реже 3 раз за время наблюдения, с оценкой уровня АД, используя классификацию ВОЗ, МОАГ (1999) и ВНОК (2004). АГ I степени была выявлена у 11 родителей (13,9%): у 3 женщин и 8 мужчин; АГ II степени – у 52 родителей (65,8%): у 30 женщин и 22 мужчин. АГ III степени диагностирована у 8 родителей (10,1%), в том числе у 1 женщины и 7 мужчин. Всего доля больных артериальной гипертензией в группе родителей призывников составила 89,8% – 71 человек. Без артериальной гипертензии было 8 родителей, в том числе 6 женщин и 2 мужчин. Длительность артериальной гипертензии у них варьировала от 3 до 36 лет, в среднем –  $19,2 \pm 2,1$  года.

Исходный уровень АД у родителей, страдающих АГ, составил (в среднем): систолическое –  $164,1 \pm 1,5$  (от 140 до 220), диастолическое –  $99,8 \pm 1,2$  (от 90 до 120) мм рт. ст. Не принимали лекарственную терапию до обращения в стационар 36 из них, а еще 35 человек получали терапию нерегулярно. Монотерапия была назначена 49 больным, комбинированная терапия двумя и тремя препаратами – 15 больным, 7 боль-

Таблица 3

Данные эхокардиографического исследования у призывников с артериальной гипертензией в зависимости от наличия гиперурикемии

| Методы, показатели                    | Группы больных               |                                            |                                           |
|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                       | Призывники без гиперурикемии | Призывники с гиперурикемией без нефропатии | Призывники с нефропатией и гиперурикемией |
| Эхокардиография (число исследований): | n=28                         | n=21                                       | n=11                                      |
| Гипертрофия левого желудочка:         |                              |                                            |                                           |
| – начальная                           | 12                           | 16                                         | 7                                         |
| – умеренная                           | 11                           | 8                                          | 5                                         |
| –выраженная                           | 1                            | 6                                          | 2                                         |
|                                       | 0                            | 2                                          | 0                                         |
| Без гипертрофии левого желудочка      | 18                           | 4                                          | 3                                         |
| Пролапс митрального клапана           | 12                           | 8                                          | 3                                         |
| Добавочная хорда левого желудочка     | 10                           | 9                                          | 2                                         |

ным было рекомендовано только немедикаментозное лечение.

Из других заболеваний сердечно-сосудистой системы в группе родителей наиболее часто диагностировались такие формы ИБС, как постинфарктный кардиосклероз – 3 случая (3,8%), в том числе с постоянной формой мерцательной аритмии 2 случая, стенокардия напряжения II-III функциональных классов – 4 случая (5%). Все эти больные были мужчинами в возрасте от 48 до 52 лет. Мерцательная аритмия – пароксизмальная форма – была выявлена у 1 больной, еще в одном случае был выявлен CLC-синдром. Варикозная болезнь нижних конечностей была отмечена у 3 больных, один из которых перенес ТЭЛА.

Патология органов дыхания диагностирована у 13 родителей, из них 9 случаев хронического бронхита, 4 случая хронического гайморита.

Из заболеваний желудочно-кишечного тракта чаще других выявляли хроническую язву желудка и 12-перстной кишки – у 8 больных (10,1%) и хронический гастрит – у 6 больных (7,6%), реже – ЖКБ, хронический холецистит – у 5 больных (6,3%) и хронический панкреатит – у 1 больного (1,3%).

Самыми частыми неврологическими заболеваниями и симптомами у родителей были цереброваскулярная болезнь (6 случаев), частые головные боли (10 случаев) – как правило, на фоне быстрого повышения АД. Инсульт перенес 1 мужчина с АГ III степени, 52 лет. Признаки вертебро-базилярной недостаточности были выявлены у 9 родителей.

Из сопутствующих эндокринных заболеваний выявлялись сахарный диабет II типа – в 2 случаях, узловой зоб и хронический тиреоидит – по 1 случаю. Наиболее частой формой гинекологической патологии у матерей призывников была миома матки – у 2 женщин.

Из заболеваний костно-мышечной системы в группе были диагностированы остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника – у 13 родителей (16,4%).

#### Критерии исключения

В исследование не включали призывников с уточненным ранее характером артериальной гипертензии, клинически выраженным сахарным диабетом, с декомпенсированными заболеваниями печени в анамнезе, с сердечной и дыхательной недостаточностью, страдающих ревматизмом и пороками сердца, с системными заболеваниями соединительной ткани, а также принимающих стероидные препараты.

Исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики у призывников проводили методами эхокардиографии и суточного мониторирования АД.

Эхокардиографию выполняли на аппарате “Acuson – 128XP” фирмы “Acuson Corporation” (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Для оценки выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка применяли методику расчета массы левого желудочка (LVmass) по формуле Devereux R.B. (1984). С последующим расчетом данного показателя на  $1 \text{ м}^2$  площади поверхности тела – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в  $\text{г/м}^2$ . Согласно имеющимся рекомендациям ВНОК (2004), по оценке выраженности ремоделирования сердца у больных АГ, в качестве критерия гипертрофии ЛЖ у призывников старше 18 лет мы использовали значения ИММЛЖ больше или равные  $125 \text{ г/м}^2$ . Оценивая наличие гипертрофии миокарда ЛЖ у призывников до 18 лет в качестве критерия использовали значение ИММЛЖ большее или равное  $116 \text{ г/м}^2$ . Исследование было выполнено у 60 призывников.

Для суточного мониторирования артериального давления использовали монитор “МД-110” фирмы “Медиком” (Россия), работающий по осциллометрическому принципу и соответствующий стандартам “Association for the Advancement of Medical Instrumentation” (AAMI) и “British Hypertensive Society” (BHS).

Комплексное исследование функции и структуры органов МВС включало исследование мочи и моче-

вого осадка, анализ по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, экскреции альбуминов в утренней моче с использованием иммунотурбидиметрического метода, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови. В комплексе эти исследования были выполнены у 60 призывников, у родителей данные исследования выполнялись по показаниям.

Инструментальная диагностика включала УЗИ почек и органов мочевыводящей системы (МВС), цветную доплерографию сосудов почек, динамическую сцинтиграфию почек и радионуклидную ангиографию, статическую сцинтиграфию почек, экскреторную урографию, по показаниям — ангиографию сосудов почек.

По данным динамической сцинтиграфии почек и радионуклидной ангиографии с использованием индикатора ДТПА-технеций-99m, оценивали состояние абдоминальной аорты, симметричность кровотока по внутривисцеральным артериям, динамику накопления и выведения радионуклида в ткани почек и скорость его выделения в чашечно-лоханочную систему (Зубовский Г.А., 1992). Всего данным методом исследовали 139 человек (60 призывников и 79 родителей).

Статическую сцинтиграфию с использованием радионуклида технеций-99m-ТСК-12 применяли с целью оценки плотности капиллярного русла почек, состояния их канальцевого аппарата, наличия диффузной и очаговой неоднородности накопления, дефектов, изменения формы и положения почек (Беличенко О.И., 1982). Всего данным методом были исследованы 139 человек (60 призывников и 79 родителей).

Топику и анатомию почек и органов МВС оценивали методом сонографии на ультразвуковом сканере "Lojik-400" фирмы "General Electric" (USA) в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюминальным и трансабдоминальным доступами, применяя для оценки нефроптоза ортостатическую пробу (Титов В.Н., 2004). Всего исследование было проведено у 139 человек (у 60 призывников и у 79 родителей).

Для оценки пассажа мочи использовали рентгеноконтрастную экскреторную урографию с урографинном по стандартной методике (Карпенко В.С., 1977). Всего данным методом исследованы 10 призывников.

С помощью цветной доплерографии почечных артерий, выполненной на ультразвуковом аппарате "Esaote Technos MP" (Япония) в режиме цветного доплеровского картирования, оценивали тип кровоснабжения, сосудистую архитектуру обеих почек, определяли такие показатели, как пиковая скорость кровотока в систолу и в диастолу, резистивный индекс, время ускорения, ренальноаортальный индекс, диаметр артерии (Куликов В.П., 1997). Метод высокоспецифичен для определения стенозирующих поражений почечных артерий, наличия добавочных почечных артерий и другой сосудистой патологии (Кунцевич Г.И. с соавт.,

2004). Всего данным методом обследованы 20 призывников и 5 родителей.

По показаниям, для оценки состояния артериального русла почек использовали рентгеноконтрастную аортографию с селективной ангиографией почечных артерий по методике Сельдингера. Всего проведено 9 ангиографий.

Все результаты исследования были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ "Excel". Для сравнения непрерывных переменных использовали "t-критерий" Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По признаку наличия гиперурикемии и нарушений поглотительно-выделительной функции почек мы разделили всех мужчин-призывников, больных АГ, на 3 группы: с нормальным уровнем мочевой кислоты в плазме периферической крови — 1-я группа (28 человек); с повышенным уровнем мочевой кислоты и нормальными показателями поглотительно-выделительной функции почек по данным метода ДСП, или минимальными их изменениями при отсутствии патологического мочевого осадка — 2 группа (21 больной); с повышенным уровнем мочевой кислоты, выраженными нарушениями поглотительно-выделительной функции почек и наличием мочевого синдрома — 3-я группа (11 больных), табл.1-3.

Сравнение данных в трех группах позволило нам установить, что больные с гиперурикемией чаще страдали ожирением I-II степени, чем призывники с нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. Так, в группе без нарушений обмена мочевой кислоты их доля составляла 14,3%, во 2-й группе с гиперурикемией — 38,1%, а в 3-й группе — 72,7%. У родственников призывников наследственная отягощенность по ожирению выявлялась по женской линии в несколько раз чаще у больных в группах с гиперурикемией, по сравнению с 1-й группой — в 2-2,5 раза чаще. По мужской линии отличие по этому признаку не было существенным.

Уровень гликемии у призывников с гиперурикемией в 3-й группе был в среднем достоверно выше, чем в 1-й группе больных АГ с нормальным уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови — на 5,8% ( $p < 0,01$ ), при этом ни у одного из обследованных концентрация глюкозы не превышала уровня 6,7 ммоль/л, выше которого регистрируется зона гипергликемии. Частота наследственной отягощенности по сахарному диабету была выше у больных с гиперурикемией в 1,8-4,2 раза.

Концентрация креатинина плазмы была выше на 9,2-11,3% в группах больных с гиперурикемией; при сравнении показателя между группами 1-3 это различие было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ).

Во 2 и 3 группах больных с гиперурикемией скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина была

на 9,2-15,4% выше, чем в 1-й группе, но это различие не было статистически достоверным.

Изменения мочевого осадка выявлялись наиболее часто у больных 3-й группы и в несколько раз чаще, чем в 1-й группе, в том числе цилиндрурия, снижение удельной плотности мочи, выделение солей мочевой кислоты. По таким параметрам мочевого синдрома, как лейкоцит-, эритроцит-, протеин- и бактериурия, частота изменений в трех сравниваемых группах была примерно сходной.

Средние показатели утренней альбуминурии были на 32-59% выше в группе призывников с гиперурикемией, чем у призывников с нормальным уровнем мочевой кислоты. Между группами 1 и 3 это различие было высокодостоверным ( $p < 0,001$ ).

По результатам инструментальной диагностики (динамическая сцинтиграфия почек — ДСП), нарушения экскреторной функции сразу 2-х почек встречались в 3-й группе в 5,1 раза чаще, чем в 1-й и в 3,8 раза чаще, чем во 2-й (табл.2). Такие выраженные изменения функции двух почек, как замедление и секреторной, и экскреторной фаз выявлялись более чем у половины больных, что было в 5,9-13,2 раза чаще, чем в 1 и 2-й группах больных. Признаки выраженных изменений перфузии почек, по данным ДСП, были характерны для больных первой — 39,3% случаев и второй группы — 47,6%, но не отмечены в 3-й группе.

По данным статической сцинтиграфии почек признаки неравномерного накопления радиофармпрепарата в почках выявлялись в группах примерно со сходной частотой: в одной почке — от 57,7 до 63,6%, в двух почках — от 32,1 до 45,4%, при этом признаки уменьшения действующей паренхимы выявлялись только у больных первых двух групп в 25 и 19%, соответственно, и не диагностировались в 3-й группе. Явления птоза и дистопии почек существенно чаще встречались у больных 1-й группы — в 35,7% случаев; в 1,6 раза реже во 2-й группе с гиперурикемией и в 3,9 раза реже в 3-й группе с таким нарушением метаболизма. По данным ультразвуковой диагностики, такие соотношения признаков нефроптоза и дистопии почек в группах были подтверждены. Признаки хронического пиелонефрита, кисты почек, мочекаменная болезнь, по данным УЗИ, выявлялись только в 1-й и 2-й, но не в 3-й группе. В то же время признаки аномального развития почек и их чашечно-лоханочной системы выявлялись в группах с примерно сходной частотой — от 36,4% до 42,8%.

По результатам исследования почечного кровотока и структуры почечных сосудов методами доплерографии и рентгеноконтрастной ангиографии, аномалии развития почечных артерий типа фибромаскулярной дисплазии, добавочных почечных артерий, раннего деления сосудов отмечались практически только в 1-й группе больных (один случай фибромаскулярной дисплазии почечной артерии был во 2-й группе).

Признаки гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) в 3-х группах больных выявлялись существенно чаще у больных с гиперурикемией, во второй группе в 1,78 раза чаще, чем в первой, в 3-й — в 1,48 раза, чем в 1-й (табл.3). Соответственно чаще у них выявлялись и признаки умеренной ГЛЖ — во второй группе — в 7,9 раза, в 3-й — в 5,6 раз. Признаки ГЛЖ отсутствовали у 64,3% больных первой группы и лишь у 19-27,3% во 2-й и 3-й группах, соответственно.

### Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить, что у части молодых мужчин призывного возраста (в интервале 16-26 лет), больных хронической АГ, в основном с избыточной массой тела и тенденцией к увеличению уровня глюкозы и концентрации мочевой кислоты в плазме крови, имеются признаки почечной дисфункции с нарушениями секреции и экскреции, чаще сразу двух почек, нарушения концентрационной функции почек, цилиндрурия, микропротеинурия. Для этой дисфункции не характерна связь с лейкоцит- и бактериурией, с наличием признаков хронического или острого воспаления чашечно-лоханочной системы и канальцев, с нарушением васкуляризации почек, нефроптозом и дистопией.

Согласно полученным результатам, мы можем сделать предположение, что такое поражение почек может быть проявлением уратной нефропатии хронического течения. По имеющимся научным данным, искусственно вызываемая гиперурикемия может приводить к развитию тубуло-интерстициального повреждения почек в эксперименте [9].

По сведениям Н.А.Мухина, И.М.Балкарова [10], в развитии уратной нефропатии имеет значение наследственная отягощенность по подагре. Авторы наблюдали 124 пациентов с наследственной отягощенностью по подагре, из которых у 68 имелись признаки уратной нефропатии в виде минимальной протеинурии, микрогематурии, выделения солей мочевой кислоты с мочой. Однако характерными для уратной нефропатии считается и развитие мочекаменной обструкции мочевыводящих путей, и нефролитиаза.

В нашем исследовании возможная связь с заболеваниями, наследуемыми одновременно с гиперурикемией, была проанализирована у родственников призывников. При этом установлено, что имеется существенная связь между гиперурикемией и наследственной отягощенностью по патологии почек (мужская линия), сахарному диабету (мужская и женская), ожирению (женская).

Развитие уратной нефропатии исследователи вопроса также связывают с приемом ряда лекарственных препаратов. Урикозурическим эффектом могут обладать салицилаты, эстрогены, тетрациклины и др. Локальная ишемия и местная тканевая гипоксия мозгового вещества почек, в том числе при врожденных ано-

маниях развития почек и их чашечно-лоханочной системы, могут нарушать уратный клиренс почки и приводить к поражению околоканальцевых капилляров, вызывая тубулоинтерстициальные повреждения [11].

В нашем исследовании признаки врожденных аномалий почек и их чашечно-лоханочной системы действительно могли быть одной из причин изменений обмена мочевой кислоты, так как выявлялись методами инструментальной диагностики у 40-45% больных в группах с гиперурикемией.

Причины выявленной в нашем исследовании существенной связи между гипертрофией ЛЖ и гиперурикемией, видимо, в определенной мере объясняются большей тяжестью течения АГ. Так, в группах больных с гиперурикемией была несколько выше доля больных с АГ 2 степени тяжести, чем в 1-й группе, без нарушений обмена мочевой кислоты. В то же время мы не можем исключить влияние самой гиперурикемии на метаболизм миокарда и возможность развития его гипертрофии. Возможно, что такое влияние связано с сопутствующими у больных с гиперурикемией нарушениями липидного, углеводного и азотистого обмена, декомпозицией жира в ткани миокарда, влиянием на процессы роста миоцитов ряда инсулиноподобных факторов роста и начальных проявлений азотемии.

#### Литература

1. Report of Second Task Force on Blood Pressure Control in Children // Pediatrics. 1987. - V.79. - P.1-25
2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России // Педиатрия. 2003. - №2. (Приложение 1). - С.1-31.
3. Царегородцева Л.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков // Качество жизни. Медицина. - 2005. - №3. - С.43-47.
4. Кокшарова Е.А., Глубоков Д.А. Отягощенная наследственность как фактор риска развития гипертонической болезни у мужчин разного возраста. //Сб. "Новые технологии": Челябинск. - 1997. - С.27-32.
5. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета // Сахарный диабет. - 2000. - №1. - С.2-10.
6. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А и др. Основные причины развития "гипертонической болезни."

#### Заключение

Таким образом, у значительной части молодых мужчин призывного возраста, страдающих хронической артериальной гипертензией, выявляется гиперурикемия. При комплексном клинико-биохимическом и инструментальном исследовании у значительной части из них выявляются признаки почечной дисфункции с микропротеинурией, цилиндрурией, снижением секреторной функции почек, нарушением экскреторной и концентрационной функции канальцев, чаще обеих почек. Такие больные чаще имеют наследственную отягощенность по заболеванию почек у родителей по мужской линии, повышение уровня креатинина в плазме крови, избыточную массу тела и наследственную отягощенность по ожирению по женской линии, увеличение концентрации глюкозы в крови и отягощенность по сахарному диабету. У них чаще выявляются признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, но реже — явления дистопии, нефроптоза, нарушения васкуляризации почек и аномалии развития их сосудов.

Принимая во внимание многосиндромность поражения у таких больных, можно считать целесообразным выделение гиперурикемической нефропатии в отдельную форму вторичной гипертензии.

7. Keller G., Zimmer G., Mall G. et al. Nephron number in patients with primary hypertension // N. Engl. J. Med. - 2003. - №2. - P.101-108.
8. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия у подростков // В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. Media Medica. 2005. - С.471-489.
9. Bluestone R., Waisman J., Klinenberg J.R. Chronic experimental hyper-uricemic nephropathy-biochemical and morphological characterization // Lab. Invest. - 1975. - V.3 (3). - P.273-279.
10. Мухин Н.А., Балкаров И.М. Подагрическая почка. // В кн. Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. М. Медицина. 2000. - С.422-428.
11. Richard J., Jonson M.D., Salah D. et al. Reappraisal of Pathogenesis and Consequences of Hyperuricemia in Hypertension, Cardiovascular Disease and Renal Disease // Am.J.Kidn.Dis. - 1999. - V.33 (2). - P.225-234.

#### Abstract

*To clarify the specific features of renal dysfunction and their role in arterial hypertension (AH) progression, in 60 men of draft military age (16-26 years) and 79 parents, a complex clinical, laboratory and instrumental examination was performed. It included plasma uric acid and microalbuminuria measurement, dynamic and static scintigraphy, renal ultrasound tomography, renal artery Doppler ultrasound, echocardiography, and 24-hour blood pressure monitoring.*

*The patients with AH, hyperuricemia, and nephropathy demonstrated microproteinuria, cylindruria, reduced tubular concentration ability, and disturbed renal secretion and excretion, typically bilateral. Individuals with hyperuricemic nephropathy more often had renal disease, diabetes mellitus, or obesity in family history, demonstrated higher levels of plasma creatinine and glucose, as well as higher prevalence of obesity and left ventricular hypertrophy. Hyperuricemic nephropathy should be considered as a separate form of secondary AH.*

**Key words:** Arterial hypertension, hyperuricemia, renal function, nephropathies, young men, men, heredity.

Поступила 18/07-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: alifilenko@rambler.ru

[Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой, Машукова Ю.М. (\*контактное лицо) — ассистент кафедры, Евсиков Е.М. — профессор кафедры, Теплова Н.В. — ассистент кафедры, Ошнокова А.А. — ассистент кафедры].

## ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Астахова З.Т., Айдарова В. А. \*, Еналдиева Р.В., Канукова Ф.У.

Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава, Владикавказ

### Резюме

Проводили сравнительную оценку изменений центральной и внутрисердечной гемодинамики у пожилых больных с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. В исследование были включены 102 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени, которых разбили на 2 группы: первая группа — основная, 37 пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией, вторая группа — 65 больных с систоло-диастолической артериальной гипертензией. Больные в группе ИСАГ и СДАГ были сопоставимы по полу и возрасту. Всем пациентам проводилось доплерэхокардиографическое исследование (ДЭхоКГ) сердца по стандартной методике. Вычисляли ударный объем (УО) левого желудочка (ЛЖ), КСР и КДР ЛЖ, (ФВ, %), ( $\Delta S$ , %). Рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ. Общее периферическое сопротивление определяли неинвазивным методом по общепринятым формулам. В результате исследования установлено нарушение внутрисердечной, центральной гемодинамики и геометрии миокарда ЛЖ у больных ИСАГ, что необходимо учитывать в определении степени риска, прогноза и лечения заболевания.

**Ключевые слова:** гемодинамика, изолированная систолическая, систоло-диастолическая гипертония, пожилой возраст.

В последние годы существенно изменились взгляды на патофизиологию АГ у пожилых. В большей степени это объясняется выходом на первый план изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). К настоящему времени получены многочисленные данные, свидетельствующие о роли нарушений нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса в патогенезе гипертонической болезни (ГБ), в том числе у пожилых и стариков [1,4,7]. Однако недостаточно изучены нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ), которые сопровождаются увеличением пульсового давления (ПД) — предиктором высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у пожилых и стариков [5,6,8,11,12].

Если в молодом возрасте повышение АД обусловлено преимущественно повышением тонуса гладкомышечных клеток сосудов и сопротивления кровотоку (в результате повышения тонуса мелких артерий и артериол), то при ИСАГ у пожилых и стариков до настоящего времени, по крайней мере в ее начальных стадиях, не установлены специфические трансформации центральной и периферической гемодинамики, и грань между изменениями системной гемодинамики у больных с изолированной систолической артериальной гипертензией и систоло-диастолической гипертонией довольно условна. Работ, посвященных изучению типов гемодинамики у пожилых больных, недостаточно, мнения авторов противоречивы. До сих пор нет ясности в соотношении разных типов центральной гемодинамики даже у больных с систоло-диастолической формой АГ (СДАГ). Между тем,

решение этого вопроса необходимо для выбора правильной тактики лечения этой категории больных и проведения патогенетически обоснованной медикаментозной терапии.

Цель исследования — комплексная оценка внутрисердечной и центральной гемодинамики у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией в сравнении с больными с систоло-диастолической артериальной гипертензией.

### Материал и методы

Обследованы 2 группы больных АГ, сопоставимые по полу и возрасту: 1-ю основную группу составили 37 больных ИСАГ (12 мужчин и 25 женщин), средний возраст —  $69,2 \pm 7,0$  лет, средняя продолжительность ИСАГ —  $13,4 \pm 4,2$  лет; 2-ю группу (сравнения) составили 65 больных (22 мужчин и 43 женщин) с систоло-диастолической артериальной гипертензией, средний возраст —  $61,9 \pm 4,3$  лет (колебания от 48 лет до 75 лет). Средняя продолжительность СДАГ —  $24,2 \pm 5,7$  лет. Кроме того, была обследована контрольная группа I из 23 человек — пожилых и стариков, практически здоровых, не страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопоставимых с больными АГ по полу и возрасту, а также 28 человек — лица пожилого возраста, не страдающие повышением АД с ишемической болезнью сердца, которые составили 2-ю контрольную группу. Из исследования были исключены больные с ожирением 3-4 степени, декомпенсированным сахарным диабетом, постинфарктным кардиосклерозом, тяжелой сердечной недостаточностью, заболеваниями легких и почек.

Таблица 1

Изменение гемодинамических показателей при артериальной гипертензии ( $M \pm m$ )

| Показатели               | Контрольная группа I<br>n-23 | Контрольная группа II<br>n-28 | Больные СДАГ<br>n – 65 | Больные ИСАГ<br>n – 37 |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| ЧСС, уд/мин              | 72,0±1,3                     | 78,7±2,5                      | 85,8±2,2***            | 81,4±1,7***            |
| МОК, л/мин               | 5,4±0,2                      | 6,4±0,3*                      | 7,1±0,4***             | 5,9±0,3^               |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup> | 2,8±0,1                      | 3,6±0,1***                    | 3,9±0,3***             | 3,2±0,1*               |
| САД, мм рт.ст.           | 125,0±1,5                    | 115,6±1,0                     | 164,7±3,6***           | 155,4±3,6***           |
| ДАД, мм рт.ст.           | 77,8 ±0,7                    | 74,7±0,8                      | 102,2±1,6***           | 81,8±1,1*              |
| АДср., мм рт.ст.         | 94,2±0,9                     | 88,9±0,4***                   | 122,9±2,1***           | 109,3±1,2***           |
| ПД, мм рт.ст.            | 47,2±0,1                     | 40,9±0,5***                   | 62,5±0,8***            | 71,9±0,6***            |

**Примечание:** \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой I; ^ $p < 0,05$  в сравнении с больными СДАГ.

Допплерэхокардиографическое исследование (ДЭхоКГ) сердца выполняли с помощью аппарата «Siemens— Sonoline G60» по стандартной методике. Вычисляли ударный объем (УО) левого желудочка (ЛЖ) как разность конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КСО и КДО), для чего определяли конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР и КДР) ЛЖ в М-режиме из стандартной парастернальной позиции [9]. О сократительной способности миокарда судили по фракции выброса (ФВ, %), которую рассчитывали как процентное отношение разницы КДО и КСО к КДО, а также по степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу ( $\Delta S, \%$ ) по формуле:  $\Delta S, \% = (КДР - КСР) / КДР$ .

Минутный объем крови вычисляли по формуле:

МОК (л/мин) = УО  $\times$  ЧСС, где ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту. Нормировали величины УО и МОК на площадь поверхности тела (ППТ) и определяли, таким образом, ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>) и сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>), который более достоверно отражает соответствие кровотока потребностям организма.

О ремоделировании ЛЖ судили общепринятым методом – рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по скорректированной кубической формуле (Devereux R.B., 1986) и индекс ММЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м<sup>2</sup>) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, а также относительную толщину стенок миокарда (ОТС) по формуле:  $ОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$ , где МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ. Нормальной считали геометрию ЛЖ при нормальном ИММ ЛЖ (менее 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин и менее 110 г/м<sup>2</sup> у женщин) в сочетании с  $ОТС < 0,45$ . О концентрическом ремоделировании ЛЖ судили по увеличению показателя  $ОТС > 0,45$  при нормальном ИММ ЛЖ. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) диагностировалась при повышении ИММ ЛЖ в сочетании с  $ОТС < 0,45$ . О концентрической ГЛЖ (КГЛЖ) говорили при повышенном ИММ ЛЖ и  $ОТС > 0,45$ .

Общее периферическое сопротивление определяли неинвазивным методом по общепринятым формулам:

$ОПСС (дин \cdot с \cdot см^{-5}) = 79,92 \cdot АДср. / МОК$ , где АДср. (мм рт.ст.) =  $(САД + 2 \cdot ДАД) / 3$ , где САД – систолическое АД (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.); МОК – минутный объем крови (л/мин).

Для повышения информативности показателя ОПСС вычисляли удельное периферическое сопротивление в единицах Вуда [3]:  $УПС (ед/м^2) = ОПСС / ППТ / 80$ , где ППТ – площадь поверхности тела (м<sup>2</sup>);  $80 дин \cdot с \cdot см^{-5} - 1$  единица Вуда.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Excel для Microsoft Office на ПК IBM Pentium II-333. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования показателей центральной и периферической гемодинамики у больных АГ представлены в табл. 1.

При анализе изменения ЧСС у больных СДАГ и больных ИСАГ в сравнении с лицами контрольных групп I–II была выявлена тенденция к тахикардии, более выраженная при СДАГ ( $p < 0,001$ ). Появление тахикардии, как правило, свидетельствует о развитии сердечной недостаточности и включении механизмов компенсации нарушений сердечной деятельности, что позволяет поддерживать сердечный выброс, адекватный потребностям организма. Сердечный выброс (МОК) у больных СДАГ и в контрольной группе II достоверно превышал сердечный выброс у лиц пожилого возраста контрольной группы I, не страдающих заболеваниями ССС. У больных ИСАГ значение МОК было достоверно ниже, чем у больных СДАГ ( $p < 0,05$ ). Изменения показателя СИ, который более достоверно отражает соответствие кровотока потребностям организма, носили аналогичный характер. Таким образом, несмотря на выраженную тахикардию, при ИСАГ значения сердечного выброса и СИ оказались сниженными в сравнении с больными СДАГ и контрольной группой II (табл. 1), что свидетельствует о нарушении компенсаторно-приспособительных механизмов у больных изолированной систолической АГ.

Таблица 2

Изменение ЭхоКГ показателей, характеризующих систолическую функцию, при артериальной гипертензии ( $M \pm m$ )

| Показатели                   | Контрольная группа I<br>n-23 | Контрольная группа II<br>n-28 | Больные СДАГ<br>n – 65 | Больные ИСАГ<br>N – 37 |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| КДО, мл                      | 121,3 $\pm$ 2,1              | 154,2 $\pm$ 8,0               | 161,3 $\pm$ 5,5***     | 147,5 $\pm$ 4,8**      |
| КСО, мл                      | 46,8 $\pm$ 1,6               | 72,9 $\pm$ 4,5                | 76,9 $\pm$ 3,3***      | 72,6 $\pm$ 3,7***      |
| УО, мл                       | 73,3 $\pm$ 1,7               | 81,1 $\pm$ 4,9                | 84,5 $\pm$ 3,3*        | 75,2 $\pm$ 2,6 ε       |
| УИ, мл/м <sup>2</sup>        | 38,8 $\pm$ 0,9               | 45,1 $\pm$ 1,9*               | 47,4 $\pm$ 1,2**       | 41,8 $\pm$ 1,1εε       |
| ФВ, %                        | 61,4 $\pm$ 1,1               | 53,1 $\pm$ 1,5***             | 51,3 $\pm$ 0,8***      | 50,8 $\pm$ 1,2***      |
| ΔS, %                        | 32,1 $\pm$ 0,4               | 27,9 $\pm$ 0,7***             | 26,5 $\pm$ 0,6***      | 25,6 $\pm$ 0,7***      |
| ОПСС, дин*с*см <sup>-5</sup> | 1469,3 $\pm$ 58,1            | 1332,7 $\pm$ 82,6             | 1579,8 $\pm$ 76,3*     | 1675,8 $\pm$ 47,0*     |
| УПС, ед. Вуда/м <sup>2</sup> | 9,6 $\pm$ 0,8                | 9,3 $\pm$ 0,5                 | 10,8 $\pm$ 0,5         | 11,6 $\pm$ 0,3*        |

**Примечание:** \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 в сравнении с контрольной группой I; ε p<0,05, εε p<0,01 в сравнении с больными СДАГ.

При анализе показателей артериального давления было установлено снижение АДср. в контрольной группе II в сравнении с АДср. у лиц контрольной группы I (p<0,001). У больных АГ повышение показателя среднего гемодинамического давления было более выраженным при СДАГ (p<0,001). Увеличение пульсового давления наиболее значимым было в группе больных ИСАГ. Для суждения о нарушении сократительной функции миокарда нами был использован такой высокоинформативный неинвазивный метод исследования внутрисердечной гемодинамики, как доплерЭХОКГ, что позволило получить новые данные о систолической функции миокарда ЛЖ у больных ИСАГ.

Результаты ЭхоКГ исследования систолической функции ЛЖ представлены в табл. 2.

При анализе полученных данных установили снижение фракции выброса (ФВ, %) и укорочения (ΔS, %), характеризующих глобальную сократимость миокарда ЛЖ, в том числе при ИСАГ (до 50,8 $\pm$ 1,2%). Одним из наиболее экономичных механизмов компенсации нарушений сердечной деятельности у больных служит увеличение ударного объема сердца и УИ, что было выявлено у больных СДАГ (p<0,05) и в контрольной группе II (у больных с заболеваниями ССС, не страдающих АГ). Однако при ИСАГ не было выявлено повышения УО ЛЖ и УИ, и сердечный выброс (МОК) обеспечивался преимущественно за счет учащения ЧСС (табл. 1), хотя поддержание адекватного потребностям организма МОК за счет тахикардии не экономично и говорит о крайнем напряжении адаптивных механизмов, что необходимо учитывать в оценке прогноза заболевания и определении тактики лечения больных ИСАГ.

При анализе интегрального распределения больных по степени снижения величины ФВ установили, что у 43,8% больных ИСАГ значения показателя были ниже 50%, в то время как при систоло-диастолической гипертензии ФВ ниже 50% была выявлена только у 25,7% больных, что также подтверждает более глу-

бокие нарушения систолической функции миокарда при ИСАГ. В таком случае, возможно, предиктором высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИСАГ следует считать не только увеличение ПД, но и снижение УО и ФВ в результате нарушения глобальной сократимости миокарда ЛЖ, что закономерно приводит к манифестации сердечной недостаточности и ишемии жизненноважных органов и тканей.

Важной характеристикой центральной гемодинамики служит величина ОПСС (табл.2). Как было установлено, у лиц пожилого возраста, страдающих ИСАГ, показатели ОПСС и УПС были достоверно выше, чем в контрольной группе практически здоровых пожилых людей (p<0,05), но различия между показателями периферического сопротивления у больных ИСАГ и СДАГ практически отсутствовали. Однако при анализе интегрального распределения больных по типам нарушения центральной гемодинамики (ЦГД) было выявлено, что у 61,1% практически здоровых лиц пожилого возраста (контрольная группа I) тип ЦГД – эукинетический (колебания величины ОПСС в пределах нормальных значений – до 1500 дин\*с\*см<sup>-5</sup>). У 11,2% обследованных этой группы были выявлены низкие значения УО и колебания ОПСС в пределах 2000 дин\*с\*см<sup>-5</sup>, что характерно для гипокинетического типа нарушения ЦГД. Только у 27,7% обследованных лиц контрольной группы I был выявлен гиперкинетический тип нарушений периферического сопротивления.

У 37,5% больных пожилого возраста, не страдающих АГ, был выявлен гиперкинетический тип нарушения ЦГД, характеризующийся высоким УО (85 мл и более) и низким ОПСС (менее 1000 дин\*с\*см<sup>-5</sup>). Только у 38,2% больных этой группы был эукинетический тип ЦГД, и у 24,3% – гипокинетический тип нарушения ЦГД. При анализе интегрального распределения больных СДАГ и ИСАГ по типам нарушения гемодинамики выявили, что при СДАГ пре-

Таблица 3

Изменение ЭхоКГ показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ, при артериальной гипертензии (М±m)

| Показатели               | Контрольная группа I<br>n-23 | Контрольная группа II<br>n-28 | Больные СДАГ<br>n – 65 | Больные ИСАГ<br>N – 37 |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| КДР, мм                  | 51,5±0,4                     | 55,6±0,8***                   | 55,8±0,9***            | 54,8±0,8**             |
| КСР, мм                  | 34,4±0,3                     | 40,1±1,0***                   | 41,2±0,7***            | 40,3±0,7***            |
| ЗСЛЖ, мм                 | 10,5±0,1                     | 11,9±0,4                      | 13,5±0,2               | 12,6±0,4               |
| МЖП, мм                  | 10,8±0,1                     | 11,7±0,3                      | 12,7±0,2               | 13,0±0,3               |
| ОТС ЛЖ                   | 0,40±0,02                    | 0,42±0,01                     | 0,47±0,01**            | 0,46±0,01*             |
| ММ ЛЖ, г                 | 218,3±10,1                   | 253,3±16,1                    | 273,5±18,1**           | 263,3±19,2*            |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 115,5±4,3                    | 142,3±8,1                     | 151,9±6,8**            | 146,2±7,6**            |

**Примечание:** \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 в сравнении с контрольной группой I.

валировал гиперкинетический тип нарушения ЦГД – у 41,4% больных этой группы был высокий УО (85 мл и более) и низкое ОПСС. У больных ИСАГ преобладающим был гипокинетический тип нарушения гемодинамики – у 43,9% обследованных лиц этой группы были низкие значения УО и высокий уровень ОПСС (2000 дин\*с\*см<sup>-5</sup> и более). Только у 12,5% больных ИСАГ был гиперкинетический тип ЦГД.

Таким образом, при сравнительном анализе результатов исследования функционального состояния центрального и периферического кровотока у пожилых больных, страдающих АГ и без гипертензии, и у лиц пожилого возраста, практически здоровых, установили, что, несмотря на высокие значения ПД у больных ИСАГ, основная когорта при изолированной артериальной гипертензии была представлена больными с низкими значениями УО и ФВ, % с соответствующим повышением ОПСС, что свидетельствует о значительном нарушении у них систолической функции миокарда.

В нарушение сократительной способности миокарда большой вклад вносят нарушения архитектуры сердечной мышцы. У пожилых больных АГ при анализе показателей, отражающих наличие и характер ремоделирования ЛЖ, было установлено достоверное увеличение ОТС и ММЛЖ в сравнении с данными контрольной группы I (табл.3), что свидетельствует о развитии у больных СДАГ и ИСАГ концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.

Однако при анализе интегрального распределения больных по различным типам структурно-морфологических нарушений ЛЖ было выявлено, что в контрольной группе преобладали лица с нормальной геометрией ЛЖ (63,3%). Кроме того, было установлено концентрическое ремоделирование у 12,7% обследованных в контрольной группе практически здоровых пожилых и стариков, а также эксцентрическая ГЛЖ у 24,0%. При ИСАГ больных с нормальной геометрией ЛЖ было всего 10,4%, а при СДАГ – 6,8%. Больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ было существенно меньше при ИСАГ – 3,2%, и практически одинаковым было количество больных с эксцентрической гипертрофией ЛЖ –

19,9% при ИСАГ и 21,2% больных СДАГ. У больных контрольной группы II (без гипертензии) преобладающим был эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ (67,2%).

Таким образом, практически у всех пожилых больных, страдающих АГ и без нее, было выявлено увеличение ММЛЖ, ИММЛЖ и толщины ЗСЛЖ и МЖП, в то время как у лиц пожилого возраста, практически здоровых, ГЛЖ наблюдалась лишь в 24,0% случаев. Полученные данные свидетельствуют, что эволюция морфо-функционального состояния ССС с возрастом происходит согласно собственным патогенетическим механизмам и не оказывает существенного влияния на механизмы нарушений внутрисердечного и центрального кровотока у больных АГ, что необходимо учитывать при определении степени риска и прогноза заболевания.

### Выводы

1. У больных ИСАГ установлено нарушение внутрисердечной и центральной гемодинамики, что приводит к включению защитных механизмов для снижения риска декомпенсации сердечной деятельности.
2. При ИСАГ выявлено снижение систолической функции миокарда ЛЖ, что сопровождалось уменьшением ударного объема и компенсаторным увеличением частоты сердечных сокращений, что необходимо для поддержания адекватного потребностям организма кровотока в органах и тканях.
3. В сравнении с больными СДАГ при ИСАГ выявлено снижение сердечного выброса (МОК) и сердечного индекса (СИ), что свидетельствовало об истощении у них компенсаторных механизмов и прогрессировании сердечной недостаточности. Преобладающим типом нарушения ЦГД у больных ИСАГ был гипокинетический.
4. Выявленные нарушения гемодинамики сопровождалось прогрессирующими нарушениями геометрии миокарда ЛЖ – от концентрического ремоделирования до концентрической гипертрофии ЛЖ, что необходимо учитывать в определении степени риска, прогноза и лечения заболевания.

### Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 190с.
2. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., и др. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых // Терапевтический архив. — 1996. — №11: 4-20.
3. Бачинская Е.Н. Ведение больных с легочной гипертензией // Компьютерная версия: www.rusmedserv.com/cardio/gip.htm-45k.
4. Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. СПб.: "Элби-СПб", 2004, 255с.
5. Жданова О.Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия у пожилых людей // Артериальная гипертензия. — 2003. — №5. — С181-184.
6. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте // Consilium medicum 2004; 6(12): 888-893.
7. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Ленинград "Медгиз" 1950; 459с.
8. Моисеев В.С., Кобалова Ж.Д. Аргус: Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М., 2002.
9. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. Учеб. пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 208 с.
10. Шляхто Е.В. Конради А.О. Артериальная гипертензия у пожилых — новое о старом // Сердце, 2008. — том 7, №3: 145-152.
11. Kannel WB, Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly // Bull NY Acad Med 1978;54:573-91.
12. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // The Lancet. — Vol. 355. — P. 865-872 (2000).

### Abstract

*The changes in central and intracardiac hemodynamics were investigated among elderly patients with isolated systolic and systolo-diastolic arterial hypertension (ISAH, SDAH). In total, 102 patients with Stage I-II AH were divided into two groups: the main group (37 ISAH individuals) and the control group (65 participants with SDAH), comparable by age and gender structure. All participants underwent standard Doppler echocardiography. Left ventricular (LV) stroke volume, LV end-systolic and end-diastolic sizes, ejection fraction (%), and  $\Delta S$  (%) were registered. LV myocardial mass (LVMM) and LVMM index were calculated. Total peripheral resistance was assessed non-invasively, using standard formulae. In ISAH patients, disturbances of intracardiac and central hemodynamics and LV geometry were observed, which should be considered while assessing risk level, disease prognosis, and potential therapeutic strategies.*

**Key words:** Hemodynamics, isolated systolic and systolo-diastolic hypertension, elderly age.

Поступила 07/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: 8 919 428 36 88

E-mail: victoria@bossmail.ru

[Астахова З.Т. — первый проректор, проректор по УВР, зав. кафедрой госпитальной терапии, ЛФК и ВК с курсом дерматовенерологии, Айдарова В. А. (\*контактное лицо) — ассистент кафедры госпитальной терапии, ЛФК и ВК с курсом дерматовенерологии, Еналдиева Р.В. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Канукова Ф.У. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ЛФК и ВК с курсом дерматовенерологии].

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРОГНОЗ ОСТРОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ. ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Чукаева И.И.<sup>1\*</sup>, Орлова Н.В.<sup>1</sup>, Евдокимов Ф.А.<sup>1</sup>, Алешкин В.А.<sup>2</sup>, Солошенкова О.О.<sup>1</sup>, Новикова Л.И.<sup>2</sup>, Речнова Н.П.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра поликлинической терапии, Москва; <sup>2</sup> Московский научно исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Г.Габричевского, Москва; <sup>3</sup> 13 ГКБ, Москва

### Резюме

*У пациентов с инфарктом миокарда оценивалась динамика показателей белков острой фазы, окислительного стресса и функциональной активности нейтрофилов. Было получено статистически достоверное увеличение белков с первого дня, которое достигало максимума на 7 день с нормализацией к 28 дню. Показана корреляционная зависимость между показателями острофазового ответа и окислительного стресса. Уровни белков острой фазы были выше у пациентов с осложненным течением болезни. Было показано, что скорость уменьшения концентрации гаптоглобина у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, была выше, чем у пациентов группы контроля. Это указывает на влияние терапии ингибиторами АПФ на процессы воспаления и рубцевания в зоне инфаркта.*

**Ключевые слова:** прогноз инфаркта миокарда, воспаление, острофазовые белки, окислительный стресс, ингибиторы АПФ.

Показатели смертности и инвалидизации при остром инфаркте миокарда (ОИМ) имеют большое негативное значение по своим социально-экономическим последствиям во всем мире [1,13]. Современные технологии позволяют быстро восстановить кровоток в коронарных артериях и обеспечить кровоснабжение мышцы сердца путем чрезкожной транслюминальной пластики коронарных артерий или баллонной ангиопластики. Положительных результатов можно достичь и фармакологическим путем с помощью препаратов-тромболитиков. Каждый метод имеет свои достоинства и ограничения. Однако даже при восстановленном кровотоке не у всех больных прогноз инфаркта миокарда благоприятный. Это может быть связано с нарушенной микроциркуляцией. По данным последних исследований, восстановление микроциркуляции во многом зависит от течения воспалительных процессов в зоне поражения [8]. Снижению смертности и улучшению прогноза у больных острым коронарным синдромом способствует применение в лечении ОИМ бета-блокаторов и ацетилсалициловой кислоты [2, 7, 9]. Особое значение в последнее время приобрело применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у кардиологических больных. Последние зарекомендовали себя как высокоэффективные гипотензивные средства, что подтверждено рядом многоцентровых исследований (SLIP, 1993; TOMHS, 1995; HANE, 1997; STOP-Hypertension 2, 1999). Помимо гипотензивного действия, иАПФ проявили кардиопротективные свойства [3]. Однако иАПФ преимущественно используются у больных с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5, 15].

Результаты многоцентровых исследований HOPE, PROGRESS, EUROPA наглядно демонстрируют вли-

яние иАПФ на прогноз и эффективность их применения с целью вторичной профилактики у пациентов с ИБС без признаков сердечной недостаточности и левожелудочковой дисфункции, а также у ряда больных без артериальной гипертензии. В этой связи возникает вопрос о влиянии иАПФ на процессы, где гемодинамические эффекты не могли являться решающими.

Исследования последних лет показали, что тяжесть клинического течения и исход инфаркта миокарда во многом определяется не только размерами зоны инфаркта, но и особенностями течения воспалительных процессов непосредственно в зоне повреждения [8, 10, 11, 12].

В этой связи вопрос об изучении действия иАПФ у больных ИМ может представлять интерес для достижения кардиопротекторного действия и улучшения прогноза в постинфарктном периоде, в том числе, благодаря воздействию на процессы воспаления. Для всестороннего изучения влияния иАПФ на воспаление целесообразно исследование динамики широкого спектра белков, относящихся функционально к различным группам реактантов острой фазы.

Цель исследования – определить динамику белков острой фазы воспаления (БОФ): орозомиукоида, С-реактивного белка, гаптоглобина и показателей перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) и функциональной активности нейтрофилов у больных острым инфарктом миокарда. Выявить значение воспалительной реакции для течения и прогноза инфаркта миокарда. Проанализировать возможность коррекции небольшими дозами иАПФ выраженности острофазовой воспалительной реакции у больных инфарктом миокарда и их влияние на прогноз заболевания.

Таблица 1

Полугодовые исходы у больных, получавших ингибиторы АПФ, и у больных контрольной группы

| Период наблюдения  | Повторные госпитализации | Повторный ИМ | Летальные исходы |
|--------------------|--------------------------|--------------|------------------|
| Получавшие иАПФ    |                          |              |                  |
| 0-1 мес.           | -                        | -            | 2,8% (n=1)       |
| 1-6 мес.           | 8,3% (n=3)               | 2,8% (n=1)   | 2,8% (n=1)       |
| Итого              | 8,3% (n=3)               | 2,8% (n=1)   | 5,6% (n=2)       |
| Контрольная группа |                          |              |                  |
| 0-1 мес.           | -                        | -            | 5,2% (n=2)       |
| 1-6 мес.           | 18,4% (n=7)              | 7,9% (n=3)   | 5,2% (n=2)       |
| Итого              | 18,4% (n=7)              | 7,9% (n=3)   | 10,5% (n=4)      |
| p                  |                          | <0,01        | <0,05            |

### Материал и методы

В основу работы положены результаты наблюдения за больными острым инфарктом миокарда, проходившими стационарное лечение в отделении неотложной кардиологии ГКБ № 13 г.Москвы. Были обследованы 74 пациента с Q-образующим инфарктом миокарда без клинических признаков недостаточности кровообращения и высокой артериальной гипертонии в анамнезе. Возраст больных составил от 41 до 70 лет ( $57,6 \pm 6,0$  лет). Диагноз Q-образующего инфаркта миокарда устанавливали на основании типичного болевого приступа, анамнеза заболевания, данных электрокардиографии, клинических изменений в общем и биохимическом анализе крови (гиперферментемия трансаминаз, КФК, ЛДГ).

Критерии включения в исследование: наличие у пациента первого Q-образующего инфаркта миокарда; госпитализация больного в первые 18 часов от момента развития ангинозного приступа, длившегося более 30 минут. В исследование не включались пациенты с не Q- инфарктами и при наличии сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на изучаемые показатели: злокачественные новооб-

разования, системные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких и почек в стадии обострения.

При поступлении в кардиореанимацию больные получали традиционную терапию инфаркта миокарда: обезболивающую, нитраты, бета-блокаторы, аспирин, гепарин, иАПФ.

Всем больным проводился динамический контроль электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимических показателей крови (КФК, МВ-КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, мочевины, креатинина, билирубина), электролитных показателей крови, общего анализа крови и мочи.

Определение белков острой фазы воспаления (БОФ), орозомукоида, С-реактивного белка, гаптоглобина проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение содержания малонового диальдегида (МДА) проводили по методу Asakawa T. [6].

Определение изучаемых показателей белков острой фазы воспаления проводилось на 1, 7, 14, 21 и 28 сутки заболевания.

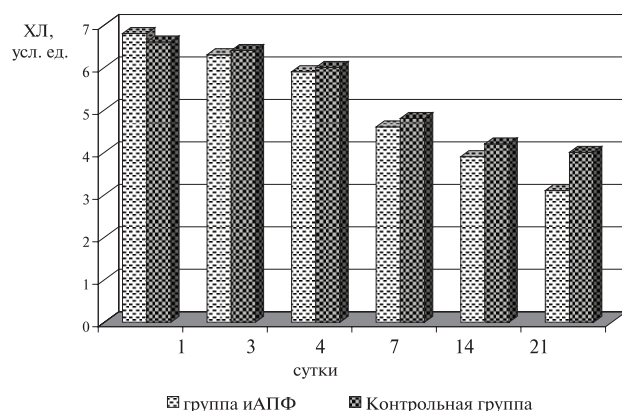


Рис. 1. Динамика хемилюминесценции полиморфно-ядерных лейкоцитов.

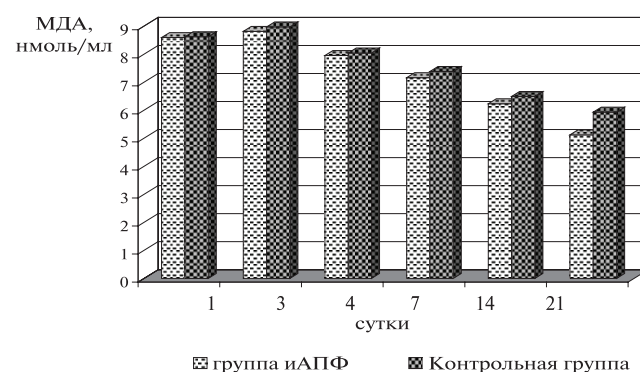


Рис. 2. Динамика уровня малонового диальдегида.

Таблица 2

**Полугодовые данные развития и прогрессирования НК у больных, получавших ингибиторы АПФ, и у больных контрольной группы**

| Период наблюдения  | Число больных НК (ФК по NYHA) |              |             |
|--------------------|-------------------------------|--------------|-------------|
|                    | I                             | II           | III         |
| Получавшие иАПФ    |                               |              |             |
| 0-1 мес.           | 16,7% (n=6)                   | 61,1% (n=22) | 13,9% (n=5) |
| 1-6 мес.           | 13,9% (n=5)                   | 72,2% (n=26) | 5,6% (n=2)  |
| Контрольная группа |                               |              |             |
| 0-1 мес.           | 18,4% (n=7)                   | 63,2% (n=24) | 13,2% (n=5) |
| 1-6 мес.           | 5,2% (n=2)                    | 73,7% (n=28) | 21,1% (n=8) |
| p                  | <0,05                         |              |             |

Проводилось лечение иАПФ (эналаприл) в дозе 2,5 мг/сут, назначавшееся с 3 дня инфаркта миокарда (ИМ). Эналаприл получали 38 пациентов, контрольная группа, не получавшая иАПФ – 36 человек. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту.

Оценка полугодового влияния назначенной терапии эналаприлом на количество повторных госпитализаций, повторных ОИМ, на развитие и прогрессирование НК у пациентов, проводилась при повторном обследовании больного через 6 месяцев, после развития ОИМ. В случае летального исхода, причина смерти больных уточнялась изучением медицинской документации и при опросе родственников.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере на базе Intel Celeron в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного “Пакета анализа”, который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля.

### Результаты

Данные госпитального мониторинга белков острой фазы у больных инфарктом миокарда выявили статистически достоверное повышение С реактивного белка, орозумукоида, гаптоглобина с первого дня заболевания, которое достигало максимума к 7 дню с дальнейшим постепенным снижением и нормализацией к 28 суткам. Степень подъема уровней БОФ соответствовало имеющимся литературным данным при других стимулирующих факторах (воспаление, инфекция, травма, злокачественный рост).

Уровень МДА на 1-е, 3-и, 4-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки заболевания составил соответственно  $6,6 \pm 0,4$  усл.ед.,  $6,4 \pm 0,5$  усл.ед.,  $6,0 \pm 0,7$  усл.ед.,  $4,8 \pm 0,8$  усл.ед.,  $4,2 \pm 0,5$  усл.ед.,  $4,0 \pm 0,4$  усл.ед. (рис.2).

Интенсивность хемилюминисценции полиморфно-ядерных лейкоцитов (ХЛ ПМЛ) на 1-е, 3-и, 4-е, 7-е и 21-е сутки составила соответственно  $169,2 \pm 13,4$ ,  $154,4 \pm 10,1$ ,  $135,2 \pm 7,9$ ,  $90,6 \pm 6,7$ ,  $85,5 \pm 5,9$  и  $83,2 \pm 5,3$ . У больных с благоприятным течением инфаркта миокарда на 14-е и 21-е сутки наблюдались статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) более низкие показатели перекисного окисления липидов и ХЛ ПМЛ (рис.1).

Изучение взаимосвязи между БОФ и показателями перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда выявило корреляционную зависимость на 21 сутки острого инфаркта миокарда.

При изучении нами динамики уровней белков острой фазы воспаления у больных с осложненным течением инфаркта миокарда (нарушение ритма и проводимости, недостаточность кровообращения, рецидивы инфаркта миокарда) выявлены более высокие уровни показателей острофазового ответа, чем при благоприятном течении заболевания. Причем изменения были статистически достоверны для следующих показателей: С-реактивный белок, орозумукоид на 7 и 14 сутки инфаркта миокарда. И, если у С-реактивного белка происходила нормализация уровня к 28 дню инфаркта миокарда, как при неосложненном, так и при осложненном течении, то у остальных исследуемых белков острой фазы при осложненном инфаркте миокарда нормализации уровней в госпитальный период не наблюдалось. Учитывая, что значения уровней белков острой фазы зависят от характера воспалительного процесса в миокарде, можно предположить, что одной из причин более тяжелого течения инфаркта миокарда является гиперреактивность острофазового ответа и нарушение репаративных процессов в миокарде. С другой стороны, поскольку большинство белков острой фазы являются ингибиторами и дезактиваторами ферментов, осебжающихся при деструкции клеток, уровень их,

по-видимому, и определяется величиной поражения, приводящего к их появлению [4, 14].

Более высокие уровни БОФ в остром периоде инфаркта миокарда коррелировали с течением стенокардии через год после перенесенного инфаркта миокарда, с развитием недостаточности кровообращения и нарушениями ритма. У этой группы больных в остром периоде ИМ отмечались достоверно более высокие значения С-реактивного белка (СРБ) на протяжении всего госпитального периода. Размер некроза у больных с последующей стенокардией был достоверно больше, чем у больных без признаков коронарной недостаточности через год после инфаркта миокарда.

При анализе исходов ИМ через 6 месяцев наблюдения в исследуемых группах по применению эналаприла позволяет говорить о положительном эффекте ингибитора АПФ. Этот вывод подтверждается данными развития и прогрессирования функционального класса НК (табл. 2). Лечение эналаприлом в течение 6 месяцев постинфарктного периода в нашем исследовании привело к достоверному снижению летальности, снижению частоты развития повторных смертельных и несмертельных инфарктов миокарда, уменьшению необходимости в повторных госпитализациях. Анализ исходов в исследуемых группах больных за 6 месяцев наблюдения, представлен в табл. 1. В группе больных, получавших эналаприл, через 6 месяцев наблюдения, по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, недостаточность кровообращения I ФК имели 13,9% (n=5) больных, II ФК — 72,2% (n=26), III ФК — 5,6% (n=2); в контрольной группе недостаточность кровообращения I ФК имели 5,2% (n=2) больных, II ФК — 73,7% (n=28), III ФК — 21,1% (n=8) пациентов. Прослеживается замедление прогрессирования сердечной недостаточности в группе больных, получавших в постинфарктном периоде эналаприл.

При изучении динамики показателей острофазового ответа были получены следующие результаты: уровень СРБ в группе больных, получавших эналаприл, на 1-е, 3-и, 4-е, 14-е и 21-е сутки ИМ составили соответственно  $34,8 \pm 5,5$  мкг/мл,  $118,9 \pm 12,2$  мкг/мл,  $121,6 \pm 11,8$  мкг/мл,  $78,1 \pm 5,9$  мкг/мл,  $38,3 \pm 4,2$  мкг/мл и  $34,4 \pm 8,2$  мкг/мл. Уровень СРБ у больных контрольной группы составил соответственно:  $34,2 \pm 6,1$  мкг/мл,  $118,6 \pm 10,9$  мкг/мл,  $123,6 \pm 12,3$  мкг/мл,  $79,1 \pm 6,1$  мкг/мл,  $37,8 \pm 5,6$  мкг/мл,  $32,3 \pm 6,4$  мкг/мл. При анализе динамики СРБ выявлено достоверное ( $p < 0,005$ ) повышение его уровня к 3-4 суткам заболевания, с дальнейшим достоверным ( $p < 0,005$ ) снижением концентрации в обеих группах к 7-м, 14-м и 21-м суткам. Различий в значениях между основной и контрольной группами не выявлено.

Уровень орозомукоида у больных, получавших эналаприл, на 1-е, 3-и, 4-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки заболевания составил соответственно  $98,2 \pm 13,6$  мг/дл,  $126,4 \pm 16,4$  мг/дл,  $145,5 \pm 13,1$  мг/дл,  $144,1 \pm 14,3$  мг/дл,  $128,6 \pm 12,1$  мг/дл,  $110,0 \pm 6,4$  мг/дл, а в контрольной группе —  $104,0 \pm 15,7$  мг/дл,  $137,4 \pm 17,0$  мг/дл,  $153,3 \pm 15,0$  мг/дл,  $137,5 \pm 19,6$  мг/дл,  $123,2 \pm 14,5$  мг/дл,  $112,0 \pm 6,1$  мг/дл. Динамика показателей орозомукоида в обеих группах достоверно ( $p < 0,005$ ) снижалась к 14-м, 21-м суткам инфаркта миокарда. Нами не было выявлено различий ни в динамике, ни в значениях белка между основной и контрольной группами.

Уровень гаптоглобина у больных, получавших эналаприл, составил на 1-е, 3-и, 4-е, 14-е и 21-е сутки ИМ:  $170,6 \pm 16,5$  мг/дл,  $242,6 \pm 13,5$  мг/дл,  $259,3 \pm 12,3$  мг/дл,  $233,1 \pm 9,7$  мг/дл,  $217,5 \pm 8,8$  мг/дл,  $142,2 \pm 8,2$  мг/дл, а в контрольной группе соответственно —  $165,8 \pm 11,8$  мг/дл,  $231,3 \pm 13,2$  мг/дл,  $261,4 \pm 16,2$  мг/дл,  $254,8 \pm 10,3$  мг/дл,  $236,7 \pm 9,9$  мг/дл и  $159,8 \pm 8,7$  мг/дл. При анализе динамики гаптоглобина отмечается достоверное ( $p < 0,005$ ) снижение уровня этого показателя в обеих группах к 7-м, 14-м и 21-м суткам. Отмечается достоверное ( $p < 0,001$ ) различие в уровне гаптоглобина в исследуемых группах на 7-е и 14-е сутки инфаркта миокарда.

В нашем исследовании результаты мониторинга динамики уровня БОФ у больных инфарктом миокарда показали, что скорость снижения гаптоглобина у больных, получавших эналаприл, оказалась выше, чем у больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Доказано участие гаптоглобина в деструктивных и репаративных процессах при инфаркте миокарда: связываясь с гемоглобином, он стимулирует синтез коллагена, а также препятствует оксидативному стрессу. Полученные нами данные по влиянию эналаприла на уровень гаптоглобина в плазме больных ИМ позволяют обсуждать механизмы участия иАПФ в воспалении и процессах рубцевания зоны некроза — вероятно, за счет накопления коллагена и влияния на процессы реперфузионного повреждения кардиомиоцитов [16,17].

### Выводы

1. Выраженное повышение активности острофазовой воспалительной реакции в остром периоде инфаркта миокарда может отрицательно влиять на восстановление миокарда и приводить к более неблагоприятному течению заболевания.

2. Терапия ОИМ ингибиторами АПФ улучшает прогноз заболевания, обладая гемодинамически значимыми эффектами и оказывая влияние на процессы воспаления и рубцевания в зоне инфаркта.

## Литература

1. Бокерия Л.А., Бершвили И.И., Сигаев И.Ю. Реваскуляризация миокарда: меняющиеся подходы и пути развития // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1999. — №6. — С. 102-112.
2. Люсов В.А. Инфаркт миокарда // Кардиология. — 1999. — №9. — С.8-12.
3. Маколкин В.И. Органопротективное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. // Атмосфера. Кардиология. — 2005. — №1. — С.14-18.
4. П.Г.Назаров — в кн.: Реактанты острой фазы воспаления. — Санкт-Петербург, "Наука", 2001. — с. 9 — 11.
5. В.С. Никифоров, А.С. Свистов Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. // "ФАРМ индекс-Практик". — 2005. — Выпуск 7. — С. 21-31.
6. Новикова Л.И. Определение белков острой фазы воспаления в клинике методом радиальной иммунодиффузии. Научно-методический семинар "Количественное определение белков плазмы человека". НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им.Г.Н.Габричевского. — Москва. — 1995. — С.20.
7. Руда М.Я. Базовое лечение больных острым инфарктом миокарда // Росс.Мед. Журнал. — 1999. — №6. — С.3-8.
8. Чукаева И.И., Бондарева О.Г. Влияние ингибиторов АПФ на динамику острофазовых белков и ремоделирование миокарда после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда. 1 Конгресс Ассоциации кардиологов стран СНГ. — М. — 1997. — С.253.
9. И.И.Чукаева, И.М.Корочкин, В.А.Алешкин и др. Ближний и отдаленный прогнозы по данным острофазового и иммунного ответов / Сборник научных трудов "Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов". — М., 1990. — с.24.
10. И.И.Чукаева, И.М.Корочкин, Д.Г.Иоселиани и др. Зависимость острофазового ответа при инфаркте миокарда от размеров зоны некроза // Лабораторное дело, — М., 1991, №2., с.26
11. Chladakis J., Karapanos G., Davlouros P. Significance of R-on-T phenomenon in early ventricular tachyarrhythmia susceptibility after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. // Am. J. Cardiology. — 2000. — Vol. 85, № 3. — P. 289 — 293.
12. Ernst E., Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk // Vasc. Med. — 1997. — Vol. 2. — P. 115 — 125.
13. Hattler B.G., Griffith B.P. Transmyocardial Laser Revascularization in the Patients With Unmanageable Unstable Angina. // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 1203-1209.
14. Hudson M. P., Christenson R. N., Newbi L. K. Cardiac markers: point of care testing. // Clin. Chim. Acta. — 1999. Vol. 284, № 2 — P. 223 — 237.
15. Lonn E. Antithrombotic effect of ACE inhibitors. Where are we now? // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2001. — № 1. — P. 315 — 320.
16. Philippidis P., Mason J. C., Evans B. J. et al. Hemoglobin Scavenger Receptor CD 163 Mediates Interleukin-10 Release and Heme Oxygenase-1 Synthesis Antiinflammatory Monocyte-Macrophage In Vitro, In Resolving Skin Blisters In Vivo, And After Cardiopulmonary Bypass Surgery. // Circ. Res. — 2004. — Vol. 94. — P. 119 — 126.
17. Wagner F., Volk H., Willis D. et al. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation // Pharmacological Rev. — 2003. — Vol. 55, № 3 — P. 551-571.

## Abstract

*In patients with myocardial infarction, the dynamics of acute phase proteins (APP), oxidative stress and white blood cell functional activity was investigated. A statistically significant increase in APP levels was observed starting from Day 1, reached its peak at Day 7, and disappeared by Day 28. Acute phase parameters correlated with oxidative stress characteristics. APP levels were higher in patients with more severe clinical course. The rate of haptoglobin concentration reduction was higher in participants receiving ACE inhibitors, comparing to the control group. Therefore, ACE inhibitor therapy might affect inflammation and sclerosis processes in the infarction area.*

**Key words:** Myocardial infarction prognosis, inflammation, acute phase proteins, oxidative stress, ACE inhibitors.

Поступила 19/06-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 674-49-68

E-mail: chukaeva@mail.ru

[Чукаева И.И. (\*контактное лицо) — д.м.н., профессор, зав.кафедрой поликлинической терапии, Орлова Н.В. — д.м.н., доцент кафедры, Евдокимов Ф.А. — к.м.н., ассистент кафедры, Алешкин В.А. — д.м.н., директор института, Солошенко О.О. — соискатель кафедры, Новикова Л.И. к.м.н., зав.лабораторией, Речнова Н.П. — зав. отделением функциональной диагностики].

## РЕАБИЛИТАЦИЯ

### ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Амиянц В.Ю.<sup>1\*</sup>, Оджаев М.О.<sup>2</sup>

Пятигорский ГНИИК ФМБА России<sup>1</sup>, Пятигорск; Госпиталь с научно-клиническим центром кардиологии<sup>2</sup>, Ашхабат, Туркменистан

#### Резюме

Обследованы 95 мужчин, поступавших на реабилитационное лечение на курорт “Ашгабад” через 4 и более месяцев после перенесенного ИМ. Для оценки состояния функциональных резервов левых отделов сердца по данным ЭхоКГ оценивали общепринятые показатели, включая размеры камер сердца, фракцию выброса левого желудочка, массу его миокарда, распространенность зоны дискинезии. Затем на основании полученных данных рассчитывали коэффициент использования ресурсов миокарда левых отделов сердца (КИРМ), позволяющий дать точную интегральную оценку функционального состояния и ресурсов левых отделов сердца и выделить группу пациентов со сниженными резервами левых отделов сердца, у которых достичь значимой мобилизации ресурсов сердечно-сосудистой системы путем физических тренировок не удастся. Более того, такие попытки сопряжены с повышенным риском, поскольку проведение физических тренировок у них ассоциируется с более выраженной ишемией миокарда и возникновением нарушений ритма сердца, что определяет необходимость проведения тренировок у этой группы больных только по “щадящей” методике.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, зоны дискинезии миокарда, резервы левых отделов сердца, реабилитация, физические тренировки.

Процесс реабилитации больного ишемической болезнью сердца (ИБС) после инфаркта миокарда (ИМ) предусматривает восстановление его физического, психологического, социального статуса до оптимально достижимого уровня, определяемого возможностями адаптационных механизмов [3]. В комплексе реабилитационного лечения больных, перенесших ИМ, важное место занимают физические тренировки (ФТ), способствующие мобилизации резервных возможностей кардиореспираторной системы [6, 9]. По данным многочисленных исследований установлено, что ФТ являются эффективным методом реабилитации больных, перенесших ИМ, способствуют повышению физической работоспособности нормализации АД липидного спектра крови, функции эндотелия, могут привести к улучшению клинического течения заболевания [2, 4, 7], а также к замедлению развития атеросклероза [8].

Известно, что для компенсации функций, подвергшихся рубцеванию и соседних гибернирующих участков миокарда, развивается его викарная гипертрофия, в некоторой степени компенсирующая насосную функцию ЛЖ. Однако, при распространенных рубцовых изменениях ресурсы неинфарктированного миокарда “напряжены” и используются в значительной степени. Поэтому физические тренировки могут привести к перегрузке левых отделов сердца (ЛОС), функционирующих на пределе своих возможностей и вызвать серьезные осложнения.

Целью нашей работы явилось изучение реакции на физические тренировки в процессе реабилитации больных с постинфарктным кардиосклерозом с учетом комплексной оценки состояния функциональных резервов левых отделов сердца (ЛОС) и оптимизация методики ФТ в комплексе восстановительного лечения.

#### Материал и методы

Нами обследованы 95 мужчин, поступавших на реабилитационное лечение в водолечебницу “Берзенги” госпиталя с Научно-клиническим центром кардиологии на курорте “Ашгабад” через 4 и более месяцев после перенесенного ИМ. В исследование включались больные I, II и III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Основную массу составили больные I и II ФК (NYHA). Средний возраст больных составил  $57.6 \pm 0.8$  лет. Больные получали комплексное курортное лечение, включавшее физические тренировки по индивидуальной программе, бальнеотерапию минеральной водой “Ашгабад”, диетотерапию, массаж. При поступлении в отделение и при выписке из него всем больным по общепринятым методикам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее: электрокардиографию (ЭКГ), велоэргометрию (ВЭМ), Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ (на аппаратах Schiller MT-200). Для оценки выраженности ишемии мио-

карда во время тренировок учитывались изменения сегмента ST, а также рассчитывался индекс ST/ЧСС по формуле:  $ST/ЧСС = ST (mv) / ЧСС (уд. мин) \cdot 1000$ .

Для оценки состояния функциональных резервов ЛОС сначала проводили эходоплеркардиографию на аппарате Aloka SD-4000 по общепринятой методике с определением размеров всех камер сердца, фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), массы миокарда левого желудочка, распространенности зоны дискинезии (ЗДК) миокарда ЛЖ. Затем, на основании полученных данных, по формуле, предложенной В.Ю.Амийнц и соавт. (патент РФ на изобретение №2147835 от 27.04.2000 г.), рассчитывали коэффициент использования ресурсов миокарда (КИРМ) левых отделов сердца:

$$КИРМ (усл. ед.) = \frac{ММЛЖ (г) \times ЛП (см) \times ЗДК (\%)}{ФВ (усл. ед.) \times 1000}$$

Где: КИРМ — коэффициент использования ресурсов миокарда в условных единицах, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ (в г), ЛП — размер левого предсердия (в см), ЗДК — распространенность зоны дискинезии миокарда ЛЖ в процентах, ФВ — фракция выброса ЛЖ в условных единицах.

Из формулы видно, что КИРМ позволяет дать точную интегральную оценку функционального состояния и ресурсов левых отделов сердца за счет комплексного учета размеров ЛЖ, его массы, распространенности зоны дискинезии, состояния насосной функции ЛЖ и размеров левого предсердия. Авторы показали, что при значениях коэффициента КИРМ  $\geq 40$  усл. ед. ресурсы миокарда левых отделов сердца мобилизованы в значительной степени, а оставшиеся функциональные резервы оцениваются как низкие. То есть, при величинах коэффициента КИРМ  $\geq 40$  усл. ед. определяется нарушение функционального состояния миокарда левых отделов сердца.

На основании расчетов КИРМ, по данным ЭхоКГ, все обследованные нами больные были разделены на 2 группы: 1-я — 60 больных с сохраненными резервами ЛОС; 2-я — 35 больных со сниженными резервами. Кроме этого, из общей базы данных методом сортировки были выделены еще 2 подгруппы: 1-я — 43 больных с нормальной сократительной способностью ЛЖ (с фракцией выброса (ФВ)  $> 0.50$  усл. ед.) и 2-я — 38 больных со сниженной сократительной способностью ЛЖ (с ФВ  $< 0.40$  усл. ед.).

Всем пациентам назначалось комплексное курортное лечение, включавшее диетотерапию, минеральные ванны по общепринятой методике и физические тренировки на терренкуре. При построении программы физических тренировок учитывались как клинические данные, так и результаты инструментального обследования: велоэргометрии и ХМ ЭКГ. Расчет уровня тренирующей нагрузки проводился с учетом

индивидуальной пороговой мощности (ИПМ) каждого пациента и составлял от 30% ИПМ на начальном этапе тренировок до 50% ИПМ на заключительном их этапе. Соответственно, прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время тренировок не должен был превышать 30-50% от прироста ЧСС на высоте ИПМ по данным велоэргометрии при поступлении в санатории.

Больным I и II ФК рекомендовали сначала прогулки до 3 км в день, а на заключительном этапе — до 10 — 12 км в день. В случае возникновения у больного во время ходьбы неприятных ощущений в виде ангинозных болей или выраженной одышки, ему рекомендовалось прервать тренировку и вернуться в санаторий. Больные совершали прогулки по терренкуре дважды в день. Больным III ФК назначались прогулки в по 3-5 км в течение всего срока лечения в санатории.

Для оценки реакции пациентов на тренирующую нагрузку и коррекции ее уровня использовались как клинические данные, так и результаты инструментального обследования. Всем больным во время тренировок на терренкуре рекомендовался средний темп ходьбы, который не вызывал ангинозных болей, выраженной одышки и других проявлений дискомфорта у больного. Кроме этого, проводился контроль ЧСС, прирост которой во время ходьбы не должен был превышать уровня, рекомендованного каждому пациенту на основании результатов велоэргометрии. Для объективной оценки реакции сердечно-сосудистой системы на тренирующую нагрузку использовалось Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

Для статистической обработки результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики; определялись критерии Стьюдента, Фишера, Пирсона, проводились корреляционный, регрессионный, факторный, кластерный и дискриминантный анализы. Статистическая обработка проводилась с использованием на правах "freeware" оригинальных статистических пакетов: программного комплекса статистической обработки данных "Statland" В.К.Фролова и С.Н.Саргаева, Ю.П.Климовой (1998), а также статистических приложений "AtteStat 10.5.1" И.П.Гайдышева (2002-2009) для Exell MS Office.

### Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, длительность анамнеза ИБС в 1 и 2 группах не различалась и составила  $6.4 \pm 0.5$  и  $6.2 \pm 0.7$  лет ( $p > 0.05$ ). Также не было различий и по срокам после ИМ  $4.4 \pm 0.4$  и  $4.2 \pm 0.5$  лет ( $p > 0.05$ ), и по возрасту больных  $56.8 \pm 0.9$  и  $58.9 \pm 1.48$  лет, соответственно ( $p > 0.05$ ). При ЭКГ исследовании у больных 2 группы было выявлено превышение числа отведений с патологическим зубцом Q  $4.83 \pm 0.23$  в то время как у больных с сохраненными резервами оно составило  $2.9 \pm 0.2$  ( $p < 0.0000$ ).

Таблица 1

**Результаты ЭхоКГ в начале лечения у больных с сохраненными (1 группа)  
и со сниженными резервами ЛОС (2 группа)**

| Показатели               | Группа 1<br>(КИРМ<40) | Группа 2<br>(КИРМ≥40) | Критерий<br>Стьюдента |        | Критерий<br>Фишера |        |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|--------------------|--------|
|                          | n=60                  | n=35                  | t                     | p      | F                  | p      |
| ESD (см)                 | 4,0600±0,0987         | 4,7971±0,0881         | 5,05                  | 0,0000 | 1,47               | 0,0901 |
| ESV (мл)                 | 76,28±4,3493          | 109,2±4,9019          | 4,83                  | 0,0000 | 1,16               | 0,1848 |
| EDD (см)                 | 5,5133±0,0889         | 5,8914±0,0848         | 2,84                  | 0,0056 | 1,37               | 0,1168 |
| EDV (мл)                 | 151,4±5,6773          | 174,2±5,9433          | 2,62                  | 0,0102 | 1,25               | 0,1561 |
| SV (мл)                  | 75,10±2,6706          | 65,03±3,2701          | 2,34                  | 0,0212 | 1,07               | 0,2090 |
| CO (мл)                  | 4,8067±0,1869         | 4,1543±0,2177         | 2,20                  | 0,0300 | 1,12               | 0,1956 |
| EF (усл.ед.)             | 0,5103±0,0146         | 0,3734±0,0156         | 6,08                  | 0,0000 | 1,23               | 0,1644 |
| FS (%)                   | 26,98±0,9521          | 18,54±0,8777          | 5,96                  | 0,0000 | 1,42               | 0,1029 |
| ET1(s)                   | 0,3447±0,0056         | 0,3594±0,0040         | 1,85                  | 0,0679 | 1,85               | 0,0272 |
| MSER (мл/с)              | 210,7±7,5561          | 180,1±8,3884          | 2,60                  | 0,0108 | 1,18               | 0,1794 |
| MV <sub>CF</sub> (сир/с) | 0,7700±0,0237         | 0,5029±0,0230         | 7,49                  | 0,0000 | 1,35               | 0,1244 |
| ЛП (см)                  | 3,7333±0,0604         | 4,0057±0,0924         | 2,57                  | 0,0117 | 1,17               | 0,1825 |
| Ve/Va                    | 1,1617±0,0340         | 1,3171±0,1098         | 1,64                  | 0,1040 | 2,47               | 0,0032 |
| ЗДК (%)                  | 9,8333±0,5049         | 22,17±0,8816          | 13,09                 | 0,0000 | 1,33               | 0,1290 |
| Индекс КИРМ (усл.ед.)    | 15,98±1,2082          | 57,95±1,6344          | 20,83                 | 0,0000 | 1,03               | 0,2153 |

**Обозначения:** ESD – конечный систолический размер ЛЖ; ESV – конечный систолический объем ЛЖ; EDD – конечный диастолический размер ЛЖ; EDV – конечный диастолический объем ЛЖ; SV – ударный объем ЛЖ; CO – минутный объем ЛЖ; EF – фракция выброса ЛЖ; FS – фракция укорочения ЛЖ; MSER – максимальная скорость расхождения систолического выброса ЛЖ; MV<sub>CF</sub> – скорость циркулярного укорочения ЛЖ; ЛП – размер левого предсердия в парастернальной позиции; Ve/Va – отношение скоростей потока Ve/Va; ЗДК – распространенность зоны дискинезии; индекс КИРМ – коэффициент использования ресурсов миокарда (КИРМ) левых отделов сердца.

При ЭхоКГ установлено, что больные выделенных групп значительно различались между собой по основным параметрам, отражающим функциональное состояние ЛЖ (табл. 1). Это проявлялось в значимом превышении у больных со сниженными ресурсами распространенности зон дискинезии Zdk ( $9.83 \pm 0.50\%$  – в 1 группе и  $22.17 \pm 0.88\%$  – во 2 группе), размеров ЛЖ ESD ( $4.06 \pm 0.09$  см – в 1 группе и  $4.79 \pm 0.08$  см – во 2 группе), объемов ЛЖ ESV ( $76.28 \pm 4.34$  мл – в 1 группе и  $109.2 \pm 4.9$  мл – во 2 группе) и размеров ЛП ( $3.73 \pm 0.06$  см – в 1 группе и  $4.00 \pm 0.09$  см – во 2 группе). Также различия проявлялись и в снижении фракции выброса ЛЖ (EF) ( $0.51 \pm 0.01$  – в 1 группе и  $0.37 \pm 0.01$  – во 2 группе), фракции укорочения ЛЖ (FS) ( $26.98 \pm 0.95$  – в 1 группе и  $18.54 \pm 0.87$  – во 2 группе), и скорости циркулярного укорочения (MV<sub>CF</sub>) ( $0.77 \pm 0.02$  – в 1 группе и  $0.50 \pm 0.02$  – во 2 группе) ( $p < 0.001$ ).

По данным ВЭМ установлено, что исходная толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) (W) в 1 и 2 группах была одинаковой ( $558.3 \pm 12.75$  и  $551.4 \pm 24.64$  кгм/мин соответственно). В конце курортного лечения у больных 1-й группы, с высокими ресурсами миокарда ЛОС (с КИРМ < 40 ед.) зарегистрировано отчетливое повышение ТФН –  $\Delta W$  составил  $145.0 \pm 8.5$  кгм/мин ( $p < 0.01$ ). У больных 2-й группы, с низкими ресурсами ЛОС (с КИРМ  $\geq 40$  усл. ед.) достичь значимой мобилизации ресурсов сердечно-сосудистой системы путем физических тренировок не удалось: в конце курортного лечения повышение ТФН было значитель-

но меньшим:  $\Delta W$  равнялся  $42.86 \pm 13.46$  кгм/мин, ( $p < 0.01$ ). Различия по  $\Delta W$  достоверны ( $p < 0.00001$ ).

При анализе результатов ХМ ЭКГ во время физических тренировок (терренкура) также были выявлены существенные различия между больными с различной степенью мобилизации ресурсов миокарда (табл. 2).

В частности, у больных со сниженными резервами (2 группа) прирост ЧСС на пике нагрузки ( $\Delta \text{ЧСС} = 30.23 \pm 1.68$ ) оказался меньшим, чем у больных 1 группы ( $\Delta \text{ЧСС} = 38.28 \pm 1.95$ ), что может говорить о снижении хронотропного резерва сердца ( $p < 0.001$ ). В начале лечения меньшим было и увеличение индекса ST/HR при нагрузке у больных 2 группы ( $p < 0.001$ ). Однако в конце лечения увеличение депрессии ST ( $1.19 \pm 0.14$ ) и индекса ST/HR ( $14.21 \pm 3.26$ ) при нагрузке у больных 2 группы оказалось больше, чем у них же в начале лечения и больше, чем у больных 1 группы ( $p < 0.001$ ), что может указывать на ухудшение реакции на нагрузку у больных 2 группы.

Возникновение нарушений ритма во время тренировок в начале лечения было более выраженным у больных 2 группы, у которых гораздо выше оказался средний балл желудочковой (ЖЭС) ( $1.08 \pm 0.08$ ) и предсердной экстрасистолии (ПрЭС) ( $1.17 \pm 0.06$ ) во время тренировок, чем у больных 1 группы ( $0.53 \pm 0.06$  и  $0.30 \pm 0.05$  соответственно  $p < 0.0005$ ).

По данным корреляционного анализа прирост ЧСС во время тренировок оказался в прямой зависи-

Таблица 2

Результаты ХМ ЭКГ во время физических тренировок (терренкура) в начале и в конце курортного лечения у больных с сохраненными (1 группа) и со сниженными резервами ЛОС (2 группа)

| Наименование показателя | Группа 1<br>(КИРМ<40)<br>(n=60) | Группа 2<br>(КИРМ≥40)<br>(n=35) | Критерий<br>Стьюдента |        | Критерий<br>Фишера |        |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------|--------------------|--------|
|                         |                                 |                                 | t                     | p      | F                  | p      |
| В начале лечения        |                                 |                                 |                       |        |                    |        |
| ЧСС исх. (до тр.)       | 76,63±1,0393                    | 78,94±1,4436                    | 1,32                  | 0,1904 | 1,06               | 0,2106 |
| ST исх. (до тр.)        | 0,3483±0,0723                   | 0,6857±0,0758                   | 3,04                  | 0,0031 | 1,25               | 0,1571 |
| ST/HR исх. (до тр.)     | 4,8867±1,0003                   | 8,8457±1,0416                   | 2,58                  | 0,0114 | 1,26               | 0,1539 |
| ΔЧСС 1                  | 38,28±1,9572                    | 30,23±1,6794                    | 2,81                  | 0,0061 | 1,53               | 0,0760 |
| ΔST 1                   | 1,1983±0,0745                   | 1,1800±0,0563                   | 0,17                  | 0,8641 | 1,73               | 0,0396 |
| ΔST/HR 1                | 9,4783±0,7014                   | 6,5686±1,0505                   | 2,39                  | 0,0190 | 1,14               | 0,1901 |
| ΔЧСС 2                  | 22,60±1,2891                    | 21,26±1,3728                    | 0,68                  | 0,5011 | 1,23               | 0,1632 |
| ΔST 2                   | 0,8150±0,0639                   | 0,7514±0,0728                   | 0,63                  | 0,5288 | 1,15               | 0,1883 |
| ΔST/HR 2                | 6,8567±0,6583                   | 6,8200±0,7719                   | 0,04                  | 0,9721 | 1,12               | 0,1977 |
| ЖЭС (баллы)             | 0,5333±0,0649                   | 1,0857±0,0857                   | 5,15                  | 0,0000 | 1,01               | 0,2182 |
| ПрЭС (баллы)            | 0,3000±0,0597                   | 1,1714±0,0646                   | 9,43                  | 0,0000 | 1,21               | 0,1700 |
| В конце лечения         |                                 |                                 |                       |        |                    |        |
| ЧСС исх.(до тр.)        | 72,23±0,9130                    | 73,69±1,7953                    | 0,80                  | 0,4261 | 1,50               | 0,0816 |
| ST исх. (до тр.)        | 0,1017±0,0379                   | 0,6714±0,1571                   | 4,40                  | 0,0000 | 3,16               | 0,0003 |
| ST/HR исх. (до тр.)     | 1,4383±0,5451                   | 7,9371±1,6084                   | 4,59                  | 0,0000 | 2,25               | 0,0067 |
| ΔЧСС 1                  | 37,07±1,6753                    | 32,86±2,0305                    | 1,57                  | 0,1206 | 1,08               | 0,2066 |
| ΔST 1                   | 0,8817±0,0707                   | 1,1971±0,1478                   | 2,16                  | 0,0331 | 1,60               | 0,0613 |
| ΔST/HR 1                | 8,1517±0,7016                   | 14,21±3,2587                    | 2,29                  | 0,0241 | 3,55               | 0,0001 |
| ΔЧСС 2                  | 22,72±1,3221                    | 16,17±1,4404                    | 3,19                  | 0,0019 | 1,20               | 0,1722 |
| ΔST 2                   | 0,5683±0,0563                   | 0,5400±0,0584                   | 0,33                  | 0,7431 | 1,26               | 0,1528 |
| ΔST/HR 2                | 5,9900±0,7288                   | 5,5800±0,7703                   | 0,37                  | 0,7155 | 1,24               | 0,1601 |
| ЖЭС (баллы)             | 0,4667±0,0649                   | 0,8857±0,0546                   | 4,42                  | 0,0000 | 1,56               | 0,0689 |
| ПрЭС (баллы)            | 0,2667±0,0576                   | 0,8286±0,0646                   | 6,23                  | 0,0000 | 1,17               | 0,1835 |

**Обозначения:** ЧСС исх. (до тр.) – частота сердечных сокращений до тренировки; ST исх. (до тр.) – степень депрессии сегмента ST на ЭКГ до тренировки; ST/HR исх. (до тр.) – индекс ST/ЧСС до тренировки; ΔЧСС 1 – прирост частоты сердечных сокращений во время тренировки на пике нагрузки; ΔST 1 – динамика смещения сегмента ST на ЭКГ во время тренировки на пике нагрузки; ΔST/HR 1 – динамика индекса ST/ЧСС во время тренировки на пике нагрузки; ΔЧСС 2 – прирост частоты сердечных сокращений во время тренировки на обратном пути; ΔST 2 – динамика смещения сегмента ST на ЭКГ во время тренировки на обратном пути; ΔST/HR 2 – динамика индекса ST/ЧСС во время тренировки на обратном пути; ЖЭС (баллы) – желудочковая экстрасистолия во время тренировки; ПрЭС (баллы) – предсердная экстрасистолия во время тренировки; Zdk (%) – распространенность зон дискинезии миокарда левого желудочка; КИРМ (усл. Ед.) – коэффициент использования ресурсов миокарда левого желудочка.

мости от ФВ ЛЖ ( $r=0.27^{**}$ ) с приростом ТФН ( $\Delta W$ ) в конце курортного лечения ( $r=0.437^{**}$ ) и в обратной зависимости от размеров ЛП ( $r=-0.314^{**}$ ).

Интересными оказались взаимосвязи прироста ТФН в конце курортного лечения в зависимости от состояния резервов ЛОС. В частности, у больных 1 группы  $\Delta W$  был в прямой зависимости с  $\Delta ST$ , ( $r=0.383^{**}$ ) и с  $\Delta ST/HR$  во время тренировок: ( $r=0.768^{***}$ ), что позволяет рассматривать умеренную ишемию, возникающую во время тренировок у больных 1 группы, как фактор, мобилизующий коронарный резерв сердца. То есть подтверждается роль ишемического preconditionирования в достижении прироста ТФН в процессе реабилитационного лечения на курорте.

В противоположность этому, у больных 2 группы не выявлено достоверной связи между  $\Delta W$  и  $\Delta ST$ :

и  $r=-0.157$  н/д, и с  $\Delta ST/HR$   $r=-0.157$  н/д. Одновременно прирост ТФН оказался в обратной связи с предсердной экстрасистолией во время тренировок ( $r=-0.339^{**}$ ). При этом важна выявленная тесная положительная связь ПрЭС с величиной КИРМ ( $r=0.652^{**}$ ). Что же касается желудочковой экстрасистолии, то её возникновение во время тренировок оказалось в прямой связи с систолическим и диастолическим размерами сердца ( $r=0.520^{**}$  и  $0.399^{**}$ ), с размером левого предсердия ( $r=0.492^{**}$ ), с ММЛЖ, с длительностью анамнеза ИБС, степенью изменений на ЭКГ в баллах и с предсердной экстрасистолией:  $r=0.495^{**}$ ,  $r=0.399^{**}$ ,  $r=0.596^{**}$  и  $0.700$  соответственно. Кроме того, ЖЭС находилась в обратной зависимости со всеми параметрами, характеризующими сократительную функцию ЛЖ: с EF, FS  $MV_{CF}$  –  $r=-0.289^{**}$ ,  $-0.283^{**}$ ,  $-0.222^{*}$ , соответственно.

Таблица 3

Динамика ( $\Delta$ ) показателей, характеризующих функциональное состояние ССС в процессе лечения у больных с сохраненными (1 группа) и со сниженными резервами ЛОС (2 группа)

| Показатели         | Группа 1<br>(КИРМ<40) | Группа 2<br>(КИРМ≥40) | Критерий<br>Стьюдента |        | Критерий<br>Фишера |        |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|--------------------|--------|
|                    | (n=60)                | (n=35)                | t                     | p      | F                  | p      |
| ESD (см)           | 0,3533±0,0446         | 0,3429±0,0969         | 0,11                  | 0,9116 | 1,66               | 0,0501 |
| ESV (мл)           | 12,08±2,2161          | 17,51±5,4507          | 1,07                  | 0,2864 | 1,88               | 0,0244 |
| EDD (см)           | 0,1950±0,0488         | 0,0800±0,0933         | 1,20                  | 0,2320 | 1,46               | 0,0921 |
| EDV (мл)           | 8,2667±2,3034         | 5,2286±6,6622         | 0,51                  | 0,6079 | 2,21               | 0,0079 |
| SV (мл)            | -3,2833±1,8033        | -12,29±2,3352         | 3,04                  | 0,0031 | 1,01               | 0,2179 |
| CO (мл)            | -0,3300±0,1635        | -0,9429±0,2473        | 2,15                  | 0,0344 | 1,16               | 0,1867 |
| EF (усл.ед.)       | -0,0622±0,0076        | -0,0857±0,0117        | 1,77                  | 0,0802 | 1,18               | 0,1802 |
| FS (%)             | -3,3167±0,5349        | -4,7714±0,7102        | 1,64                  | 0,1039 | 1,01               | 0,2176 |
| ET (с)             | 0,0018±0,0058         | 0,0180±0,0048         | 1,92                  | 0,0582 | 1,56               | 0,0685 |
| MSER (мл/с)        | -25,43±6,0915         | -43,94±7,6596         | 1,87                  | 0,0645 | 1,04               | 0,2141 |
| MVcf (cir/s)       | -0,1467±0,0220        | -0,1714±0,0283        | 0,69                  | 0,4930 | 1,02               | 0,2173 |
| Ve                 | -2,5833±0,7480        | 6,5714±1,7078         | 5,62                  | 0,0000 | 1,74               | 0,0382 |
| Va                 | 0,5167±0,9390         | 5,2571±2,9529         | 1,85                  | 0,0675 | 2,40               | 0,0041 |
| Ve/Va              | -0,0283±0,0198        | 0,1343±0,0915         | 2,19                  | 0,0311 | 3,54               | 0,0001 |
| ЧССисх (до пр.)    | 4,4000±1,0334         | 5,2571±1,2018         | 0,52                  | 0,6015 | 1,13               | 0,1952 |
| ST исх (до пр.)    | 0,2467±0,0552         | 0,0143±0,1395         | 1,81                  | 0,0737 | 1,93               | 0,0205 |
| ST/HR исх (до пр.) | 3,4483±0,7535         | 0,9086±1,5095         | 1,68                  | 0,0971 | 1,53               | 0,0750 |
| $\Delta$ ЧСС 1     | 1,2167±1,3967         | -2,6286±2,4164        | 1,48                  | 0,1419 | 1,32               | 0,1330 |
| $\Delta$ ST 1      | 0,3167±0,0672         | -0,0171±0,1329        | 2,49                  | 0,0146 | 1,51               | 0,0798 |
| $\Delta$ ST/HR 1   | 1,3267±0,6022         | -7,6457±2,9371        | 3,79                  | 0,0003 | 3,73               | 0,0001 |
| $\Delta$ ЧСС 2     | -0,1167±1,4044        | 5,0857±1,5645         | 2,37                  | 0,0198 | 1,18               | 0,1806 |
| $\Delta$ ST 2      | 0,2467±0,0644         | 0,2114±0,0866         | 0,33                  | 0,7429 | 1,03               | 0,2161 |
| $\Delta$ ST/HR 2   | 0,8667±0,7780         | 1,2400±1,3570         | 0,26                  | 0,7977 | 1,33               | 0,1295 |
| ЖЭС (баллы)        | 0,0667±0,0402         | 0,2000±0,0686         | 1,80                  | 0,0758 | 1,30               | 0,1393 |
| ПрЭС (баллы)       | 0,0333±0,0671         | 0,3429±0,0814         | 2,88                  | 0,0050 | 1,08               | 0,2069 |

**Примечание:** базы сформированы путем вычитания из результатов, полученных в начале лечения (уменьшаемые показатели), результатов, полученных в конце лечения (вычитаеваемые показатели), где "+" означает уменьшение показателя, а "-" означает его увеличение.

Аналогичные соотношения и весьма близкие коэффициенты корреляции с вышеуказанными параметрами имела и возникающая во время тренировок предсердная экстрасистолия: с ESD  $r=0.52^{**}$ , с EDD  $r=0.283^{**}$ , с EF  $r=-0.239^{*}$ , с FS  $r=-0.237^{*}$  с MV<sub>CF</sub>  $r=-0.249^{*}$  с ЛП  $r=0.33^{**}$ , с ММЛЖ  $r=0.406^{**}$ .

Важно отметить, что возникновение во время тренировок желудочковой и предсердной экстрасистолии находилось в прямой зависимости от числа отве-дений с патологическим Q ( $r=0.316^{**}$  и  $r=0.456^{**}$  соответственно) с распространенностью зон дискинезии миокарда ( $r=0.494^{**}$  и  $r=0.602^{**}$  соответственно), а также с индексом КИРМ ( $r=0.662^{**}$  и  $r=0.652^{**}$  соответственно).

В конце реабилитационного лечения при ЭхоКГ в обеих группах больных было зарегистрировано примерно одинаковое увеличение показателей, характеризующих сократительную функцию ЛЖ. Уменьшение конечного систолического объема ЛЖ было более выражено у больных 2 группы ( $p<0.05$ ) и, видимо за счет этого, у них больше возросли ударный и минутный объемы ЛЖ ( $p<0.05$ ). Отношение Ve/Va в 1 группе

в конце лечения существенно не изменилось, а во второй оно незначительно уменьшилось ( $p<0.05$ ).

ТФН в конце лечения значительно больше возросла у больных 1 группы, чем у больных со сниженными резервами ЛОС ( $\Delta W$  составила  $145.0\pm 8.5453$  и  $42.86\pm 13.46$  соответственно). Обращает на себя внимание, что у больных 1 группы в конце лечения произошло более заметное и статистически значимое уменьшение степени депрессии сегмента ST в покое – на  $0,2467\pm 0,0552$  и  $0,0143\pm 0,1395$  соответственно ( $p<0.05$ ) и, что более важно, во время физических тренировок в 1 группе произошло уменьшение депрессии ST на  $0,3167\pm 0,0672$  и ST/HR на  $1,3267\pm 0,6022$ , а во 2 группе зарегистрирована, наоборот, тенденция к повышению этих показателей: депрессии ST – на  $0,0171\pm 0,1329$  н/д и ST/HR – на  $7,6457\pm 2,9371$ . И, хотя эти сдвиги были незначительными, но различия по динамике с 1 группой были статистически значимыми ( $p<0.001$ ). Эти данные указывают на необходимость более осторожного проведения физических тренировок у больных со сниженными резервами левых отделов сердца.

Различия между выделенными группами были подтверждены и при дискриминантном анализе, который показал между выделенными по КИРМ группами явные различия, как по исходному состоянию, так и по реакции на проводимое лечение, включавшее физические тренировки ( $F=39,798590$ ,  $p=0,0000000$ ). Также был проведен дискриминантный анализ между группами с  $КИРМ \geq 40$  и с распространенными зонами дискинезии миокарда ( $ЗДК \geq 15\%$ ). Установлено, что КИРМ лучше отражает состояние больных по параметрам насосной функции ЛЖ, размерам ЛП, ишемии и желудочковой экстрасистолии во время тренировок ( $F=2.2987748$ ,  $p<0.05$ ).

Из приведенных данных видно, что у больных с низкими ресурсами ЛОС (с  $КИРМ \geq 40$  усл. ед.) достичь значимой мобилизации ресурсов сердечно-сосудистой системы путем физических тренировок не удастся. Более того, такие попытки сопряжены с повышенным риском, поскольку при дискриминантном анализе установлено, что у больных 2 группы во время проведения ФТ ассоциируется с более выраженной ишемией миокарда и возникновением нарушений ритма сердца ( $F=39,798590$ ,  $p=0,0000000$ ) во время тренировок.

При сравнении групп с нормальной фракцией выброса ( $EF>0.50$ ,  $n=43$ ) и сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ ( $EF<0.40$ ,  $n=38$ ), установлено что у больных со сниженной сократительной способностью миокарда во время физических тренировок на терренкуре отмечается меньший прирост ЧСС — на  $39,09 \pm 1,4862$  и  $32,68 \pm 1,5578$ ,  $p<0.05$ . При этом на ЭКГ регистрируются несколько более выраженные ишемические изменения (депрессия сегмента ST и прирост индекса ST/ЧСС), чем у больных с нормальной сократимостью миокарда ЛЖ ( $p<0,05$ ). Вероятно, именно поэтому у больных со сниженной сократительной способностью миокарда, чаще регистрировались желудочковые и предсердные нарушения ритма высоких градаций (ЖЭС —  $0,5116 \pm 0,0771$  и  $0,9211 \pm 0,1025$ ,  $p<0,01$ ; ПрЭС —  $0,3721 \pm 0,0746$  и  $0,7895 \pm 0,1141$ ,  $p<0,01$  соответственно).

### Литература

1. Амиянц В.Ю., Верес А.А., Казарян М.А. Способ оценки функционального состояния миокарда левых отделов сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом / Патент РФ на изобретение №2147835 от 27.04.2000.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М: Триада-Х 2000. 411 с.
3. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца: Руководство для врачей. — М: Медицина, 1988. — 288 с.
4. Оганов Р.Г. Аронов Д.М., Красницкий В.Б. и др. Московское областное кооперативное исследование "Постстационарная реабилитация больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов" // Кардиология 2004;11: 17-23.
5. Blumenthal JA, Rejewski WJ, Walsh-Riddle M et al. Comparison of

Следовательно, состояние сократительной способности миокарда ЛЖ у больных с постинфарктным кардиосклерозом оказывает отчетливое влияние на характер ответной реакции сердечно-сосудистой системы на тренирующие нагрузки на терренкуре. У больных со сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ, особенно в группе с обширными ЗДК ЛЖ, физические тренировки должны проводиться с меньшим уровнем нагрузки и только под контролем ХМ ЭКГ в связи со склонностью к возникновению желудочковых нарушений ритма и более выраженной ишемии.

### Выводы

1. Применение коэффициента использования ресурсов миокарда (КИРМ) у больных с постинфарктным кардиосклерозом предоставляет возможность дать точную интегральную оценку функционального состояния миокарда левых отделов сердца. В результате при сопоставимых значениях общепринятых эхокардиографических показателей удастся выделить группы больных, которые значимо различаются между собой по основным параметрам, отражающим функциональное состояние ЛОС. Это проявляется в существенном превышении у больных со сниженными ресурсами распространенности зон дискинезии, размеров и объемов ЛЖ и ЛП и снижении его фракций выброса (EF), укорочения (FS) и скорости циркулярного укорочения ( $MV_{CF}$ ) ( $p<0.001$ ).

2. Распространенные рубцовые изменения миокарда снижают резервные возможности левых отделов сердца, влияют на характер ответной реакции больных на физические нагрузки и это определяет необходимость построения программы физических тренировок с учетом состояния резервов ЛОС по коэффициенту КИРМ для повышения их эффективности и безопасности.

3. Тренировки больных с обширными ЗДК и со сниженными резервами (с  $КИРМ \geq 40$  усл. ед.) должны проводиться только по "щадящей" методике для уменьшения вероятности усугубления ишемии и нарушений ритма при нагрузках.

- high-and-low-intensity exercise training early after acute myocardial infarction// Am J Cardiol 1988;61:26-30.
6. Van de Werf F, Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force Report. The Task Force of the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. (2003) 24, 28-66.
7. Hornig B., Maier V. Drexler H. Physical training improves endothelial function in patient with chronic heart failure// Circulation 1996;93:210-214.
8. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease// Circulation, 1992;86:1-11.
9. Tegtbur U, Busse MW, Tewes U et al. Ambulatory long-term rehabilitation of heart patients// Herz 1999 Apr;24 Suppl 1:89-96.

#### Abstract

*The study included 95 men, who underwent a rehabilitation course at the Ashgabat resort in four or more months after myocardial infarction. Left heart functional reserve was assessed by standard parameters, such as chamber sizes, left ventricular (LV) ejection fraction, LV myocardial mass, and the size of dyskinetic zones. Based on these characteristics, a coefficient of myocardial reserve utilization (CMRU) was calculated. This coefficient provided a complex assessment of left heart function and functional reserve. It also helped to identify the patients with reduced left heart reserve, in whom physical training did not result in substantial improvement of cardiovascular function. In these patients, physical training is associated with higher risk, due to more severe myocardial ischemia and higher incidence of cardiac arrhythmias. Therefore, this clinical group needs a less intense programme of physical training.*

**Key words:** Myocardial infarction, dyskinetic myocardial zones, left heart reserve, rehabilitation, physical training.

*Поступила 15/06-2009*

© Коллектив авторов, 2009

357700 г. Кисловодск, ул. Кавказская, 4

Тел.:(87937) 3-65-90

E-mail: vladami@mail.ru

[Амиянц В.Ю. (\*контактное лицо) — д.м.н., проф., главный научный сотрудник, заведующий кардиологическим научно-клиническим отделением, научный руководитель Кисловодской клиники — филиала ФГУ «Пятигорский Государственный НИИ Курортологии ФМБА России, Оджаров М.О. — руководитель научно-бальнеологического отделения Госпиталя с научно-клиническим центром кардиологии].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Медведев И.Н.\*, Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кумова Т.А., Гамolina О.В., Скорятina И.А., Фадеева Т.С.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета

Несмотря на обширные исследования, посвященные различным аспектам патогенеза различных состояний, приводящих к тромбофилии, в том числе кардиологических заболеваний, до сих пор остается актуальным изучение реологических свойств крови, как основы сосудистых осложнений, и вопросы методических подходов к исследованию последних у кардиальных больных, что позволит своевременно и адекватно проводить коррекцию текучести крови по сосудам, предотвращая дисциркуляторные нарушения в жизненно важных органах [7, 9].

Безусловно, реологические дисфункции крови являются также и важным патогенетическим фактором развития многих заболеваний. В условиях патологии снижение текучести крови может стать первоосновой нарушения функций внутренних органов, что во многом способно определить тяжесть состояния больного и дальнейший прогноз. Все это подчеркивает диагностическую ценность лабораторной гемореологической оценки, повышающей патогенетическую направленность [7].

В настоящее время кровь принято считать двухфазной системой, исследование которой проводится как концентрированной суспензии форменных элементов в плазме [9]. При оценке макрореологии идет рассмотрение крови как целой, бесструктурной системы, вязкостные свойства которой характеризуются вязкостью цельной крови, вязкостью плазмы, гематокритной величиной и концентрацией гемоглобина.

Микрореологические позиции позволяют рассматривать реологические особенности крови с учетом реологических свойств её компонентов – в первую очередь эритроцитов (агрегация эритроцитов, деформируемость эритроцитов, цитоархитектоника эритроцитов) и тромбоцитов (адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с рядом индукторов и их сочетаний, внутрисосудистая активность тромбоцитов).

Наиболее важными показателями макроциркуляции являются вязкость, напряжение и скорость сдвига крови.

Вязкостью ( $\eta$ ) называют внутренние силы “сцепления” и “трения”, определяющие текучесть крови (сПуаз, мПа • с).

Под скоростью сдвига ( $\gamma$ ) понимают скорость, с которой могут смещаться относительно друг друга два слоя жидкости в потоке (сек<sup>-1</sup>).

Напряжением сдвига ( $\tau$ ) является усилие, вызывающее смещение жидкостных пластов, находящихся друг против друга (дин/см<sup>2</sup>, Н/м<sup>2</sup>).

Вязкость определяется как коэффициент пропорциональности между напряжением и скоростью сдвига:

$$\eta = \tau / \gamma$$

Основная особенность макрореологического поведения крови – ее нелинейность. Кессон описал реологию крови, перестроив кривую течения в кессоновские координаты ( $\sqrt{\dot{\gamma}}$ ,  $\sqrt{\tau}$ ).

Уравнение Кессона имеет вид:

$$\tau^{1/2} = \tau_0 + (K \cdot \dot{\gamma})^{1/2}$$

Кривая течения дает полную макрореологическую характеристику объекта, обладающего сложным строением, т. е. крови как дисперсной системы. Эта кривая в кессоновских координатах разбивается на два участка: кессоновский участок ( $\dot{\gamma} = 0,5-25 \text{ с}^{-1}$ ), отражающий нелинейное поведение крови, и участок ньютоновского течения ( $\dot{\gamma} > 100 \text{ с}^{-1}$ ), характеризующий линейное поведение крови.

В артериальном русле, где скорости велики (250-270 с<sup>-1</sup>), эритроциты полностью дезагрегированы, начинается их деформация, дающая им форму эллипсоидов. Основное влияние на кровоток здесь оказывает работа сердца и механические свойства стенок сосудов [13]. В артериолах и прекапиллярах (70 с<sup>-1</sup>) происходит сначала разрушение больших агрегатов на отдельные цепочки – монетные столбики, которые, ориентируясь вдоль потока, уменьшают свою длину в соответствии с ростом скорости, быстро распадаясь, тогда как самые крупные агрегаты задерживаются. В капиллярах эритроциты двигаются по одному. В области кессоновского течения (в венозном русле (2,5-10 с<sup>-1</sup>)) происходит наиболее интенсивное агрегатообразование, после чего частично агрегаты разрушаются в сердце [15].

Традиционно с целью исследования вязкости крови преимущественно используется метод ротационной или капиллярной вискозиметрии [4], позволяющий оценить вязкости в диапазоне скоростей сдвига от 1 до 200 с<sup>-1</sup>, т. к. в этом диапазоне наблюдаются все эффекты нелинейного поведения крови.

С описанием реологических свойств крови тремя интегральными параметрами:

$\tau_0$  — предел текучести [дн/см<sup>2</sup>], [мПа];

$K$  — кессоновская вязкость [сантипуазы], [мПа • с];

$\eta_a$  — кажущаяся вязкость при скорости сдвига  $1 \text{ с}^{-1}$  [сантипуазы], [мПа • с].

Межэритроцитарные поверхностные взаимодействия определяются пространственной плотностью и качественным составом мембраны (фосфатные, аминные, карбоксильные и др. химические группы) [2, 5]. Понижение плотности поверхностного отрицательного заряда эритроцитов приводит к дестабилизации их суспензии, возможно, за счет сорбции на поверхности мембраны эритроцита макромолекул (чаще всего фибриноген) [16, 17].

Физиологическая агрегация эритроцитов имеет характер линейных цепочек в виде монетных столбиков, состоящих из 5–6 клеток с полной гидродинамической дезагрегацией эритроцитов в сосудистом русле. При очень низких скоростях сдвига эритроциты даже в норме почти полностью объединены в монетные столбики. При повышении скорости сдвига монетные столбики полностью разрушаются и кровь течет по сосудам, состоя из отдельных клеток [6].

Основным признаком патологической агрегации эритроцитов является их глыбчатая агрегация с увеличением прочности сцепления между эритроцитами, сохраняющаяся даже при  $\dot{\gamma} = 250 \text{ с}^{-1}$  и циркулирующая по крови благодаря системе шунтов, минуя капиллярное русло, обеспечивая, тем самым, непрерывность кровотока, централизацию кровотока и недостаточность тканевой перфузии [14].

Динамика формы эритроцитов от дискоидной до сферической приводит к невозможности свободной упаковки эритроцитов, что ведет к увеличению площади соприкосновения (следовательно, агрегации). Эхиноцитарная трансформация существенно увеличивает прочность агрегатов.

Изменение соотношения альбумина и фибриногена в плазме является дополнительным показателем суспензионной стабильности крови. Альбумин — наиболее эффективный дезагрегант и естественный антагонист фибриногена [1, 18]. При уменьшении соотношения между концентрацией альбумина и крупномолекулярными белками (глобулинами, фибриногеном и продуктами деградации фибрина) ослабляется суспензионная стабильность крови.

Спонтанная агрегация эритроцитов оценивается по степени агрегируемости эритроцитов, т. е. по среднему размеру агрегатов и отношению неагрегированных эритроцитов к агрегированным, а также по кинетике процесса агрегации [6, 7, 10, 15]. Чаще всего используемым методом количественных микрореологических исследова-

ний суспензий эритроцитов в потоке является регистрация светорассеяния при отражении или пропускании через слой крови света с помощью автоматического эритроагрегометра МА1, разработанного на основе метода Schmidt-Schonbein Н. (Mugenne, Германия). При этом оцениваемый образец крови подвергается вращению с высокой скоростью сдвига —  $600 \text{ с}^{-1}$ , при которой наблюдается полная дезагрегация. Затем производится либо полная остановка вращения, либо устанавливается малая скорость сдвига —  $3 \text{ с}^{-1}$ .

Прямой оптический метод определения агрегации эритроцитов позволяет оценить медленный процесс агрегации, связанный с укрупнением агрегатов и формированием крупных многомерных образований. Прямой оптический метод, помимо вычисления индекса агрегации, позволяет определить средний размер агрегата и долю неагрегированных эритроцитов (через 4 минуты после начала спонтанной агрегации).

Показатель деформируемости эритроцитов весьма важен, т. к. определяет движение крови в капиллярах и крупных артериальных сосудах.

Деформируемость эритроцитов зависит от вязко-эластических свойств их мембраны, вязкости их внутреннего содержимого (содержание гемоглобина) и формы и размера клеток.

В настоящее время в практике широко используются методы изучения деформационных свойств эритроцитов путем втягивания мембраны в пипетку, метод фильтрации эритроцитов через микрофильтры с диаметром пор 3–5 мкм, который был обоснован экспериментально Schmidt-Schönbein Н. в 1969 году, и дифрактометрия лазерного луча на суспензии эритроцитов в сдвиговом потоке с расчетом индекса эллиптичности [3, 8].

Нашел широкое применение метод фильтрации через поры известного размера, позволяющий получать объективную информацию о деформационных свойствах эритроцитов и его доступности. В сущности, фильтрационная способность — это интегральная способность проходить через искусственные каналы.

Оценка реологических свойств крови немыслима без определения АТ, осуществляющейся следующим способом [11].

Кровь забирают с цитратом натрия 3,8% в соотношении 9:1, центрифугируют 5 мин. при 1000 об/мин. для получения богатой тромбоцитами плазмы (БТП). Часть плазмы отбирают, а оставшуюся центрифугируют при 3000 об/мин. в течение 20 мин., получают бедную тромбоцитами плазму (БеТП). БТП стандартизируют по числу тромбоцитов (до  $200 \cdot 10^9/\text{л.}$ ).

Из получившегося объема стандартизированной плазмы отбирают из расчета по 0,02 мл. плазмы

на каждый исследуемый индуктор и их комбинацию. Оставшийся объем плазмы можно использовать для других гематологических и биохимических исследований. Из отобранного объема стандартизированной плазмы на предметное стекло наносят 0,02 мл. плазмы и разными пипетками по 0,02 мл. р-ра индуктора. В качестве агонистов возможно применение АДФ ( $0,5 \times 10^{-4}$  М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), адреналина ( $5,0 \times 10^{-6}$  М.), ристомицина (0,8 мг/мл.), перекиси водорода ( $7,3 \times 10^{-3}$  м.). Стекло палочкой смешивают плазму с индукторами и включают секундомер. Смесь перемешивают так, чтобы жидкость занимала окружность диаметром около 2 см. Покачивая стекло круговыми движениями в проходящем свете осветителя, на черном фоне следят через лупу за возникновением агрегатов. При появлении отчетливых агрегатов, просветлении раствора и прилипанию части агрегатов к стеклу секундомер отключают и фиксируют время агрегации тромбоцитов. Реакцию повторяют 2 – 3 раза с каждым индуктором и находят среднее арифметическое из полученных результатов.

Нормативные значения АТ при концентрации тромбоцитов  $200 \cdot 10^9$ /л. составляют для АДФ – 37–50 с., коллагена – 27–36 с., ристомицина – 38–50 с., тромбина – 48–59 с., адреналина – 81–106 с., перекиси водорода – 40–60 с.

Определение внутрисосудистой активности тромбоцитов возможно по методу [12], когда из локтевой вены берут 2 мл. в силиконированную центрифужную пробирку с 8 мл. раствора 0,125% глутаральдегида и сразу центрифугируют 6 мин. при 1000 об/мин. Супернатант разводят раствором глутаральдегида в четыре раза (0,1 мл. + 0,3 мл. раствора), перемешивают пипеткой 5 раз и заполняют камеру Горяева, которую помещают на 20 мин. в увлажненную чашку Петри.

Под фазово-контрастным микроскопом определяют процентное распределение описанных выше форм тромбоцитов на 200 клеток.

Первым видимым проявлением активации кровяных пластинок является изменение их формы, которое может служить для адекватной оценки этого процесса как индуцируемого *in vitro*, так и развивающегося в организме. В сосудистом русле при отсутствии патологических активирующих влияний подавляющее большинство интактных тромбоцитов, называемых дискоцитами, имеет характерную дискоидную форму или форму чечевицы и практически гладкую поверхность. Интактное состояние тромбоцитов, сопряженное с формой дискоцита, — один из важнейших факторов, препятствующих неоправданному развитию

внутрисосудистого тромбоза. Механизмы его обеспечения достаточно сложны. Это, отчасти, связано с тем, что интактное состояние этих клеток сочетается с потенциальной возможностью быстрых и специфичных преобразований при появлении в кровотоке активирующих стимулов. Характерное изменение формы при индуцировании гемостатических реакций кровяных пластинок отражает определенные процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита — дискоцита к активированным клеткам — дискоэхиноциту, т. е. Д, у которого на поверхности появляются отростки, и далее к сфероциту или сфероэхиноциту. У последнего не только форма становится все более сферичной, но и возрастает число отростков.

Оценка степени агрегации осуществляется также по относительному числу всех тромбоцитов, вовлеченных в агрегационную реакцию. Последнее может быть выявлено по процентному отношению числа агрегировавших тромбоцитов к общему их числу в препарате (т. е. к сумме свободно лежащих клеток и вовлеченных в агрегацию) по формуле:

$$\frac{2x + 3y + 4z + \dots}{500 + 2x + 3y + 4z + \dots} \times 100\%,$$

где  $x$ ,  $y$ ,  $z$  и т. д. — число агрегатов соответствующего размера на 500 свободных тромбоцитов.

Исследование нарушений микроциркуляторных изменений в крови не требует дорогостоящего оборудования, дает полную информацию о динамике процесса, позволяет определить активность эритроцитов и тромбоцитов. На результаты исследования не влияет агрегация, которая четко дифференцируется и одновременно оценивается количественно. При применении данных морфофункциональных методов установлено, что и у здорового человека в циркулирующей крови небольшая часть эритроцитов и тромбоцитов активирована. Однако в патологических условиях изменения этих показателей более выражены вследствие внутрисосудистой активации эритроцитов и кровяных пластинок. При патологических состояниях микроциркуляция в значительной мере ухудшается, в т.ч. при артериальной гипертензии в кровотоке увеличивается не только доля эритроцитов и тромбоцитов с измененной формой, но и возрастает процент их внутрисосудистых агрегатов. У таких больных наблюдается также повышенная тенденция клеток крови к спонтанному изменению формы даже в стабилизированной крови.

### Литература

1. Борисов Д.В., Тихомирова И.А., Муравьев А.В. Анализ влияния плазменных факторов на агрегацию эритроцитов разных возрастных популяций // Физиология человека.- 2002.- №4.- Т.28.- С.118-122.
2. Гольцов А.Н., Каданцев В.Н. Исследование влияния липидного состава клеточных мембран на доменную структуру бислоя и латеральный транспорт // Физиология человека.- 1995.- Т. 21, № 6.- С.113 — 125.
3. Зинчук В.В. Методика измерения деформируемости эритроцитов //Здравоохранение Белоруссии.- 1989.- № 12.- С. 97-98.
4. Катюхин Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.- 1995.- Т. 81, № 6.- С.122-129.
5. Козлов М.М., Маркин В.С. Мембранный скелет эритроцита. Теоретическая модель // Биологические мембраны.- 1986.- Т.3, №4.- С. 404-422.
6. Мchedlishvili Г.И., Бериташвили Н.И., Ломинадзе Д.Г. Количественная оценка агрегируемости эритроцитов в пробах крови человека // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1992. — N3. -С.50-51.
7. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2003.- № 3.- С.13-27.
8. Сигал В.Л. Фильтрационные методы определения деформационных (вязкоупругих) свойств мембраны биологических клеток // Лаб. дело.- 1989.- № 5.- С.4-9.
9. Фирсов Н.Н. Реологические свойства крови и здоровье // Вестник секции физики РАЕН.- 2000.- №6.- С.66-78.
10. Фирсов Н.Н., Сирко И.В., Приезжев А.В. Современные проблемы агрегометрии цельной крови // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2000.- №2 (2).- С. 9-11.
11. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн.: Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.: 1999. С.49-52.
12. Шитикова А.С., Беязо О.Е., Тарковская Л.Р. и др. Метод определения внутрисосудистой активности тромбоцитов и его значение в клинической практике. // Клиническая лабораторная диагностика.-1997.-№2.-С.23-35.
13. Baskurt O.K., Edremitlioglu M., Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient // Amer. J. Physiol.- 1995.- Vol.268, N 1.- P.H260-H264.
14. Bishop J., Nance P., Popel A. et al. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2004.— Vol. 286. — P. 113-120.
15. Kim S., Popel A. S., Intaglietta M. et al. Aggregate formation of erythrocytes in postcapillary venules //Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 584-590.
16. Maeda N., Seike M., Nakajima T. et al. Contribution of glycoproteins to fibrinogen — induced aggregation of erythrocytes // Biochim. biophys. acta. Biomembranes.- 1990.- Vol.1022, N 1.- P.72-78.
17. Reinhart W.H., Singh-Marchetti M., Straub P.W. The influence of erythrocyte shape on suspension viscosities // Eur. J. Clin. Invest.- 1992.- Vol.22, N 1.- P.38-44.
18. Singh A., Reinhart W.H. The influence of fractions of abnormal erythrocytes on aggregation // Eur. J. Clin. Invest. — 1991.- Vol.21, N 6.- P.597-600.

Поступила 29/01-2009

© Коллектив авторов, 2009

305035, г. Курск, ул. Пирогова, дом 126

Тел.: 8-910-273-22-63

[Медведев И.Н. (\*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Савченко А.П. — доцент кафедры истории, теории и методики социальной работы, Завалишина С.Ю. — старший преподаватель кафедры, Краснова Е.Г. — провизор ООО “Социальная аптека-29”, г.Калуга Кумова Т.А —доцент кафедры, Гамолина О.В.- врач-терапевт МУЗ ГБ №3 г.Курска, соискатель кафедры адаптивной, Скорягина И.А. — врач-терапевт Областного противотуберкулезного диспансера г.Курска, соискатель кафедры, Фадеева Т.С. — делопроизводитель кафедры].

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### РОЛЬ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ

Хлебодаров Ф.Е.<sup>2</sup>, Михин В.П.<sup>1\*</sup>

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2<sup>1</sup>;  
ФГУЗ – Медсанчасть УВД по Курской области<sup>2</sup>, Курск

#### Резюме

*Изучено влияние кардиоцитопротекторов – милдроната и триметазидина – в сочетании с гипотензивной терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления, состояние миокарда левого желудочка и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертонией. Показано, что сочетанное применение у больных артериальной гипертонией милдроната и эналаприла, способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля артериального давления, улучшает морфо-функциональное состояние миокарда левого желудочка. Использование же триметазидина в сочетании с эналаприлом не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, кардиоцитопротекторы, эналаприл.

Проблема повышения эффективности лечения артериальной гипертонии (АГ) и в XXI веке по-прежнему актуальна. Артериальная гипертензия – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы в России и является ведущим фактором риска сердечно-сосудистой смертности во всем мире [10, 12, 15, 17]. Основной задачей лечения больного АГ является проведение адекватной гипотензивной терапии и достижение целевых уровней артериального давления (АД). Вместе с тем, в Российской Федерации только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них повышенного АД, а лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, причем эффективно лечатся 17,5% женщин и 5,7% мужчин [5, 13]. Низкая эффективность лечения АГ диктует необходимость поиска новых подходов к терапии данного заболевания.

В последнее время в ряде исследований была показана эффективность цитопротекторов в лечении АГ. Цитопротекторы оптимизируют энергетический обмен клеток, в том числе клеток эндотелия сосудистой стенки, и обладают антиоксидантными свойствами, что способствует коррекции эндотелиальной дисфункции, имеющей место при АГ; снижают содержание в тканях и крови продуктов свободнорадикального окисления, оказывающих повреждающее воздействие на клетки эндотелия сосудистой стенки и ускоряющих деградацию эндотелиального оксида азота, обеспечивающего вазодилатацию [1, 2, 6, 7, 8, 9].

Широкое распространение в кардиологической практике получили цитопротекторы – милдронат [3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат] и триметазидин.

Милдронат ингибирует фермент  $\gamma$ -бутиробетаин-гидроксилазу, снижая в клетке концентрацию карнитина, обеспечивающего перенос жирных кислот, что способствует экономии кислорода в условиях ишемии, благодаря активизации гликолиза и увеличению количества  $\gamma$ -бутиробетаина, индуцирующего синтез оксида азота – главного эндотелиального фактора вазодилатации [3, 4].

Триметазидин ингибирует 3-кетоацил-СоА-тиолазу – фермент в цепи  $\beta$ -окисления жирных кислот, подавляя  $\beta$ -окисление жирных кислот и стимулируя катаболизм глюкозы. Вместе с тем, ингибируя окисление в митохондриях жирных кислот, последний не мешает накоплению их в митохондриях [4, 14, 16, 18].

Целью исследования явилось изучение влияния милдроната и триметазидина в сочетании с терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприлом на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), функцию эндотелия, суточный профиль АД, состояние миокарда левого желудочка и внутрисердечную гемодинамику у больных гипертонической болезнью.

#### Материал и методы

Исследование выполнено на базе госпиталя ФГУЗ “Медсанчасть УВД Курской области”.

Под наблюдением находилось 60 больных эссенциальной артериальной гипертензией (46 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 39 до 63 лет. Анамнез АГ у лиц, включенных в исследование, составлял 5–18 лет.

Критерии включения в исследование: уровень  $\geq$  АД 160/100 мм рт. ст.; наличие поражений органов-

Таблица 1

Изменение параметров ПОЛ у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ( $M \pm m$ )

| Период     | Используемый препарат    | ДК (нмоль/л)  | МДА (нмоль/л)  |
|------------|--------------------------|---------------|----------------|
| До лечения | эналаприл и милдронат    | 19,83±0,83    | 16,14±1,01     |
|            | эналаприл и триметазидин | 19,30±1,18    | 15,45±1,21     |
|            | эналаприл                | 19,45±2,45    | 15,71±2,92     |
| 1 мес.     | эналаприл и милдронат    | 13,63±0,99*** | 13,36±1,14**** |
|            | эналаприл и триметазидин | 15,31±1,11*** | 13,59±1,14*    |
|            | эналаприл                | 15,62±2,27*** | 13,88±2,20*    |
| 6 мес.     | эналаприл и милдронат    | 12,25±0,95*** | 12,20±1,17***  |
|            | эналаприл и триметазидин | 15,21±1,05*** | 12,97±1,24**   |
|            | эналаприл                | 15,67±2,32*** | 13,16±2,17**   |
| 8 мес.     | эналаприл и милдронат    | 16,28±0,86*** | 14,83±1,02     |
|            | эналаприл и триметазидин | 15,30±1,00*** | 12,76±1,22**   |
|            | эналаприл                | 15,44±2,17*** | 13,03±2,35**   |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем.

мишеней [11]; отсутствие до начала наблюдения регулярного приема гипотензивных препаратов; добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Критерии исключения: вторичная (симптоматическая) АГ; инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования, наличие стойких функциональных нарушений со стороны нервной системы вследствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; выраженная недостаточность кровообращения (стадия ПБ и выше, по NYHA); почечная и печеночная недостаточность.

Больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы по 20 человек. Критериями рандомизации были возраст и степень тяжести АГ. Во всех группах в течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции уровня АД. С 11-х суток пациентам первой группы назначался милдронат в дозе 250 мг 3 раза в сутки перорально, второй — предуктал

МВ по 35 мг 2 раза в сутки перорально. В третьей группе (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. На 6-й месяц исследования цитопротекторы отменяли.

До начала лечения, через 1 месяц, через 6 месяцев, через 8 месяцев после начала лечения всем пациентам проводилось исследование содержания в сыворотке крови продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), определялась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на сонной артерии, выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с определением среднесуточных показателей систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени систолического артериального давления (ИВСАД), индекса времени диастолического артериального давления (ИВДАД), индекса площади систолического артериального давления

Таблица 2

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщины КИМ у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ( $M \pm m$ )

| Период     | Используемый препарат    | ЭЗВД (%)     | толщина КИМ (мм) |
|------------|--------------------------|--------------|------------------|
| До лечения | эналаприл и милдронат    | 5,5±1,9      | 0,96±0,07        |
|            | эналаприл и триметазидин | 5,4±1,4      | 0,97±0,03        |
|            | эналаприл                | 5,5±2,0      | 0,96±0,02        |
| 1 мес.     | эналаприл и милдронат    | 12,0±1,80*** | 0,93±0,06        |
|            | эналаприл и триметазидин | 9,5±1,4***   | 0,95±0,03        |
|            | эналаприл                | 9,6±2,0**    | 0,94±0,02        |
| 6 мес.     | эналаприл и милдронат    | 13,2±1,8***  | 0,81±0,05***     |
|            | эналаприл и триметазидин | 10,8±1,5***  | 0,88±0,02***     |
|            | эналаприл                | 10,9±2,1***  | 0,87±0,02***     |
| 8 мес.     | эналаприл и милдронат    | 13,3±1,7***  | 0,79±0,05***     |
|            | эналаприл и триметазидин | 11,4±1,3***  | 0,87±0,02***     |
|            | эналаприл                | 11,1±2,0***  | 0,86±0,02***     |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 3

Изменение параметров суточного профиля АД у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ( $M \pm m$ )

| Период     | Используемый препарат    | САД (мм рт. ст.) | ДАД (мм рт. ст.) | ИВСАД (%)      | ИВДАД (%)      | ИПСАД (мм рт. ст.) | ИПДАД (мм рт. ст.) |
|------------|--------------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|
| До лечения | эналаприл и милдронат    | 158,96±5,14      | 102,37±4,58      | 89,52±5,55     | 85,62±8,17     | 26,94±5,13         | 18,42±4,10         |
|            | эналаприл и триметазидин | 159,62±6,43      | 100,86±3,72      | 90,99±4,73     | 86,79±5,65     | 27,44±6,18         | 17,97±3,20         |
|            | эналаприл                | 160,8±11,2       | 101,9±10,9       | 93,9±10,7      | 86,0±15,8      | 28,4±11,4          | 17,6±10,1          |
| 1 мес.     | эналаприл и милдронат    | 135,68±1,90***   | 89,55±1,91***    | 56,99±6,02***  | 64,52±6,51***  | 6,78±1,41***       | 6,92±1,23***       |
|            | эналаприл и триметазидин | 141,43±2,62***   | 91,84±3,27**     | 69,66±7,42***  | 72,57±9,25*    | 10,60±1,92***      | 9,80±2,45***       |
|            | эналаприл                | 140,8±5,2***     | 90,5±10,2**      | 70,1±15,8***   | 65,5±29,9*     | 10,8±3,9***        | 9,6±7,0**          |
| 6 мес.     | эналаприл и милдронат    | 122,10±2,00***   | 79,42±2,54***    | 16,73±4,38***  | 30,20±8,75***  | 1,25±0,39***       | 2,21±1,08***       |
|            | эналаприл и триметазидин | 129,12±2,02***   | 82,78±3,02***    | 36,95±8,03***  | 44,51±11,41*** | 3,91±1,21***       | 5,11±2,12***       |
|            | эналаприл                | 129,2±7,6***     | 84,4±7,4***      | 37,0±21,4***   | 50,0±22,1***   | 4,1±3,0***         | 4,9±3,5***         |
| 8 мес.     | эналаприл и милдронат    | 126,20±1,77***   | 82,81±2,63***    | 28,79±5,98***  | 45,71±9,87***  | 2,63±0,95***       | 3,94±1,45***       |
|            | эналаприл и триметазидин | 128,60±3,35***   | 84,09±3,41***    | 32,26±10,44*** | 43,64±11,65*** | 3,91±1,58***       | 4,56±1,99***       |
|            | эналаприл                | 129,2±9,9***     | 83,6±7,6***      | 37,5±30,1***   | 46,6±26,1***   | 4,4±4,5***         | 4,2±4,0***         |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем.

(ИПСАД), индекса площади диастолического артериального давления (ИПДАД), проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР), соотношения максимальной скорости потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ).

Полученные данные были подвергнуты обработке стандартными статистическими методами. Данные представлены в виде  $M \pm m$ .

### Результаты и обсуждение

До начала лечения изучаемые параметры во всех группах статистически значимо не различались. Изменение содержания продуктов ПОЛ сыворотки крови у обследованных больных представлено в табл. 1. Во всех группах к 1 месяцу лечения отмечалось снижение уровня ДК и МДА сыворотки крови. Уровень МДА к 1-му и 6-му месяцу лечения был одинаковым во всех группах. В группе, где применялся эналаприл и милдронат, в большей степени ( $p < 0,01$ ), чем в двух других группах, было выражено снижение концентрации ДК. Так, к 1-му месяцу исследования уровень ДК уменьшился на 31,3%, к 6-му — на 38,2%. У пациентов, принимавших эналаприл и триметазидин, снижение ДК составило 20,7% и 21,2% соответственно, в контрольной группе — 19,7% и 19,5%, соответственно. После отмены милдроната отмечалось увеличение уровня ДК, который к 8-му месяцу наблюдения во всех исследуемых группах не отличался.

Изменение ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией показано в табл. 2. Увеличение

эндотелий — зависимой реакции произошло во всех группах к 1-му месяцу лечения. У больных, получавших эналаприл и триметазидин, изменение ЭЗВД плечевой артерии не отличалось от контрольной группы. У лечившихся эналаприлом и милдронатом уже к 1-му месяцу исследования величина ЭЗВД плечевой артерии была выше, чем в других группах ( $p < 0,05$ ), но после отмены цитопротекторов отмечалось выравнивание названного параметра во всех исследуемых группах.

Толщина КИМ во всех группах уменьшилась к 6-му месяцу исследования. При этом изменение КИМ у больных, получавших эналаприл и триметазидин (9,5%), и у пациентов, получавших монотерапию (9,7%), не отличалось. В группе, где применялись эналаприл и милдронат, изменение КИМ было выражено в большей степени (16,2%), чем в других группах ( $p < 0,01$ ). После отмены милдроната и триметазидина существенных изменений КИМ не произошло.

Снижение среднесуточных показателей уровня АД во всех группах отмечалось к 1-му месяцу лечения. У пациентов, получавших эналаприл и милдронат, уменьшение САД к 1-му месяцу наблюдения (14,6%) было выражено в большей степени ( $p < 0,01$ ), чем в группах, где использовался эналаприл и триметазидин (11,6%) или проводилась монотерапия эналаприлом (12,5%). К 6-му месяцу исследования снижение среднесуточных показателей АД составило: САД — 23,2%, ДАД — 22,4% у больных, принимавших эналаприл и милдронат; 19,1% и 17,9%, соответственно, — у лечившихся эналаприлом и триметазидином, 19,4% и 18,0% — у получавших только эна-

Таблица 4

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных артериальной гипертонией на фоне лечения ( $M \pm m$ )

| Период     | Используемый препарат    | ИММЛЖ<br>(г/м <sup>2</sup> ) | ВИВР<br>(мс) | Е/А          | ФВ (%)      |
|------------|--------------------------|------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| До лечения | эналаприл и милдронат    | 155,8±2,5                    | 114,4±1,8    | 0,98±0,03    | 62,4±1,8    |
|            | эналаприл и триметазидин | 156,6±2,6                    | 113,1±1,6    | 0,98±0,02    | 62,1±1,5    |
|            | эналаприл                | 156,1±2,8                    | 113,6±1,4    | 0,97±0,03    | 62,7±1,8    |
| 1 мес.     | эналаприл и милдронат    | 148,6±2,7***                 | 110,4±1,8**  | 1,18±0,02*** | 63,3±1,4    |
|            | эналаприл и триметазидин | 147,7±2,6***                 | 111,1±1,6    | 1,06±0,02*** | 62,9±1,4    |
|            | эналаприл                | 147,6±3,0***                 | 111,6±1,4    | 1,05±0,03**  | 63,0±1,5    |
| 6 мес.     | эналаприл и милдронат    | 129,7±3,0***                 | 96,4±2,4***  | 1,47±0,03*** | 66,4±1,0*** |
|            | эналаприл и триметазидин | 140,3±2,8***                 | 101,5±1,6*** | 1,20±0,02*** | 64,0±1,1    |
|            | эналаприл                | 139,5±2,9***                 | 101,7±1,7*** | 1,21±0,04*** | 64,7±1,2    |
| 8 мес.     | эналаприл и милдронат    | 127,9±2,8***                 | 93,4±2,3***  | 1,51±0,03*** | 65,9±1,0**  |
|            | эналаприл и триметазидин | 137,2±2,7***                 | 98,8±1,8***  | 1,24±0,02*** | 64,5±0,9*   |
|            | эналаприл                | 137,3±2,6***                 | 98,6±1,6***  | 1,24±0,04*** | 65,2±1,1*   |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с исходным уровнем.

лаприл. Таким образом, в группе, где использовался эналаприл и триметазидин, уровни САД и ДАД не отличались от контрольной группы. У пациентов, принимавших эналаприл и милдронат, САД и ДАД были ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). После отмены милдроната и триметазидина среднесуточные показатели уровня АД во всех группах выровнялись.

Показатели нагрузки давлением снизились во всех группах к 1-му месяцу терапии. У пациентов, получавших эналаприл и милдронат, уменьшение систолических индексов нагрузки давлением (ИВСАД — 36,3%, ИПСАД — 74,8%) было выражено в большей степени ( $p < 0,05$ ), чем у больных, получавших эналаприл и триметазидин — 23,4% и 61,4%, соответственно или монотерапию эналаприлом — 25,4% и 62,1%, соответственно. К 6-му месяцу наблюдения все среднесуточные показатели нагрузки давлением у лечившихся эналаприлом и милдронатом снизились в большей степени (ИВСАД — 81,3%, ИВДАД — 64,7%, ИПСАД — 95,4%, ИПДАД — 88,0%), чем в двух других группах (у получавших эналаприл и триметазидин: ИВСАД — 59,4%, ИВДАД — 48,7%, ИПСАД — 85,8%, ИПДАД — 71,6%, в контрольной группе: ИВСАД — 60,2%, ИВДАД — 43,5%, ИПСАД — 85,7%, ИПДАД — 76,5%) ( $p < 0,05$ ). Индексы нагрузки давлением у пациентов, принимавших эналаприл и триметазидин, и у больных, лечившихся только эналаприлом, на всех этапах наблюдения не отличались. После отмены кардиопротекторов показатели нагрузки давлением во всех группах выровнялись.

Данные ультразвукового исследования сердца у обследованных больных представлены в табл. 4.

Уменьшение ИММЛЖ выявлялось во всех группах к 1-му месяцу наблюдения. К 6-му месяцу исследования снижение ИММЛЖ было выражено в большей степени ( $p < 0,001$ ) в группе, где применялась комбинированная терапия эналаприлом и милдронатом, — 16,8%. У пациентов, получавших терапию эналаприлом и триметазидином и у больных, лечившихся толь-

ко эналаприлом, снижение ИММЛЖ было одинаковым и составило, соответственно, 10,4% и 10,6%. К 8-му месяцу наблюдения у больных, принимавших эналаприл и милдронат, ИММЛЖ оставался меньше, чем в других группах ( $p < 0,001$ ).

К 1-му месяцу исследования уменьшение ВИВР отмечалось лишь в группе, где применялись эналаприл и милдронат, — 3,5%. К 6-му месяцу наблюдения у больных, получавших эналаприл и милдронат, снижение ВИВР (15,8%) было выражено в большей степени ( $p < 0,001$ ), чем в двух других группах (10,3% — у получавших эналаприл и триметазидин, 10,5% — эналаприл). После отмены милдроната ВИВР в группе оставалось меньше, чем у пациентов, получавших эналаприл и триметазидин или только эналаприл ( $p < 0,001$ ).

Увеличение отношения Е/А отмечалось во всех группах с 1-го месяца лечения. У больных, принимавших эналаприл и милдронат, увеличение показателя составило к 1-му месяцу лечения 20,6%, к 6-му — 49,2%, к 8-му — 53,8%. Менее выраженная динамика данного параметра ( $p < 0,001$ ) отмечалась у пациентов, лечившихся эналаприлом и триметазидином, — 8,2%, 22,9%, 26,5% соответственно, и в контрольной группе — 8,1%, 24,3%, 27,8% соответственно.

Увеличение ФВ к 6-му месяцу терапии отмечалось в группе, где применялись эналаприл и милдронат, — 6,3%. У больных, получавших эналаприл и триметазидин или монотерапию эналаприлом, ФВ возросла лишь к 8-му месяцу лечения (3,9% — в обеих группах).

Таким образом, применение эналаприла, у больных АГ приводит к снижению содержания в крови продуктов ПОЛ, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля АД, позитивно влияет на внутрисердечную гемодинамику, способствует ремоделированию миокарда левого желудочка. Применение в сочетании с эналаприлом кардиопротектора милдроната способствует более эффективному снижению активности процессов свободнорадикаль-

ного окисления, восстановлению нормальной функции эндотелия сосудистой стенки, более выраженной и быстрой коррекции среднесуточных показателей АД, улучшению систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка. Указанные эффекты, вероятно, связаны с позитивным воздействием милдроната на энергетический баланс сосудистого эндотелия и его антиоксидантными свойствами. Коррекция оксидативного стресса и нормализация эндотелиальной функции способствует повышению, на фоне терапии милдронатом, эффективности эналаприла, фармакодинамика которого связана с воздействием на эндотелиальные механизмы регуляции АД. Следует отметить, что влияние сочетанной терапии милдронатом и эналаприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2-х месяцев после отмены цитопротектора.

### Литература

1. А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, С.А. Бойцов и др. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. — 2002. — № 6(54). — С. 14-23.
2. Зенков Н.К., В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. Окислительный стресс. — М.: Наука, 2001. — 342 с. [17]
3. Калвиниш И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания. Цереброкардиальная патология — новое в диагностике и лечении / III Междунар. симпозиум — Судак. — 2001. — С. 3-16.
4. Калвиниш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО "Grindex", 2001. — 5 с.
5. Фофанова Т.В., Агеев. Ингибиторы АПФ плюс низкие дозы тиазидных диуретиков: идеальная комбинация для лечения артериальной гипертонии // Сердце. — 2004. — №3. — С.99-103.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах — М.: Наука, 1972. — 256 с.
7. Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту // Кардиология. — 2002. — №3. — С.25-29.
8. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС // Тер. Архив. — 1996. — №9. — С.37-40.
9. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П. и др. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении ИБС

и гипертонического криза // Рязанский медицинский вестник. — 2004. — №21(161). — С.14-18.

10. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертонии среди населения // Кардиология. — 1994. — №3. С.80-83.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — №2. — С.3-7.
12. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии: исследование ИРИС // Consilium Medicum. — 2004. — Приложение, выпуск 2. — С.3-7.
13. Boucher F.R., Hearse D.J., Opie L.H. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts // J. Cardiovasc. Pharmacology. — 1994. — N.24. — P. 45-49.
14. Beaghole R., Jackson R. Coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors trends in New Zealand // Am. J. Cardiol. — 1985. — N72. — P.29-34.
15. Kay L., Finnelly C., Aussedat J. et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart by trimetazidine: effects on the energy state and mitochondrial function // Am. J. Cardiol. — 1995. — N76. — 45-49.
16. Lichtenstein M.J., Shipley M.J., Rose I. Systolic and diastolic blood pressure as a predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study // BMJ. — 1985. — N291. — P.243-245.
17. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial Long-Chain 3-Ketoacyl-Coenzyme A Thiolase // Circ. Res. — 2000. — N8b. — P.580-588.

### Выводы

1. Сочетанное применение в терапии больных АГ милдроната и эналаприла способствует более быстрой нормализации процессов свободно-радикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля АД, улучшает морфо-функциональное состояние миокарда левого желудочка.
2. Использование в сочетании с эналаприлом триметазидина не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии.

### Abstract

*The study investigated the effects of cardiac cytoprotectors — mildronate and trimetazidine, combined with ACE therapy, on lipid peroxidation product levels, endothelial function, circadian blood pressure (BP) profile, left ventricular myocardium, and intracardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension (AH). It was demonstrated that in AH patients, the combination of mildronate and enalapril facilitated lipid peroxidation reduction, endothelial function and circadian BP normalization, as well as improvement of left ventricular morphology and function. The combination of trimetazidine and enalapril did not improve the effectiveness of antihypertensive therapy.*

**Key words:** Arterial hypertension, cardiac cytoprotectors, enalapril.

Поступила 21/08 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Хлебодаров Ф.Е. — врач-кардиолог, Михин В.П. (\*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА И АМИОДАРОНА У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Шманова Н.Ю.<sup>1</sup>, Сивякова О.Н.<sup>2\*</sup>

Амурская областная клиническая больница<sup>1</sup>; Амурская государственная медицинская академия<sup>2</sup>, Благовещенск

Желудочковая экстрасистолия, наиболее часто встречающаяся форма экстрасистолии, имеет множество этиологических факторов. Причины желудочковой экстрасистолии могут быть как органическими, так и функциональными. Функциональные желудочковые экстрасистолы не влияют на физическую активность человека и не отражаются на гемодинамике [5]. Риск развития угрожающих жизни аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков), спровоцированных желудочковой экстрасистолией, зависит, прежде всего, от характера и степени тяжести основной сердечной патологии [10]. Наиболее неблагоприятна в прогностическом плане желудочковая экстрасистолия, вызванная изменениями в миокарде, в основе которых лежат ишемические, воспалительные процессы, гипертрофия миокарда, наличие дополнительных хорд в полости левого желудочка и т. д. [5]. Органические заболевания сердца и сердечная недостаточность снижают клиническую эффективность антиаритмических препаратов [7]. Для лечения и профилактики функциональной экстрасистолии не требуется специфического антиаритмического лечения. У пациентов после инфаркта миокарда и/или с сердечной недостаточностью наличие желудочковых экстрасистол является фактором риска летального исхода [1]. Лечение желудочковой экстрасистолии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы совпадает с профилактикой жизнеугрожающих аритмий. Большое количество исследований свидетельствует об эффективности в устранении желудочковой экстрасистолии амиодарона и препаратов IC класса [2]. Однако в последние годы наблюдалась общая тенденция ограничения использования у больных с желудочковыми нарушениями ритма антиаритмических препаратов IC класса из-за боязни развития их проаритмогенного действия, в то время как доказано, что подобные нежелательные эффекты возможны у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. Появились исследования о возможности применения препарата IC класса пропанорм у больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка [6]. Результаты мультицентрового Российского исследования “ПРОМЕТЕЙ” показали, что терапия пропafenоном (пропанормом) в суточной дозе 450 мг не ухудшает показатели инотропной функции миокарда [9]. Также имеются

данные, что частота аритмогенных побочных эффектов после приема пропafenона внутрь не выше, чем после приема плацебо [8]. Необходимость более широкого изучения и назначения пропafenона в протекторном лечении аритмий подкрепляется теми факторами, что у ряда пациентов (например, страдающих заболеваниями щитовидной железы) применение амиодарона ограничено, а у тех пациентов, которым амиодарон назначается длительно, часто развиваются лекарственно — индуцированные полиорганотоксичные побочные эффекты, часть из которых могут носить тяжёлый характер [3, 4, 11].

Целью исследования была оценка эффективности пропafenона (пропанорм, “Pro. Med.CS Praha a.s.”, Чехия) в лечении желудочковой экстрасистолии у лиц с изменениями в миокарде на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца — ИБС), гипертоническая болезнь, постмиокардитический кардиосклероз). Исследование одобрено этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Амурской областной клинической больницы. Проведено обследование 30 пациентов с желудочковой экстрасистолией и с сердечной недостаточностью (СН) 0-III ФК по NYHA, находившихся на стационарном лечении. В исследование были включены пациенты в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст —  $52 \pm 1,82$  года). В процессе исследования были определены 2 группы пациентов с желудочковой экстрасистолией по 15 человек в каждой группе (табл. 1). Группы значимо не различались по возрасту, этиологическим факторам, данным дополнительных методов исследования, в том числе эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациенты с ИБС имели стабильную стенокардию напряжения II ФК. В каждой группе были пациенты с хронической ИБС, гипертонической болезнью, постмиокардитическим кардиосклерозом. Всем пациентам выполнялись традиционные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включающие ЭхоКГ и суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) в динамике.

В первую группу вошли 15 пациентов с желудочковой экстрасистолией с СН 0-III ФК по NYHA. Средний возраст обследуемых в этой группе составил  $51 \pm 2,23$  года; 7 мужчин и 8 женщин. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, явившихся

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных с желудочковой экстрасистолой

| Показатели                                            | I группа    | II группа   |
|-------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Количество больных                                    | 15          | 15          |
| Возраст                                               | 51±2,23     | 53±3,08     |
| Пол – м/ж                                             | 7/8         | 10/5        |
| ИБС. Стенокардия и гипертоническая болезнь            | 12 (80,00%) | 11 (73,33%) |
| В том числе сопутствующий WPW-синдром                 | 1 (6,67%)   | 1 (6,67%)   |
| В том числе сопутствующая патология щитовидной железы | 3 (20,00%)  | -           |
| Постмиокардитический кардиосклероз                    | 3 (20,00%)  | 4 (26,67%)  |
| Плохая переносимость йода                             | 2 (13,33%)  | -           |

причиной желудочковой экстрасистолы, в I группе преобладала ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, что составило 80% (12 пациентов); в том числе у 3 пациентов имелась сопутствующая патология щитовидной железы (диффузный узловой нетоксический зоб), у 2 пациентов – аллергическая реакция на йод в анамнезе. Из других причин имел место постмиокардитический кардиосклероз – 20% (3 пациента). По результатам ЭхоКГ, в первой группе у пациентов фракция выброса левого желудочка была от 52 до 67% ( $59 \pm 1,19\%$ ), толщина миокарда левого желудочка составила от 10 до 18 мм ( $12 \pm 0,55$  мм), эхоплотные включения в миокарде имелись у 7 больных.

Вторую группу составили 15 пациентов с желудочковой экстрасистолой с СН 0-III ФК по NYHA. Средний возраст в группе составил  $53 \pm 3,08$  года; пациенты – 10 мужчин и 5 женщин. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, явившихся причиной желудочковой экстрасистолы, в группе преобладала ИБС в сочетании с гипертонической болезнью, что составило 73,33% (11 пациентов). Из других причин желудочковой экстрасистолы имел место постмиокардитический кардиосклероз – в 26,67% (4 пациента). По результатам ЭхоКГ, во второй группе у пациентов фракция выброса левого желудочка составила от 52 до 67% ( $58 \pm 2,01\%$ ), толщина миокарда левого желудочка была от 10 до 17 мм ( $16 \pm 2,77$  мм), эхоплотные включения в миокарде имелись у 6 больных.

У всех исследуемых пациентов перед началом антиаритмической терапии при ЭКГ-мониторировании была выявлена частая желудочковая экстрасистолия от 354 до 31815 за сутки

( $6036 \pm 1279,5$ ) и максимальной частотой от 34 до 1255 в час ( $406 \pm 63,8$ ). Пациенты первой группы получали антиаритмическую терапию в виде пропафенона (пропанорма) в дозе 450 мг в сутки, второй группы – амиодарона (кордарона) в дозе 600 мг в сутки с последующим снижением дозы до поддерживающей. Антиаритмическая терапия проводилась на фоне общепринятого лечения основного заболевания в обеих группах пациентов. В ходе исследования проводился клинический осмотр пациентов, выявление сопутствующей патологии, проведение ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского ЭКГ-мониторирования до и после назначения антиаритмической терапии.

Полученные цифровые данные обрабатывались с помощью ПЭВМ, статистических программ.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты субъективно отмечали хорошую переносимость антиаритмической терапии и улучшение самочувствия на фоне лечения на 3-7 сутки. Эффект от антиаритмической терапии имел место у всех пациентов. По результатам ЭКГ-мониторирования, проводившегося в динамике через 2 месяца после начала антиаритмической терапии, отмечалось достоверное снижение частоты желудочковой экстрасистолы (табл.2). Жизнеугрожающих аритмий при исследовании в обеих группах после лечения выявлено не было. При повторном ЭКГ-мониторировании определялось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение частоты желудочковой экстрасистолы за сутки до  $176 \pm 34,5$  и  $125 \pm 41,4$  в первой и второй группах соответственно. Побочных эффектов антиаритмической терапии за время наблюдения в обеих группах не отмечалось.

Таблица 2

## Результаты ЭКГ-мониторирования

| Показатели                                                                                               | I группа (получали пропафенон) | II группа (получали амиодарон) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Частота желудочковой экстрасистолы до начала антиаритмической терапии, за сутки                          | $6210 \pm 2085$                | $5861 \pm 1558$                |
| Частота желудочковой экстрасистолы на фоне антиаритмической терапии через 2 месяца, экстрасистол в сутки | $176 \pm 34,5^*$               | $125 \pm 41,4^*$               |

**Примечание:** \*  $p < 0,001$  – различия до и после антиаритмической терапии.

### Выводы

1. Отмечена достоверная эффективность терапии желудочковой экстрасистолии пропafenоном (пропанормом) в дозе 450 мг в сутки у пациентов, имеющих изменения в миокарде различной этиологии ( $p < 0,001$ ).

2. Определена возможность длительного применения пропafenона (пропанорма) в качестве подде-

рживающей терапии, в том числе при сопутствующей патологии щитовидной железы и при непереносимости иода, когда амиодарон противопоказан.

3. Эффективность антиаритмической терапии желудочковой экстрасистолии пропafenоном (пропанормом) и амиодароном (кордароном) достоверно не различалась.

### Литература

1. Белялов Ф.И. Аритмии сердца. Москва. 2006.
2. Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? // Сердце. 2006;5, №1 (25). С. 4-11.
3. Горбатовский Я.А., Филимонов С.Н., Гайдукова Н.А. и др. Два случая "амиодаронового легкого" // Клиническая медицина 1999, №8. С.49-51.
4. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В. и др. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона // Российские медицинские вести 2009, №2. С.78-83
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. С.-Петербург. 2004.
6. Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А. Применение препаратов IC класса у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией // Российский кардиологический журнал. 2008, №4 (72). С. 1-9.
7. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Киктев В.Г. Поддерживающая фармакотерапия у больных с мерцанием предсердий после кардиоверсии // Русский медицинский журнал. 2009. Том 17, №2 (341). С. 90-94.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А. и др. Мерцание предсердий: фармакологическая кардиоверсия // Consilium medicum. 2003. Том 5, №5. С. 283-288.
9. Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. "ПРОМЕТЕЙ" — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. №4. С.65-69.
10. Чазов Е.И., Голицын С.П. Руководство по нарушениям ритма сердца. Москва. 2008.
11. ACC/AHA/ESC Guidelines for management of patients with atrial fibrillation// Circulation 2006; 114:700-752

Поступила 14/07 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: 89638011855

E-mail: Olga-sivyakova@yandex.ru

[Шманова Н.Ю. — старший ординатор кардиологического отделения, Сивякова О.Н. (\*контактное лицо) — к.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии].

## БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ БИСОПРОЛОЛА

*Дмитриева Н.А.*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Бета-адреноблокаторы (ББ) — обширная группа препаратов, эффективно применяющихся при лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. История их использования уходит в 60-е годы XX века. Первоначально их применяли при лечении стабильной стенокардии как препараты, обладающие антиангинальным действием. К концу 90-х годов XX века ББ и диуретики стали рассматриваться как основная группа антигипертензивных препаратов. В дальнейшем широкое использование их в качестве антигипертензивных препаратов (АГП), а также способность ББ снижать вероятность осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) — в первую очередь у больных, перенесших инфаркт миокарда, — улучшать прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью позволило им стать фундаментальной составляющей лекарственной терапии всех основных сердечно-сосудистых заболеваний. Однако выбор препарата и применение его в лечении каждого конкретного больного ставит практикующего врача перед достаточно сложной проблемой. Особенно актуальна эта проблема при лечении артериальной гипертензии (АГ), учитывая большое разнообразие препаратов на российском рынке.

**Позиции ББ в настоящее время.** Современные рекомендации по лечению АГ допускают использование пяти основных групп антигипертензивных препаратов (или их комбинаций): ингибиторы превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1, антагонисты кальция, ББ, диуретики. Эффективность ББ доказана результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (Medical Research Council, International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension, Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives и др.), что нашло отражение в соответствующих международных и национальных клинических рекомендациях, рассматривающих ББ как препараты первого ряда для лечения АГ наряду с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11,7,22]. По мнению авторитетных источников, которые участвовали в подготовке проекта таких рекомендаций, существенная роль, отводимая ББ, была основана предположительно на доказательствах снижения частоты развития осложнений и смертности больных с АГ при использовании препаратов этого класса.

Сохранили ли свои позиции ББ при лечении АГ в настоящее время? Результаты тщательного анализа существующих доказательств стали основанием для сомнений в эффективности и безопасности применения ББ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с АГ. По мнению некоторых авторов [5], национальным комитетам по созданию рекомендаций следует пересмотреть мнение о ББ как препаратах первого ряда для лечения АГ. В результате в названиях статей стали появляться фразы, отражающие мнение авторов о нецелесообразности широкого использования ББ. Так, Национальный институт здоровья и клинического качества (NICE) Великобритании совместно с Британским обществом по изучению АГ исключил ББ из средств первой линии в лечении неосложненной гипертензии [15].

Одним из первых исследований, результаты которого позволили усомниться в универсальности ББ при лечении АГ, стало исследование MRC Old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension older adults), в которое были включены 4396 пожилых больных АГ. В данном исследовании диуретики превосходили ББ по влиянию на вероятность возникновения мозгового инсульта и коронарных событий [19]. В ходе другого исследования British Medical Research Council study in the elderly было установлено, что монотерапия ББ у больных АГ пожилого возраста не только неэффективна, но, в случаях добавления их к диуретику, эффективность антигипертензивной терапии отчетливо уменьшалась [19]. В соответствии с существовавшей в то время практикой в качестве ББ в этом исследовании был выбран селективный ББ — атенолол, применение которого в течение первого года терапии приводило к менее выраженному снижению уровня АД по сравнению с приемом гидрохлоротиазида. F. H. Messerli et al. уже в то время начали высказывать сомнения в эффективности применения ББ как средств первого ряда для лечения неосложненной АГ [18]. В ходе выполнения большинства клинических испытаний антигипертензивных препаратов в группе стандартной терапии, которая служила контролем, обычно применяли тиазидные диуретики и/или бета-блокаторы, в том числе, нередко — селективный бета-блокатор атенолол. В целом к 2005 г. были выявлены очень небольшие различия между применением стандартной терапии и более современными препаратами в частоте развития

осложнений ССЗ. Другим исследованием, в котором ББ оказывал такое же снижение артериального давления (АД) как антагонист рецепторов ангиотензина (АРА), но существенно уступал последнему по влиянию на вероятность развития осложнений АГ (фатального и нефатального мозгового инсульта), было широко известное LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [9]. К тому же ББ вызывал больше побочных действий, чем АРА.

В последние годы при проведении ряда мета-анализов, обобщивших вклад разных АГП во влиянии на исходы АГ, роль ББ также оценивалась по-разному. Так, результаты мета-анализа, выполненного специалистами по лечению АГ, в котором сравнивалась эффективность различных АГП как с плацебо, так и между собой, продемонстрировали, что ББ не отличались от других групп АГП как по влиянию на общую смертность, так и на отдельные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе и на мозговой инсульт. Выбор препарата не имел существенного значения. Для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений главным условием было снижение уровня АД [21]. Президент международного общества по борьбе с гипертензией (the International Society of Hypertension) и участник наблюдательных комитетов многих крупных антигипертензивных испытаний Lars Lindholm et al. провел мета-анализ исследований с целью выяснения эффективности монотерапии атенололом и другими  $\beta$ -блокаторами у больных с АГ. После поиска в Кокрановской библиотеке (The Cochrane Library) и PubMed в мета-анализ включались только рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные лечению первичной АГ, в которых, по крайней мере половина участников в группе вмешательства получала  $\beta$ -блокаторы в качестве терапии первой линии [16]. Были прослежены все случаи смерти и сердечно-сосудистая заболеваемость (инфаркт миокарда и инсульт). Анализировались 2 основные группы РКИ: сравнивающих  $\beta$ -блокаторы с другими антигипертензивными препаратами или сравнивающих  $\beta$ -блокаторы с плацебо/отсутствием терапии. Кроме того, выполнен анализ в 3 подгруппах больных: 1) принимавших атенолол; 2) принимавших другой  $\beta$ -блокатор; 3) принимавших комбинированную терапию  $\beta$ -блокатором и диуретиком в тех случаях, когда >50% больных начинали лечение с монотерапии  $\beta$ -блокатором. Основным выводом данного мета-анализа явилось заключение о недостаточной эффективности монотерапии  $\beta$ -блокаторами пациентов с первичной АГ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, что привело к неоптимальному снижению риска инсульта. Авторы полагают, что ББ не должны оставаться препаратами первого ряда в лечении АГ и не должны использоваться в качестве препаратов контроля в РКИ, посвя-

щенных терапии первичной АГ. Обсуждая возможные причины сохранения позиции ББ как препаратов первой линии в современных руководствах, авторы отмечают, что, во-первых, более половины лиц, включенных в мета-анализ, вошли в испытания, результаты которых опубликованы совсем недавно (с 2002 г.), а во-вторых, ранние работы по оценке эффективности ББ часто анализировались совместно с диуретиками.

Нерешенным остается вопрос, почему при сходном снижении АД прием ББ менее эффективен в профилактике сердечно-сосудистых событий, чем применение других антигипертензивных препаратов. По мнению авторов, потенциальную роль могут играть известные негативные метаболические воздействия ББ, а также их неполный гемодинамический эффект: снижение, главным образом, центрального АД при недостаточном воздействии на периферическое кровообращение и гипертрофию левого желудочка [16].

В другом крупном мета-анализе (2008), выполненном коллективом исследователей по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trials Collaboration), также не было выявлено различий во влиянии ББ и ингибиторов АПФ или антагонистов кальция на вероятность осложнений АГ как у пожилых, так и у больных более молодого возраста [6]. Данные же мета-анализа, выполненного под руководством F. Messerli, выявили увеличение риска мозгового инсульта у пожилых больных, что позволило авторам сделать вывод, что ББ не должны использоваться как препараты первой линии для предупреждения сердечной недостаточности [4]. При анализе вторичных исходов ББ не отличались от других АГП по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от инфаркта миокарда.

Проведенный мета-анализ с включением результатов 22 РКИ у больных без признаков сахарного диабета подтвердил, что ББ существенно уступают другим АГП и плацебо в вероятности возникновения новых случаев сахарного диабета [10]. Следует отметить, что во все мета-анализы включались РКИ, в которых использовались ББ первого поколения; ББ, однако, представляют неоднородную группу препаратов.

В настоящее время рассматриваются 3 генерации ББ (Dr K. Stoschitzky):

Представители первой генерации используются только как дополнительные к основной терапии при гипертиреозидизме или портальной гипертензии (пропранолол) или при аритмиях (сotalол);

Представители второй генерации предпочтительно назначаются пациентам с коронарной болезнью сердца (особенно после перенесенного инфаркта миокарда); однако, последнее утверждение не нашло

подтверждения в отношении атенолола, так как в 2-х больших мета-анализах показатели смертности были значительно выше при приеме атенолола, чем на фоне применения представителей других действующих групп. При приеме других ББ имела тенденция к снижению как смертности, так и случаев развития инфаркта миокарда. Поэтому метопролол и бисопролол продолжают рассматриваться как препараты, рекомендуемые в лечении коронарной болезни сердца, тахикардий и сердечной недостаточности.

Препараты третьей генерации с дополнительным вазодилатирующим эффектом особенно целесообразны в лечении пациентов с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью. Среди представителей данной генерации не отмечено развития такого побочного эффекта как метаболические нарушения.

Хотя во всех случаях выбор препарата определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, а также доказательными данными о его клинической эффективности, считается, что для ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновых антагонистов кальция существует эффект, определяемый принадлежностью препарата к определенному классу. Напротив, ББ существенно различаются по своим характеристикам и клинической эффективности. В настоящее время при использовании ББ для лечения и профилактики осложнений ССЗ предпочтение отдается современным препаратам, к которым можно отнести карведилол — неселективный бета-блокатор с альфа-блокирующим действием, а также селективные бета<sub>1</sub>-блокаторы — метопролол и бисопролол. Результаты крупных РКИ свидетельствовали о том, что применение этих трех препаратов приводит к снижению смертности больных с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [20, 8, 17].

Важнейшей характеристикой ББ с клинической точки зрения является селективность действия. В зависимости от способности блокировать  $\beta_1$ - или  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторы, ББ делятся на селективные и неселективные. Селективность действия обеспечивает снижение риска развития побочных эффектов и расширяет возможности их применения у пациентов с бронхоспастическими заболеваниями, с заболеваниями периферических артерий. С позиций доказательной медицины следует ответить на вопрос о роли ББ второго поколения в лечении АГ. Имеются результаты нескольких РКИ, в которых сравнивались разные ББ, к примеру, исследование Comet и Gemini, где сопоставлялись метопролол и карведилол у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. Существует мнение, что ББ с дополнительными вазодилатирующими свойствами метаболически нейтральны и могут

назначаться больным с метаболическим синдромом. Однако данное положение не нашло еще подтверждения в крупных РКИ.

#### **Оригинальный препарат ББ или дженерик. Пример из практики.**

Другой проблемой, встающей перед практическим врачом при лечении больных с АГ, является вопрос о возможности замены оригинального препарата дженериками.

Крупные РКИ проводились с использованием оригинальных препаратов, впервые синтезированных и прошедших полный цикл доклинических и клинических испытаний, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок [1].

Единственным недостатком оригинальных препаратов зачастую является их высокая стоимость в связи со значительными затратами на создание, доклиническое изучение, проведение клинических испытаний, продвижение на рынке и маркетинг. Изучение клинической эквивалентности оригинальных и генерических препаратов актуально, поскольку известно, что причиной низкой приверженности пациентов к лечению антигипертензивными препаратами являются финансовые соображения и опасения побочных эффектов. Однако именно данные обстоятельства снижают эффективность вторичной профилактики АГ. Важное преимущество дженериков заключается в их более низкой стоимости. При этом замена оригинального препарата дженериком не должна ухудшать качество проводимого лечения. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используются данные фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, необходимые для регистрации препарата. Однако терапевтическая эквивалентность при доказанной биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препарата может иметь существенные отличия. Фактически же нет исследований по влиянию дженериков на твердые конечные точки. Данные о сопоставимости клинического эффекта большинства дженериков и оригинального препарата отсутствуют, поскольку сравнительные исследования выполняются довольно редко. В немногочисленных российских исследованиях оценивалось влияние препаратов на суррогатные конечные точки. В рекомендациях отмечается при этом, что используемый препарат должен быть качественным, хорошо переноситься и обладать удобством приема. В России же доля дженерических препаратов составляет, по различным данным, от 78 до 95%, в то время как в США — 12%, в Японии — 30%, в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Англии — 55%, в Италии — 60 %, в Канаде — 64% [2].

В нашем отделе проведено сравнительное рандомизированное исследование по изучению эффективности и переносимости препаратов бисопролола —

одного из наиболее эффективных и хорошо переносимых селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов бисопролола в виде оригинального препарата конкор® (компания NYCOMED, Merck KGaA, Германия) и относительно нового дженерика бисогамма® (компания WORWAG PHARMA GmbH&Co, Германия). Исследование проводилось с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice) с использованием протокола контролируемого рандомизированного перекрестного исследования. Подробно дизайн исследования, протокол, методические особенности представлены в статье, опубликованной в данном журнале в 2007 г [3]. Для практического врача важна доступность сведений о терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата с учетом того, что для регистрации препарата подобные исследования не являются обязательными.

В исследование было включено 32 больных с АГ I (66%) и II (34%) стадиями, из них 15 мужчин и 17 женщин в возрасте от 39 до 81 года, Средняя длительность АГ составила 17,9 лет (от 6 мес. до 43 лет). В исследование не включались пациенты со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Период активного лечения составил 6 недель. После 2-х недельного периода отмены гипотензивной терапии («период отмывания») пациенту назначали 5 мг препарата бисогамма® или 5 мг препарата конкор®. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Препарат пациенты принимали однократно утром между 8:00 — 11:00 (желательно в одни и те же часы). При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут или при выраженной брадикардии ( $ЧСС < 55$  уд/мин) или возникновении нарушений проводимости (АВ блокада 1-2 ст.) добавляли 12,5-25 мг гидрохлортиазида (ГХТ). Увеличение дозы бисопролола или добавление тиазидного диуретика проводили после измерения АД и ЧСС и записи ЭКГ. После окончания 1-го этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2-й этап исследования.

Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита. Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня при окончании 2, 4 и 6-и недель терапии). Терапию считали эффективной при достижении АД  $< 140/90$  мм рт.ст. или снижении диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. и более и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и более. Исходно обе группы были сопоставимы по основным клиническим показателям.

Оба курса лечения завершили все 32 пациента. Результаты исследования свидетельствовали о сопоставимом эффекте двух препаратов бисопролола — конкора® и бисогаммы® — в комбинации с гидрохлортиазидом у больных гипертензией I-II ст. При этом достижение целевого уровня АД требовало меньших доз оригинального препарата бисопролола, реже возникала необходимость в комбинированном лечении. При проведении индивидуального анализа отмечена тенденция к более выраженному антигипертензивному эффекту конкора®.

Через две недели терапии обоими препаратами отмечено достоверное снижение показателей САД, ДАД и ЧСС, при этом межгрупповой анализ позволил выявить тенденцию к более выраженному снижению ДАД на фоне лечения оригинальным бисопрололом. Целевого уровня САД за этот период достигли 62,5% больных в группе оригинального препарата — бисопролола и 43,7% в группе дженерика, ДАД — 96,9% и 84,4% соответственно (различия статистически достоверны:  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно, для САД и ДАД).

Монотерапия оригинальным бисопрололом была эффективна в 84,4%, а генерическим — в 62% случаев (достигнут целевой уровень АД), различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9% больных в обеих группах. В группе оригинального бисопролола 10 мг получали 10 больных, а в группе дженерика — 14; ГХТ был добавлен в дозе 12,5 мг 4 больным и 25 мг — 1 больному в группе оригинального бисопролола и 10 и 2 больным, соответственно, в группе дженерика.

Таким образом, для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в двух группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол (различия по частоте назначения ГХТ и его средней дозы были статистически достоверны:  $p = 0,04$ ).

Средняя доза конкора® на завершающем визите составила 6,5 мг/сут., бисогаммы® — 7,2 мг/сут. (различия статистически недостоверны).

Проанализирована переносимость препаратов и их побочные действия.

Во время исследования у 2 пациентов (у одного на фоне приема оригинального бисопролола, у другого — его дженерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления легкой ст. тяжести (в обоих случаях — ОРЗ), не связанные с приемом исследуемых препаратов, не потребовавших их отмены, но потребовавших назначения сопутствующей терапии.

Переносимость терапии, по мнению врачей, была «хорошей» у 96,9% больных в обеих группах.

Таким образом, в данном исследовании отмечена высокая эффективность монотерапии оригинальным бисопрололом, составившая 84,4%, а эффективность генерического препарата (62%)

соответствует литературным данным об эффективности монотерапии [12, 28].

Два препарата бисопролола — конкор® и бисогамма® — в комбинации с ГХТ у больных ГБ I-II стадий сопоставимы по эффективности, однако для достижения целевого уровня АД требуются меньшие дозы оригинального препарата бисопролола. Необходимость в комбинированной терапии при применении оригинального бисопролола реже, чем при генерическом.

Расчеты показали, что для достижения примерно одного и того же эффекта по снижению АД необходимо, чтобы суточная доза бисогаммы® была увеличена в ~ 1,2 раза по сравнению с эффективной суточной дозой конкора®, а потребность в ГХТ в ~2,7 раза выше.

В настоящее время невозможно окончательно оценить соотношение эффектов данных препаратов при длительном лечении, так как срок наблюдения составил 6 недель и количество включенных пациентов было небольшим. Желательно проведение в дальнейшем более длительных сравнительных исследова-

ний с изучением соответствия доз оригинальных и воспроизведенных препаратов, расчета экономической целесообразности замены оригинального препарата на дженерик.

Таким образом, ББ по-прежнему остаются средствами первой линии в лечении пациентов с артериальной гипертензией. При выборе ББ для длительной терапии необходимо учитывать фармакологические особенности препаратов, отдавая предпочтение высокоселективным ББ. Хотя в целом показания к применению ББ для лечения больных с неосложненной АГ уменьшились, в случаях, когда больной находится на более выраженных стадиях сердечно-сосудистого заболевания, то есть у больных с осложненным течением АГ — в первую очередь, с наличием ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тахикардий, роль бета-блокаторов остается достаточно высокой. При выборе бета-блокатора в такой ситуации предпочтение следует отдавать более современным представителям этого класса препаратов — карведилолу, бисопрололу, метопрололу, небивололу и бетаксололу.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии// Ремедиум 2003; (7-8):4-9.
2. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами// Неотложная терапия 2004; (1-2): 16-7.
3. Толпыгина С.Н., Шилов Е.В., Марцевич С.Ю. и др. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; (3): 15-21.
4. Bagalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension// J Am Coll Cardiol 2008; 52:1062-72.
5. Beevers D. G. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005; 366: 1510-1512.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials// BMJ. 2008; 336:1121-3.
7. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
8. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9-13.
9. Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. 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.
10. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet 2007; 369:201-7.
11. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
12. Perhman W., Bryzinski B., Coulson L. et al. A multifactorial trial to assess combination therapy in hypertension// Arch Inter Med 1994; 154: 1461-8.
13. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension// J Hypertens 1999; 17:151-8.
14. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
15. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk.CGO34.GL
16. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis// Lancet. Oct. 29, 2005; 366: 1545-53.
17. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999; 353: 2001-2007.
18. Messerli F. H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA 1998; 279: 1903-1907.
19. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // BMJ. 1992; 304: 405-412.
20. Packer M., Coats A. J., Fowler M. B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N Engl J Med. 2001; 344: 1651-1658.
21. Turnbull F.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens of major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet 2003; 362:1527-35.
22. Williams B, Poulter N. R., Brown M. J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary // BMJ. 2004; 328: 634-640.

Поступила 29/05 — 2009

© Дмитриева Н.А., 2009  
E-mail: NDmitrieva@gnicpm.ru  
[Дмитриева Н.А. — научный сотрудник].

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОКСИКАРДИНА НА ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Сунь Жунь Хуань, Волов Н.А., Соболева В.Н., Отарова С.М., Люсов В.А.\*

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

### Резюме

В работе оценивалось влияние оксикардина на систему гемостаза и реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией. Обследовано 82 больных стенокардией напряжения II-III функционального класса. Всем больным проводилось изучение основных показателей гемостаза, вязкости крови, агрегации и деформируемости эритроцитов. Курсовое применение оксикардина приводило к достоверному уменьшению агрегационной способности тромбоцитов без существенного влияния на плазменное звено гемостаза. Было выявлено снижение вязкости крови при скорости сдвига  $20 \text{ с}^{-1}$  и индекса агрегации эритроцитов. Использование оксикардина на фоне постоянного приема ацетилсалициловой кислоты способствовало дальнейшему снижению функциональной активности тромбоцитов. Полученные результаты свидетельствуют об антиагрегационном действии оксикардина и способности препарата улучшать реологические свойства крови.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гемостаз, агрегация тромбоцитов, вязкость крови.

Ишемическая болезнь сердца, развивающаяся вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, является основной причиной инвалидизации, социальной дезадаптации и смертности трудоспособного населения во всех странах мира [5]. При стабильном течении стенокардии напряжения летальность и частота развития острого инфаркта миокарда составляют 2-4% в год [17].

Основными целями лечения стабильной стенокардии являются: улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии, профилактика острого инфаркта миокарда, улучшение выживаемости [1]. Медикаментозная терапия включает в себя использование препаратов с антиангинальным (антиишемическим), антитромботическим и гиполипидемическим действием [5]. Ведущая роль среди антитромботических лекарственных средств принадлежит антиагрегантам: ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелю и тиклопидину [20]. Подавление адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов позволяет уменьшить частоту развития острого коронарного синдрома, улучшить реологические свойства крови [6,7,18,21]. В то же время формирование резистентности к антиагрегантам (в 5-56% случаев) и развитие побочных эффектов на фоне терапии (в 8-45% случаев) предполагает поиск новых препаратов с антитромботическим действием [3,13]. Как оказалось, способностью снижать функциональную активность тромбоцитов обладают бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, нитраты, мольсидомин, применяющиеся для лечения больных ишемической болезнью сердца [10,11,15]. Антиангинальный и антиагрегантный эффекты были выявлены у препарата растительного происхождения — оксикардина, применяющегося для лечения больных стенокардией напряжения [9,14]. В исследованиях Бао Манги (1992), Лу Вэй-фэн (1998), проведенных у пациентов стабильной стенокардией, отмечено снижение

агрегационной способности тромбоцитов и вязкости крови на фоне терапии оксикардином [2,8].

Целью нашей работы явилось комплексное изучение влияния курсового применения оксикардина на показатели системы гемостаза и реологию крови у больных стенокардией напряжения II-III функциональных классов.

### Материал и методы

В исследование были включены 82 больных (14 женщин и 68 мужчин) стенокардией напряжения II-III функциональных классов. Возраст больных варьировал от 43 до 72 лет (в среднем —  $58,2 \pm 1,4$  лет). Стенокардией напряжения более 5 лет страдали 14 больных, от 1 года до 5 лет — 58 больных, менее 1 года — 10 больных. По анамнестическим данным, артериальная гипертензия отмечалась у 39 больных, постинфарктный кардиосклероз — у 28 больных (табл.1). В течение 5 дней перед включением в исследование больные не принимали нитраты и бета-адреноблокаторы. В этот период больные могли использовать нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента для адекватного контроля уровня артериального давления. Больные были распределены в 2 группы.

Больные 1 группы (58 пациентов) продолжали прием аспирина в качестве антиагрегантной тера-

**Таблица 1**  
Сопутствующие заболевания у исследуемых больных

| Показатели                   | Количество больных |
|------------------------------|--------------------|
| Артериальная гипертензия     | 39                 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 28                 |
| Хронический бронхит          | 11                 |
| Хронический пиелонефрит      | 12                 |
| Кисты почек                  | 4                  |
| Язвенная болезнь             | 12                 |
| Хронический гастрит          | 6                  |
| Сахарный диабет              | 14                 |
| Ожирение                     | 15                 |

Таблица 2

## Динамика показателей гемостаза на фоне терапии оксикардином

| Показатели                             | Норма       | 1 группа<br>(оксикардин+аспирин) |              | 2 группа<br>(оксикардин) |              |
|----------------------------------------|-------------|----------------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
|                                        |             | До лечения                       | Через 1 мес. | До лечения               | Через 1 мес. |
| МНО                                    | 1,12±0,09   | 1,16±0,08                        | 1,18±0,07    | 1,23±0,08                | 1,14±0,08    |
| АЧТВ, сек                              | 29,8 ± 3,2  | 29,1 ± 2,0                       | 33,2 ± 3,1   | 26,6 ± 2,1               | 30,1 ± 2,9   |
| Фибриноген, г/л                        | 3,1±0,3     | 3,9 ± 0,5                        | 3,2 ± 0,4    | 4,1 ± 0,6                | 3,6 ± 0,3    |
| РКМФ, мг/дл                            | 2,9 ± 0,4   | 3,7 ± 0,4                        | 3,4 ± 0,6    | 3,5 ± 0,6                | 3,9 ± 0,8    |
| Плазминоген, %                         | 90,6 ± 8,4  | 86,1 ± 7,7                       | 91,7±9,4     | 92,4± 8,4                | 99,4± 8,8    |
| Спонтанная агрегация тромбоцитов, Ед.  | 1,16 ± 0,14 | 1,36±0,15                        | 1,25±0,13    | 1,84±0,18**              | 1,31±0,15*   |
| Агрегация тромбоцитов 0,5 мкМ АДФ, Ед. | 2,20 ± 0,19 | 2,51±0,23                        | 2,36±0,21    | 3,14±0,35*               | 1,92±0,21**  |

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$  \*\* -  $p < 0,001$ .

пии. Во вторую группу вошли 24 больных стабильной стенокардией, не принимавших антиагреганты из-за плохой переносимости. Больным назначали оксикардин (“Тяньшили групп”, Китай) по 10 таблеток под язык 3 раза в сутки (1 таблетка содержит шалфей многокорневой – 17,5 мг, женьшень – 3,43 мг, борнеол – 0,2 мг, макрогол – 3,87 мг).

Всем больным перед назначением препарата и через месяц после лечения оксикардином исследовали содержание в крови фибриногена по модифицированному методу Клауса, плазминогена кинетическим методом на приборе ФП-901 (“LabSystems”, Финляндия) с хромогенными субстратами фирмы “Dade Behring” (Германия). Концентрацию растворимых фибриномономерных комплексов (РКМФ) определяли визуальным методом с помощью реагентов фирмы Технология-стандарт, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) исследовали на коагулометре “HumaClot” фирмы “HUMAN GmbH” (Германия) с набором реагентов HemoStat aPTT-EL. Определение МНО осуществляли по методу Квика. Агрегационную способность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов “Биола” (Россия) турбодиметрическим методом. В качестве индуктора использовали 0,5 мкМ АДФ.

Регистрация вязкостных показателей крови при разных скоростях сдвига осуществлялась ротационным вискозиметром АКР-2. Определялись следующие показатели: вязкость крови при скоростях сдвига  $200 \text{ с}^{-1}$ ,  $100 \text{ с}^{-1}$  и  $20 \text{ с}^{-1}$  с последующим расчетом индекса агрегации

и деформируемости эритроцитов.

Оценка состояния гемостаза до начала лечения не выявила достоверных различий величин основных плазменных факторов свертывающей и противосвертывающей систем организма у больных обеих групп (табл.2). К окончанию периода наблюдения отмечена тенденция к увеличению АЧТВ, МНО и плазминогена, снижению концентрации фибриногена и РКМФ у больных первой группы. В группе больных, не принимавших аспирин, через месяц от начала лечения выявлено недостоверное уменьшение АЧТВ, фибриногена при тенденции к нарастанию МНО, содержания в крови плазминогена и РКМФ.

Функциональная активность тромбоцитов перед началом приема имела существенные различия в группах больных. В первой группе, где пациенты продолжали прием аспирина в дозе 75-100 мг/сут., спонтанная и АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов достоверно не отличалась от нормы. Через месяц приема оксикардина выявлено снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 8,1%, а стимулированной – на 6% ( $p > 0,05$ ). Во второй группе больных исходно спонтанная и АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов достоверно превышали нормальные значения. Кроме того, спонтанная агрегация тромбоцитов была достоверно выше в 1,4 раза, чем у больных первой группы ( $p < 0,05$ ). В процессе лечения оксикардином отмечается достоверное снижение спонтанной агрегации тромбоцитов на 29,3% ( $p < 0,001$ ), а стимулируемой – на 38,9% ( $p < 0,001$ ). По данным Син Чжи Циань и соав. (1996), Чен Сян Жун и соав. (2001),

Таблица 3

## Динамика показателей реологических свойств крови у больных стенокардией напряжения на фоне терапии оксикардином

| Показатели                                      |                   | 1 группа<br>(оксикардин+аспирин) | 2 группа<br>(оксикардин) |
|-------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------|
|                                                 |                   | До начала лечения                | До начала лечения        |
| Индекс агрегации эритроцитов                    | До начала лечения | 1,32±0,04                        | 1,38±0,03                |
|                                                 | Через 1 месяц     | 1,30±0,03                        | 1,29±0,02*               |
| Индекс деформируемости эритроцитов              | До начала лечения | 1,11±0,04                        | 1,15±0,05                |
|                                                 | Через 1 месяц     | 1,09±0,04                        | 1,12±0,03                |
| Вязкость крови при $200 \text{ с}^{-1}$ , сПуаз | До начала лечения | 4,39±0,31                        | 4,52±0,38                |
|                                                 | Через 1 месяц     | 4,33±0,32                        | 4,21±0,33                |
| Вязкость крови при $20 \text{ с}^{-1}$ , сПуаз  | До начала лечения | 6,54±0,44                        | 7,18±0,46                |
|                                                 | Через 1 месяц     | 6,32±0,34                        | 6,02±0,31*               |

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$ .

препарат оказывал действие, подобное антиоксидантам, уменьшал способность тромбоцитов как к адгезии, так и к спонтанной агрегации [12,14]. Кроме того, показано, что оксикардин повышает содержание циклической АМФ в тромбоцитах, уменьшает образование тромбоксана  $A_2$ , что препятствует образованию тромбоцитарных агрегатов в просвете сосудистого русла [16]. Отсутствие значимых изменений агрегационной способности тромбоцитов при совместном использовании оксикардина и аспирина, по-видимому, обусловлено исходно низкими значениями спонтанной и стимулированной агрегации кровяных пластинок на фоне приема аспирина. Кроме того, снижение содержания тромбоксана  $A_2$  на фоне лечения оксикардином может указывать на то, что препарат, как и аспирин, вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты.

В нашей работе до начала лечения значения показателей реологических свойств крови существенно не различались в группах сравнения (табл. 3). Вязкость крови при скорости сдвига  $200\text{ с}^{-1}$  определялась как  $4,39 \pm 0,31$  сПз — в первой группе больных и  $4,52 \pm 0,38$  сПз — во второй. При скорости сдвига  $20\text{ с}^{-1}$  значения вязкости крови составили  $6,54 \pm 0,44$  и  $7,18 \pm 0,46$  сПз, соответственно.

Индекс деформируемости эритроцитов составлял  $1,11 \pm 0,04$  и  $1,15 \pm 0,05$ , соответственно. Индекс агрегации эритроцитов у больных второй группы был выше на 4,5% его значения у больных первой группы ( $p > 0,05$ ).

При повторном изучении показателей реологических

свойств крови через месяц выявлена тенденция к снижению вязкости крови у больных обеих групп. У пациентов 2 группы зарегистрировано достоверное снижение вязкости крови при скорости сдвига  $20\text{ с}^{-1}$  на 16,2% ( $p < 0,05$ ). Также отмечено достоверное уменьшение значения индекса агрегации эритроцитов в этой группе больных с  $1,38 \pm 0,03$  до  $1,29 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ). В то же время известно, что агрегация эритроцитов во многом определяет величину вязкости цельной крови при низких скоростях сдвига, а деформируемость эритроцитов — при высоких [6,19]. По-видимому, именно подавление агрегационной способности эритроцитов на фоне приема оксикардина способствовало улучшению текучести крови при скорости сдвига  $20\text{ с}^{-1}$ , так как в работе не получено значимых изменений деформируемости эритроцитов на фоне проводимого лечения.

Таким образом, курсовое лечение оксикардином приводит к уменьшению функциональной активности тромбоцитов, агрегационной способности эритроцитов, улучшению текучести крови при низких скоростях сдвига.

### Выводы

1. Оксикардин в виде монотерапии обладает выраженным антиагрегантным эффектом у больных стабильной стенокардией.

2. Оксикардин потенцирует антиагрегантное действие аспирина и улучшает реологические свойства крови у больных стабильной стенокардией.

### Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных стабильной стенокардией. // CONSILIUM MEDICUM. 2005.-т.7.- №5.- С.368-375
2. Бао Манги. Влияние сложного даньшэня на реологию крови больных коронарной болезнью сердца. // Практическое соединение китайской и европейской медицины. 1992.-№5 (1).- С.14-15
3. Белоусов Ю.Б. Оценка переносимости клопидогреля при атеротромботических заболеваниях. // Фарматека. 2002.-№3.- С.7-12
4. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Молсидомин — новые перспективы. // Русский медицинский журнал. 2004.-т.12.- №5.- С.364-366
5. Кардиология: национальное руководство. // Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М., ГОЭТАР-Медиа.-2007.- 1232с.
6. Кодин А.В., Лутай А.В., Березин М.В. и соав. Реология крови при стабильной и нестабильной стенокардии // Паллиативная медицина и реабилитация. 2005.-№ 2.-С. 39
7. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. //Ангиология и сосудистая хирургия. 2002.-№3.-С.6-12
8. Лу Вэй-фэн. Влияние оксикардина на изменение реологии крови больных кардиоваскулярной болезнью. // Лечебные растения китайской медицины. 1998.-№7 (29).-С.460-465
9. Люсов В.А., Орлов В.А., Козинский Н.А., Харитонов Н.И. Эффективность лечения больных стабильной стенокардией напряжения нитратами растительного происхождения (на примере препарата «оксикардин»). // Российский кардиологический журнал. 2002.-№3.-С.64-66
10. Медведев И.Н., Кумова Т.А. Сравнительная оценка влияния на тромбоцитарный гемостаз блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. //Российский кардиологический журнал. 2007.-№4.-С.52-56.

С остальными источниками литературы (11-22) можно ознакомиться в редакции.

### Abstract

*The study assessed oxycardine effects on hemostasis and blood rheology in 82 patients with stable angina, Functional Class II-III. In all participants, main parameters of hemostasis, blood viscosity, and red blood cell aggregation and deformation were investigated. Oxycardine course resulted in significantly reduced platelet aggregation, without affecting plasma hemostasis. A reduction in blood viscosity (shift rate  $20\text{ s}^{-1}$ ) and in platelet aggregation index was also observed. Oxycardine combination with long-term aspirin therapy resulted in further reduction of platelet functional activity. The results obtained confirm oxycardine anti-aggregant activity and its beneficial influence on blood rheology.*

**Key words:** Coronary heart disease, hemostasis, platelet aggregation, blood viscosity.

Поступила 20/10-2009

© Коллектив авторов, 2009 Тел.: (495) 375-12-30 E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Сунь Жунь Хуань — аспирант кафедры, Волков Н.А. — доцент кафедры, Соболева В.Н. — доцент кафедры, Отарова С.М. — доцент кафедры, Люсов В.А. (\*контактное лицо) — профессор, заведующий кафедрой].

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Карташова Е.А.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

### Резюме

*Изучены молекулярные эффекты триметазидина и милдроната у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, I-III ФК. Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов выполнена на основе методов анализа активности и концентрации основных продуктов ЦТК, СРО и АОС, продуктов цитохимической активности в крови пациентов с ИБС, а также с помощью протеомных методов исследования. Установлена возможность применения триметазидина и милдроната в качестве кардиопротекторов для первичной и вторичной лекарственной профилактики ИБС I-III ФК.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, свободно-радикальное окисление, цитохимия, протеомика, триметазидин, милдронат.

Сегодня проблемы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) приобрели особую актуальность, т. к. ИБС продолжает оставаться лидером среди причин заболеваемости и смертности населения в Европе, Соединенных Штатах Америки и России, несмотря на очевидные достижения в области интервенционной кардиологии и появление новых лекарственных препаратов [1]. Около 2/3 смертей в России составляют смерти от ИБС, причем эта цифра в 3 раза выше, чем среднемировая. Поэтому совершенствование методов лечения больных с ИБС направлено на улучшение прогноза и качества жизни пациентов за счет уменьшения частоты возникновения, интенсивности и продолжительности ангинозных приступов [4].

Необходимость оптимизации ведения пациентов с различными формами ИБС на стационарном и амбулаторном этапах стала очевидной после завершения крупных, многоцентровых эпидемиологических исследований [6,7,8]. Все фармакологические группы антиангинальных лекарственных средств имеют доказанную эффективность при вторичной лекарственной профилактике различных форм ИБС.

Исследования последних лет показывают, что существует еще один элемент первичной и вторичной лекарственной профилактики ИБС с доказанной эффективностью, который можно обозначить как "цитопротекция" и рассматривать как оптимизацию метаболизма на уровне кардиомиоцитов в условиях ишемии миокарда [5].

К основным цитопротекторам в настоящее время относятся препараты триметазидин и милдронат, которые, несмотря на совершенно различные механизмы действия, обладают очевидным сходством по влиянию на ишемизированный миокард [2].

В России проблемы высокого уровня заболеваемости и смертности населения при ИБС обусловлены

отсутствием в клиниках высокотехнологических методов объективной оценки процессов энергообращения в миокарде в условиях ишемии и гипоксии на молекулярном уровне, а также современной системы оценки эффективности и безопасности применения новых лекарственных средств на уровне молекулярных звеньев, лежащих в основе ишемии и гипоксии в миокарде на разных стадиях прогрессирования ИБС [3,5].

В связи с этим настоящее клиническое исследование сравнительной оценки эффективности применения цитопротекторов нового поколения в комплексной терапии ИБС на основе комплекса современных инструментальных и молекулярных методов анализа является актуальным и своевременным.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов — триметазидина и милдроната в комплексной терапии ИБС.

Для достижения цели были решены задачи анализа динамики показателей активности различных звеньев цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и сопряженных с ним реакций, про — и антиоксидантных систем крови у пациентов с ИБС на фоне приема стандартного режима терапии (СРТ) и цитопротекторов, а также динамики протеомного профиля крови пациентов на фоне оптимизации терапии ИБС милдронатом и триметазидином.

### Материал и методы

Настоящее клиническое исследование выполнено в параллельных группах больных. Оценка эффективности режима лечения ИБС милдронатом и триметазидином представляла собой сравнительное проспективное исследование. В клиническое исследование было включено 90 пациентов со стенокардией напряжения I — III ФК (рекомендации Канадской ассоциации кардиологов).

Таблица 1

**Динамика показателей работы звеньев ЦТК, цепи дыхательных ферментов, систем СРО-АОС у пациентов с ИБС на фоне терапии СРТ и цитопротекторами**

| Показатель             | Контрольная группа (n=10) M±SEM | I группа (n=30) M±SEM |               | II группа (n=30) M±SEM |               | III группа (n=30) M±SEM |               |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
|                        |                                 | До лечения            | После лечения | До лечения             | После лечения | До лечения              | После лечения |
| Каталаза, мкат/г Hb    | 2,8±0,5                         | 2,06±0,14             | 2,1±0,1       | 1,7±0,4                | 2,2±0,3       | 1,92±0,32               | 2,7±0,3*      |
| Лактат, мкмоль/мл      | 3,9±0,2                         | 4,88±0,4              | 4,5±0,3       | 4,96±0,2               | 4,4±0,3       | 4,92±0,3                | 4,0±0,3       |
| 2,3-ДФГ, мкмоль/л      | 4,8±0,2                         | 2,8±0,3               | 2,9±0,3       | 3,0±0,3                | 3,7±0,4       | 2,98±0,3                | 4,7±0,3**     |
| ЦХО, мкмоль/мл         | 0,14±0,02                       | 0,11±0,01             | 0,11±0,03     | 0,11±0,01              | 0,12±0,04     | 0,11±0,01               | 0,14±0,04     |
| СДГ, мкмоль/мл         | 3,1±0,2                         | 2,5±0,2               | 2,7±0,2       | 2,6±0,2                | 2,8±0,3       | 2,4±0,2                 | 3,0±0,3       |
| МДА, мкмоль/мл         | 0,16±0,01                       | 0,42±0,03             | 0,4±0,03      | 0,48±0,04              | 0,33±0,04*    | 0,43±0,03               | 0,23±0,03**   |
| СОД, усл.ед./г Hb      | 585,5±26,1                      | 413,3±34,6            | 429,1±29,5    | 494,3±32,3             | 494,6±27,7    | 420,2±35,7              | 532,4±28,4**  |
| ГР, мкмоль/г Hb        | 12,7±0,4                        | 6,3±0,2               | 7,5±0,3       | 5,9±0,3                | 9,2±0,5**     | 5,7±0,2                 | 11,2±0,4***   |
| Глутатион, мкмоль/г Hb | 6,0±0,3                         | 3,9±0,1               | 4,2±0,2       | 3,1±0,1                | 4,5±0,2*      | 2,9±0,2                 | 5,9±0,3**     |
| ГПО, мкмоль/г Hb       | 2,2±0,3                         | 5,1±0,5               | 4,1±0,4       | 4,8±0,4                | 3,9±0,3       | 5,2±0,6                 | 2,6±0,4*      |

**Примечания:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; Hb – гемоглобин при сравнении показателей в I, II, III исследуемых группах до лечения и после лечения.

*Критерии включения пациентов в исследование:*

1. Диагноз: стабильная стенокардия напряжения, I-III ФК, АГ I-II степени;
2. Стационарные больные обоего пола от 45 до 65 лет;
3. Наличие добровольного информированного согласия пациента.

*Критерии исключения пациентов из исследования:*

1. Нестабильное течение ИБС, требующее неотложной реваскуляризации, рефрактерная к терапии АГ.
2. Сахарный диабет.
3. Постоянная форма мерцания и трепетания предсердий.
4. Наличием полной блокады левой ножки пучка Гиса, имплантированного электрокардиостимулятора, манифестирующего феномена WPW, постоянная АВБ II–III степени.

Все пациенты были разделены на 3 группы: I исследуемая группа (30 человек), получавшая в течение 24 недель стандартную антиангинальную терапию (иАПФ, ацетилсалициловая кислота, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы или БМКК); II исследуемая группа (30 человек), получавшая дополнительно к стандартной антиангинальной терапии милдронат в фиксированной дозе 1,0 г/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 2 недель, а затем по 1,0 г/сут перорально в течение 22 недель; III исследуемая группа (30 человек), получавшая дополнительно к стандартной антиангинальной терапии триметазидин по 70 мг/сут перорально в течение 24 недель. Сравнение средних значений основных показателей молекулярных эффектов лекарственных препаратов в исследовании проводился с контрольной группой (КГ) пациентов, которую составили практически здоровые лица (10 человек).

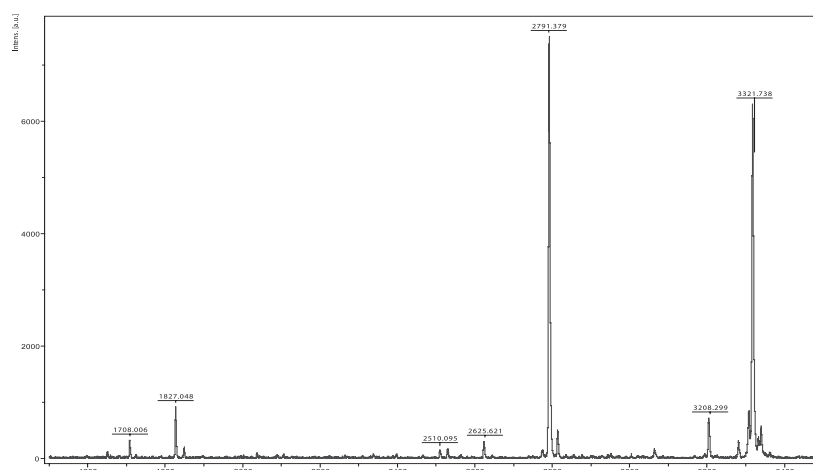
На момент включения пациентов в исследование и через 24 недели после приема СРТ и цитопротекто-

ров оценивались следующие показатели активности и концентрации молекулярных маркеров в крови и эритроцитах, отражающие эффекты милдроната и триметазидина на системном и клеточном уровнях: сукционатдегидрогеназа (СДГ) (цитохимический метод, анализатор “Pentra”, США), цитохромоксидаза (ЦХО, метод спектрофотометрии, анализатор “Thermo Electron Evolution”, США), каталаза (метод спектрофотометрии, прибор “Thermo Electron Evolution”, США), СОД (по степени ингибирования восстановления НСТ), глутатионпероксидаза (ГПО, метод В.М. Моина, метод спектрофотометрии, прибор “Thermo Electron Evolution”, США), ГР в крови и эритроцитах (метод Hosoda и Nakamura), лактат (ферментативный метод), МДА (по реакции с тиобарбитуровой кислотой), глутатион (микрометод И.А.Шевчука и соавт.), 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ, колориметрический метод, адаптированный на основе метода Grisolia et al.). Формирование молекулярной карты плазмы крови на фоне приема триметазидина и милдроната осуществлялось на основе протеомных методов анализа белков плазмы крови пациентов (метод MALDI-TOF-масс-спектрометрии, прибор Ultraflex II, Bruker, США). Первичную и вторичную статистическую обработку материала клинического исследования проводили с помощью пакета статистических программ для биомедицинских исследований “Statistica 6.0” (StatSoft, США).

### Результаты и обсуждение

Рассмотрим динамику содержания основных продуктов ЦТК, СРО и АОС, продуктов цитохимической активности в крови пациентов с ИБС в условиях СРТ и его модификации цитопротекторами, представленную в табл. 1.

На момент включения в исследование у пациентов всех исследуемых групп отмечены следующие закономерные изменения в концентрации продуктов



**Рис. 1.** Фрагмент масс-спектрограммы пептидных фрагментов белков плазмы крови здорового человека (диапазон  $M_r$  = 800Да-4 кДа)

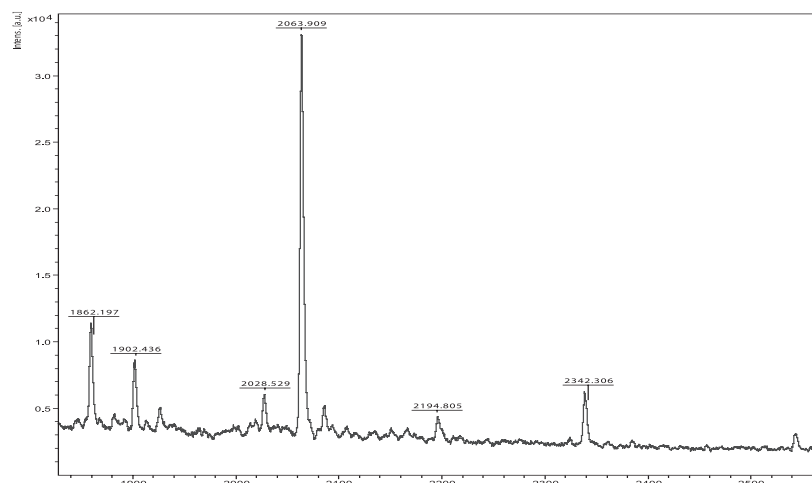
ЦТК, СРО, ферментов АОС и цитохимической активности клеток: достоверное снижение концентрации каталазы, 2,3-ДФГ, ЦХО, СДГ, глутатиона, ГР, СОД при статистически значимом увеличении концентрации лактата, МДА, ГПО в крови пациентов.

В I исследуемой группе пациентов с ИБС на 24 неделе исследования зарегистрированы следующие изменения в концентрации продуктов ЦТК, СРО, ферментов АОС и цитохимической активности клеток: недостоверная тенденция к увеличению содержания каталазы, 2,3-ДФГ, СДГ, СОД, ГР, глутатиона в крови и статистически недостоверная тенденция к снижению концентрации ГПО, лактата, МДА при отсутствии динамики уровня ЦХО в крови пациентов.

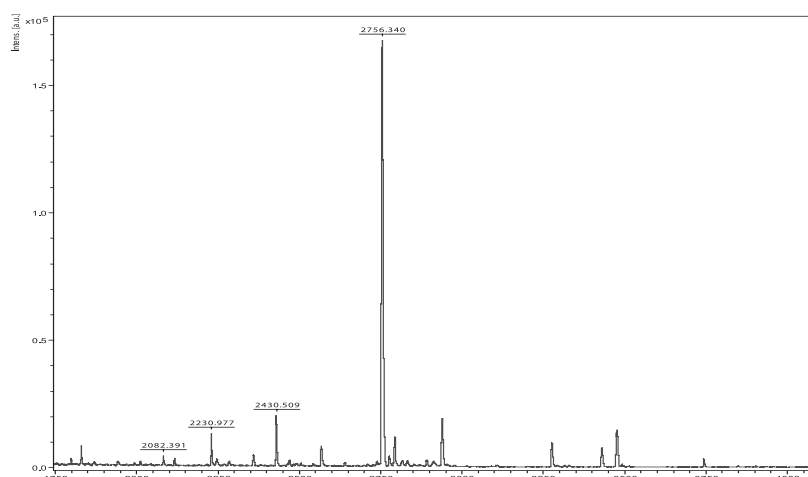
Во II исследуемой группе пациентов с ИБС на 24 неделе исследования отмечены следующие изменения в метаболическом профиле крови и показателях цитохимической активности клеток: статистически достоверное увеличение содержания ГР, глутатиона в крови при недостоверной тенденции к повышению концентрации каталазы, 2,3-ДФГ, СДГ, СОД, ЦХО, статисти-

чески достоверное снижение концентрации ГПО, МДА при недостоверной тенденции к уменьшению концентрации лактата в крови пациентов. Показатели концентрации ГР, глутатиона, ГПО, МДА в крови пациентов с ИБС, принимавших дополнительно к СРТ милдронат, не достигали значений концентраций аналогичных показателей в КГ здоровых лиц.

В III исследуемой группе пациентов с ИБС на 24 неделе исследования выявлены следующие изменения в метаболическом профиле крови и показателях цитохимической активности клеток: статистически достоверное увеличение содержания каталазы, 2,3-ДФГ, СДГ, СОД, ЦХО, ГР, глутатиона при статистически значимом снижении концентрации ГПО, МДА, лактата в крови пациентов. Показатели концентрации всех вышеперечисленных показателей активности систем СРО – АОС, ЦТК и цитохимической активности клеток у пациентов с ИБС, принимавших дополнительно к СРТ триметазидин, не отличались от значений концентраций аналогичных показателей в КГ здоровых лиц.



**Рис. 2.** Фрагмент масс-спектрограммы пептидных фрагментов белков-маркеров плазмы крови пациента с ИБС в I исследуемой группе на 24 неделе исследования (диапазон  $M_r$  = 1кДа-3 кДа)



**Рис. 3.** Фрагмент масс-спектрограммы пептидных фрагментов белков-маркеров плазмы крови пациента с ИБС во II исследуемой группе на 24 неделе исследования (диапазон  $M_r$  = 1 кДа-4 кДа)

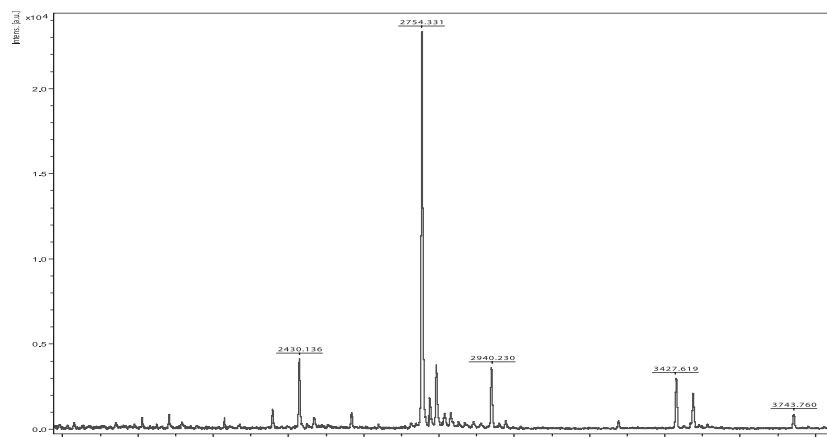
Примеры масс-спектрограмм пептидных фрагментов белков плазмы крови здорового человека и белков — маркеров пациентов с ИБС на фоне приема СРТ и милдроната или триметазидина представлены на рис. 1, 2, 3, 4.

Анализ результатов MALDI-TOF-масс-спектрометрии белков плазмы крови в контрольной группе и белков — маркеров плазмы крови пациентов с ИБС исследуемых групп выявил динамику количественной идентификации белков-маркеров ишемических процессов в миокарде на фоне приема СРТ и милдроната или триметазидина.

Качественный состав спектра белков плазмы крови лиц КГ совпадал с качественным составом спектра белков плазмы крови трех исследуемых групп и включал следующие белки: мозговая форма спектрина, белок С, белок GCN5, легкая цепь миозинкиназы, дигидролипоамид — S- ацетилтрансфераза, миозин X, дельта-5 десатураза, неприлизин, гамма — бутиробетаин гидроксилаза, растворимая форма рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов, белок 2, регулирующий ишемическое preconditioning

в миокарде, аполипопротеин D, фосфомевалонаткиназа, НАДН-убихинон оксидоредуктаза, каспаза-10, эндотелиальная липаза, активатор морфогенеза 1, домен-содержащая гексокиназа 1, цАМФ-зависимая протеинкиназа A, CpG — связывающий белок. Исключением являются белки арилсульфотрансфераза 2 и фосфодиэстераза 3B, которые не идентифицированы в плазме крови пациентов с ИБС всех исследуемых групп.

Отмечены следующие достоверные изменения в количестве пациентов трех исследуемых групп с повторяющимся спектром белков на фоне СРТ: снизилось количество пациентов с наличием мозговой формы спектрина ( $p < 0,05$ ), белка С ( $p < 0,01$ ), дигидролипоамид — S- ацетилтрансферазы ( $p < 0,01$ ), линеоил — КоА — десатуразы ( $p < 0,01$ ), миозина X ( $p < 0,05$ ), дельта-5 десатуразы ( $p < 0,01$ ), гамма-бутиробетаин — гидроксилазы ( $p < 0,05$ ), белка 2, регулирующего ишемическое preconditioning в миокарде ( $p < 0,05$ ), аполипопротеина D ( $p < 0,05$ ), НАДН-убихинон — оксидоредуктазы ( $p < 0,05$ ), каспазы -10 ( $p < 0,05$ ), эндотелиальной липазы ( $p < 0,01$ ), активато-



**Рис. 4.** Фрагмент масс-спектрограммы пептидных фрагментов белков-маркеров плазмы крови пациента с ИБС в III исследуемой группе на 24 неделе исследования (диапазон  $M_r$  = 1 кДа-4 кДа)

ра морфогенеза 1 ( $p < 0,01$ ), домен-содержащей гексокиназы 1 ( $p < 0,05$ ), цАМФ-зависимой протеинкиназы А ( $p < 0,05$ ) по сравнению с количеством здоровых лиц КГ с аналогичным спектром белков. Одновременно показано достоверное увеличение количества пациентов с ИБС трех исследуемых групп с наличием в плазме крови экспрессии белка GCN5 ( $p < 0,01$ ), легкой цепи миозинкиназы ( $p < 0,01$ ), неприлизина ( $p < 0,01$ ), растворимой формы рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов ( $p < 0,05$ ), фосфомевалонаткиназы ( $p < 0,05$ ), CpG — связывающего белка ( $p < 0,01$ ) на фоне СРТ по сравнению с количеством здоровых лиц КГ с аналогичным спектром белков.

Добавление милдроната и триметазидина к СРТ ИБС во II и III исследуемых группах пациентов сопровождалось следующими достоверными изменениями в количестве пациентов с повторяющимся спектром белков по сравнению с количеством здоровых лиц: отмечено увеличение количества пациентов с экспрессией мозговой формы спектрина ( $p < 0,05$ ), белка С, дигидролипоамид — S- ацетилтрансферазы ( $p < 0,01$ ), линеол — КоА — десатуразы ( $p < 0,05$ ), миозина Х, гамма-бутирбетаин — гидроксилазы ( $p < 0,05$ ), белка 2, регулирующего ишемическое preconditionирование в миокарде ( $p < 0,05$ ), аполипопротеина D ( $p < 0,01$ ), НАДН — убихинон — оксидоредуктазы ( $p < 0,05$ ), каспазы-10 ( $p < 0,01$ ), эндотелиальной липазы ( $p < 0,05$ ), активатора морфогенеза 1 ( $p < 0,01$ ), домен-содержащей гексокиназы 1 ( $p < 0,05$ ), белка GCN5 ( $p < 0,05$ ), легкой цепи миозинкиназы ( $p < 0,05$ ), неприлизина ( $p < 0,05$ ), растворимой формы рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов ( $p < 0,05$ ), фосфомевалонаткиназы ( $p < 0,01$ ), CpG — связывающего белка ( $p < 0,05$ ). При этом в обеих группах выявлено статистически значимое уменьшение количества пациентов с экспрессией дельта-5 десатуразы ( $p < 0,01$ ) и цАМФ-зависимой протеинкиназы А ( $p < 0,01$ ) в плазме крови по сравнению с количеством лиц КГ с аналогичным спектром белков.

Нами показано, что в III исследуемой группе все изменения в количестве больных с экспрессируемым спектром белков плазмы крови имели наибольшую степень выраженности по сравнению с аналогичными изменениями во II исследуемой группе, за исключением таких белков, как гамма-бутирбетаин — гидроксилаза, рецептор к эндотелиальному фактору роста сосудов, в связи с чем у милдроната появляются новые звенья в механизме действия, связанные с развитием коллатералей в миокарде и блокадой бета-окисления жирных кислот.

Следовательно, у пациентов с ИБС вместе с нарушением метаболических процессов в кардиомиоцитах происходит интенсификация процессов СРО липидов. Накопление продуктов ПОЛ приводит к нарушению структуры и функции биомембран, то есть появляется системное повреждающее дей-

ствие на клетку с изменением ее цитохимической активности. Первичные и вторичные продукты ПОЛ, внутриклеточные ферменты оказывают вазоконстрикторное действие, что подтверждает возможность участия молекул-метаболитов ПОЛ в локальных и системных гемодинамических расстройствах.

Полученные результаты подтверждают данные о способности милдроната и триметазидина уменьшать процессы ПОЛ при ИБС. Показатели активности ключевых звеньев ЦТК и сопряженных с ним реакций, значениями показателей активности про- и антиоксидантных систем крови у пациентов с ИБС на фоне приема СРТ и цитопротекторов, продемонстрировали наличие закономерностей, отражающих молекулярные взаимодействия, развивающиеся в крови и на уровне кардиомиоцитов в условиях приема цитопротекторов разного химического строения.

Обнаруженная нами динамика экспрессии белков плазмы крови у пациентов с ИБС, принимавших СРТ и различные цитопротекторы, позволяет представить молекулярный механизм формирования различной эффективности триметазидина и милдроната.

На основании проведенного анализа молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования ИБС, включавших молекулы различной химической структуры и их взаимодействия, можно сделать заключение о необходимости применения, наряду со стандартными антиангинальными лекарственными препаратами, лекарственных средств метаболической направленности действия из группы цитопротекторов, механизм действия которых включает воздействие на 5 ключевых групп белков-маркеров ИБС: группа белков — молекул, определяющих функциональные и гемодинамические нарушения при ИБС, группа белков — молекул, отвечающих за формирование сократительной функции миокарда, группа белков — молекул ишемического preconditionирования в миокарде, группа белков — молекул биооксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем организма, белок — молекула микрореологических и аутоиммунных нарушений при ИБС.

### Выводы

1. Применение кардиопротекторов способствует снижению содержания продуктов свободно-радикального окисления крови у больных ИБС, при одинаковом с милдронатом влиянии на процессы ПОЛ, антиоксидантное действие более выражено у триметазидина.

2. Выявлена динамика молекулярного профиля плазмы крови у пациентов с ИБС на фоне приема триметазидина и милдроната, включающего молекулы белков сократительной функции и ишемического preconditionирования миокарда, молекулы функциональных и гемодинамических нарушений при ИБС, молекулы белков микрореологии и аутоиммун-

ных процессов, молекулы белков биооксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем.

3. Современные методы оценки молекулярных эффектов цитопротекторов доказали возмож-

ность применения триметазидина и милдроната в качестве кардиопротекторов для первичной и вторичной лекарственной профилактики ИБС I-III ФК.

#### Литература

1. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4. — №1(17). — С.9-11.
2. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов, В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Российский кардиологический журнал. — 2005 — № 3. — С. 41 — 47.
3. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. — М.: Изд. "Техносфера", 2007. — 368 с.
4. Маколкин В.И., Глезер М.Г, Жарова А.И. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 9.
5. Калвиныш, И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие // Terra Medica Nova. — 2002. — № 2. — С. 3-5.
6. Berger P. Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries: results from the Multicenter American Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — №27. — P.1-7.
7. Cashin-Hemphill L. Dinsmore R. et al. Atherosclerosis progression in subjects with and without post-angioplasty restenosis in QUIET // J. Am. Coll. Cardiol. — 1997. — № 29. — P.418.
8. Cooke G., Liu-Stratton A. Ferketich M. et al. The FRISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease // Lancet. — 1990. — № 336. — P. 827-830.

#### Abstract

*The molecular effects of trimetazidine and mildronate were investigated in patients with stable effort angina, Functional Class (FC) I-III. The comparison criteria included blood activity and concentrations of the main products of free-radical oxidation and the components of Krebs cycle and anti-oxidant system. Proteomic methods were also used. Trimetazidine and mildronate could be recommended as cardio-protectors in primary and secondary prevention of FC I-III coronary heart disease.*

**Key words:** Coronary heart disease, free-radical oxidation, cytochemistry, proteomics, trimetazidine, mildronate.

Поступила 18/07-2009

## ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Смирнова Е.А.

Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань

## Резюме

*Проблема широкой распространенности и низкой эффективности лечения АГ стоит крайне остро. Цель работы — изучение 5-летней динамики распространенности, факторов риска и лечения АГ в рязанском регионе. Проведено повторное обследование репрезентативной выборки населения Рязанской области, созданной в 2002 году в рамках российского эпидемиологического исследования “ЭПОХА”. Изучались социально-демографические характеристики, анамнез, клиническое состояние на момент осмотра, медикаментозная терапия. За пятилетний период выявлена тенденция к увеличению распространенности АГ с 36,6% до 39,3% ( $p=0,07$ ). Возросла доля лиц, принимающих антигипертензивные препараты, произошли позитивные сдвиги в количестве и структуре принимаемых лекарственных средств, что привело к увеличению эффективно леченых пациентов.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, распространенность, факторы риска, лечение.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска (ФР), определяющим прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. До настоящего времени она остается плохо контролируемым заболеванием, около 80% пациентов в нашей стране не достигает целевого уровня артериального давления (АД), что многократно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего — мозговых инсультов, а также инвалидизации и смерти [7]. Результаты российских контролируемых клинических исследований, проведенные в последние годы, показывают реальность достижения целевых уровней АД [9]. Более сложной является проблема длительного удержания целевого АД, возможность которого определяется приверженностью пациента к лечению и зависит не только от самого больного, но и от врача, стадии заболевания, рекомендованной терапии и социально-экономических условий [4]. Величина АД, безусловно, важнейший, но не единственный фактор, определяющий тяжесть АГ и ее прогноз. В этой связи актуален вопрос о коррекции модифицируемых ФР у больных АГ как составной части тактики лечения и вторичной профилактики [2]. При принятии конкретных решений по повышению эффективности лечения АГ на региональном уровне необходимо опираться на результаты оценки реальной эпидемиологической ситуации в отношении АГ в отдельно взятом регионе.

Цель работы — изучение 5-летней динамики распространенности, факторов риска и лечения АГ на популяции Рязанской области по данным обследования репрезентативной выборки.

## Материал и методы

В 2002 году в рамках российского многоцентрового исследования “ЭПОХА” создана репрезентативная выборка населения Рязанской области. Рандомизация

населения проведена поэтапным способом, исходя из общей численности жителей на момент начала проведения исследования (1 271 000 человек), определены 10 центров, включающих города Касимов, Сасово, Рязань (пять центров), Рыбновский, Скопинский и Шиловский районы. В каждом центре методом случайной выборки выбиралось одно лечебно-профилактическое учреждение, в котором случайным образом выбирались четыре терапевтических участка. На каждом участке методом поэтапной рандомизации отобрано по 25 семей. Выборка из 40 терапевтических участков составила 953 семьи (2098 человек, средний возраст —  $44,8 \pm 0,4$  лет).

В 2007 году репрезентативная выборка населения Рязанской области была обследована повторно, отклик составил 83,9%. Обследовано 1760 человек, умерло 199, эмигрировало 224, категорически отказались от повторного обследования 13. Средний возраст обследованных лиц составил  $48,5 \pm 0,4$  лет. В предыдущем обследовании участвовали 1668 человек, 92 были включены в исследование впервые. В городе Рязани проживает 51,9% обследованной выборки, в районах области — 48,1%. Изучались социально-демографические характеристики, анамнез, клиническое состояние на момент осмотра с измерением пульса и АД, медикаментозная терапия с уточнением доз препаратов. Диагноз АГ выставлялся в том случае, если при измерении на обеих руках среднее АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., а также при нормальном АД, если пациент получал антигипертензивную терапию. Эффективно лечеными считались пациенты, принимающие любое антигипертензивное средство и имеющие АД ниже 140/90 мм рт.ст. У пациентов с АГ проанализирована роль следующих факторов риска: возраста, ожирения, отягощенной наследственности, чрезмерного потребления поваренной соли, низкой физической активности, злоупотребления алкоголем,

Таблица 1

Распространенность факторов риска среди больных АГ, лиц без АГ и в репрезентативной выборке в целом (%)

| Факторы риска                | 2002 год      |             |                 | 2007 год            |                   |                     |
|------------------------------|---------------|-------------|-----------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|                              | Пациенты с АГ | Лица без АГ | Выборка в целом | Пациенты с АГ       | Лица без АГ       | Выборка в целом     |
| Пожилые возраст              | 40,7          | 9,4         | 20,8            | 50,6 <sup>***</sup> | 12,0              | 27,2 <sup>***</sup> |
| Курение                      | 18,6          | 28,9        | 25,1            | 17,3                | 28,2              | 23,9                |
| Злоупотребление алкоголем    | 7,2           | 8,8         | 7               | 6,1                 | 6,1               | 5,4 <sup>*</sup>    |
| Чрезмерное потребление соли  | 37,7          | 40,6        | 39,5            | 39,5                | 40,4              | 40,1                |
| Ожирение                     | 35,9          | 9           | 18,8            | 47,8 <sup>***</sup> | 12,5 <sup>*</sup> | 26,4 <sup>**</sup>  |
| Наследственная отягощенность | 58,8          | 39,7        | 46,7            | 62,7                | 53,0              | 56,8 <sup>***</sup> |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с 2002 годом, \*\* -  $p < 0,001$ , \*\*\* -  $p < 0,0001$ .

курения, Курящими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. Критерием злоупотребления алкоголем было принято потребление более 168 г чистого алкоголя в неделю для мужчин и более 84 г — для женщин. За критерий увлечения солью принималась привычка подсаливать пищу во время еды (при отсутствии указания на ограничение употребления соли). Избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>, ожирение — при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Наследственность обследуемого считалась отягощенной, если АГ имела у одного из родителей и/или один из них перенес инсульт. Изучение физической активности проводилось на основе данных о длительности занятий физической культурой (выполнение утренней гимнастики, посещение спортзала, бассейна), и выделялась группа лиц, которые более 120 минут в неделю занимались тем или иным видом спорта.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различия средних величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Распространенность АГ в рязанском регионе составляет  $39,3 \pm 1,2\%$ , что несколько выше, чем в 2002 г. —  $36,6 \pm 1,1\%$ , но различия статистически незначимы ( $p = 0,07$ ). Полученные результаты близки к соответствующим показателям обследования репрезентативной выборки РФ — 39,7% [5], а также к полученным при первом обследовании, проведенном в рамках целевой Федеральной программы — Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ — 39,5% [7]. Средний возраст больных АГ увеличился с  $58,6 \pm 0,5$  лет до  $61,3 \pm 0,5$  года ( $p < 0,001$ ), что связано с естественным старением обследуемой популяции. Среди пациентов АГ по-прежнему преобладают женщины: стандартизованная по возрасту (российский стандарт) распространенность АГ среди женщин выше, чем среди мужчин (42,1% против 34,8%,  $p < 0,001$ ).

Сопоставляя результаты нашего исследования с данными пятилетней давности, необходимо отметить, что, как среди мужчин, так и среди женщин распространенность АГ за истекший период достоверно не изменилась. Выявленные гендерные различия в распространенности АГ согласуются с данными других работ [5,7]. Женщины с АГ старше мужчин (средний возраст женщин —  $62,4 \pm 0,6$  лет, мужчин —  $59,1 \pm 0,9$  лет,  $p < 0,01$ ). Среди жителей города и области достоверных различий в распространенности АГ при повторном обследовании не выявлено (39,1% и 39,6% соответственно). По сравнению с данными 2002 г. распространенность АГ среди городских жителей возросла с 34,8% до 39,1% ( $p < 0,05$ ), среди жителей области возросла незначительно — 37,3% в 2002 г., 39,6% — в 2007 г. ( $p = 0,32$ ).

В табл.1 представлены данные о распространенности некоторых ФР среди пациентов с АГ, лиц без АГ и в обследованной выборке в целом в 2002 и 2007 гг. Количество пациентов с таким ФР как возраст (старше 65 лет для женщин и старше 55 лет для мужчин) за пятилетний период увеличилось как среди пациентов с АГ (с 40,7% до 50,6%,  $p < 0,0001$ ), так и в обследованной популяции (с 20,8% до 27,2%,  $p < 0,0001$ ). Распространенность АГ закономерно увеличивается с возрастом и в старших возрастных группах достигает 84% среди женщин и 62,5% среди мужчин, что сопоставимо с данными пятилетней давности (79,5% и 63,3% соответственно).

Распространенность курения за истекший период существенно не изменилась как среди пациентов с АГ (42,9% мужчин и 3,6% женщин), у лиц без АГ (52,4% и 8,5% соответственно), так и в обследованной выборке (48,6% мужчин и 6,5% женщин). Распространенность данной вредной привычки в Рязанской области остается ниже, чем в РФ в целом, где курят 63,1% мужчин и 9,1% женщин [8]. Максимальная распространенность курения приходится на возрастную группу 30-39 лет (62,1% мужчин и 13,8% женщин), с увеличением возраста число курящих уменьшается. Пациенты с АГ курят реже

по сравнению с лицами без АГ и выборкой в целом (17,3% против 28,2% и 23,9%,  $p < 0,001$ ). Полученные результаты согласуются с данными предыдущего обследования и результатами российского эпидемиологического исследования “ЭПОХА” [1].

Злоупотребляют спиртными напитками 12,4% мужчин и 0,6% женщин обследованной выборки, что сопоставимо с аналогичными показателями 2002 года (14,8% и 1,2%) и с показателями по РФ (12% и 3% соответственно) [8]. Среди пациентов, страдающих АГ, злоупотребляют алкоголем 15,7% мужчин и 0,9% женщин, что сопоставимо с данными 2002 года (16,4% и 0,5% соответственно). Мужчины с АГ злоупотребляют алкоголем чаще, нежели мужчины без АГ (15,7% против 10,5%,  $p < 0,05$ ). Среди женщин с АГ и без АГ не выявлено статистически значимых отличий в отношении данного ФР.

Распространенность привычки досаливать пищу за столом, не пробуя ее, встречается среди пациентов с АГ достоверно чаще по сравнению с лицами без АГ и выборкой (58,4% против 49,5% и 53,0% соответственно), и этот показатель увеличился по сравнению с 2002 годом (48%, 44,6% и 45,9%). Положительным является тот факт, что за пятилетний период увеличилось количество обследованных, ограничивающих употребление соли, как среди пациентов с АГ (с 25,3% до 33,8%,  $p < 0,0001$ ), лиц без АГ (с 11,3% до 16,8%,  $p < 0,0001$ ), так и в выборке в целом (с 16,4% до 23,5%,  $p < 0,0001$ ). Но, несмотря на это, число злоупотребляющих солью лиц осталось на прежнем уровне: 39,5% среди больных АГ, 40,4% — среди лиц без АГ и 40,1% — в популяции. Злоупотребление солью более характерно для мужчин.

Обращает на себя внимание тот факт, что за пятилетний период выявлено достоверное увеличение числа обследованных с ожирением среди пациентов с АГ (с 35,9% до 47,8%,  $p < 0,0001$ ), среди лиц с нормальным АД (с 9,0% до 12,5%,  $p < 0,05$ ) и в выборке в целом (с 18,8% до 26,4%,  $p < 0,0001$ ). Ожирение больше характерно для женщин как среди гипертоников (ИМТ  $> 30$  имеет 55,1% женщин и 32,1% мужчин,  $p < 0,0001$ ) и людей с нормальными цифрами АД (15,7% и 8,8% соответственно,  $p < 0,0001$ ), так и в популяции

в целом (31,9% против 17%,  $p < 0,0001$ ). Полученные данные превышают аналогичные показатели в исследовании “ЭПОХА”, где распространенность ожирения в 2002 г. составляла 37,8% среди пациентов с АГ и 9,8% среди лиц без АГ [1].

Наличие отягощенной наследственности более характерно для пациентов с АГ. При сравнении полученных данных с результатами 2002 г., выявлено достоверное увеличение числа обследованных с данным ФР среди лиц без АГ — с 39,7% до 53%,  $p < 0,0001$  и в обследованной выборке — с 46,7% до 56,8%,  $p < 0,0001$ , что может быть связано с улучшением информированности населения о наличии данного ФР. Информированность о наличии отягощенной наследственности среди больных АГ за пятилетний период не изменилась и составляет 62,7%, что превышает российские показатели пятилетней давности (45,7%) [1].

Изучение физической активности проводилось на основе данных о длительности занятий физической культурой (выполнение утренней гимнастики, посещение спортзала, бассейна). За истекший период число лиц, уделяющих внимание физическим упражнениям, не изменилось среди пациентов с АГ, без АГ и в популяции. Пациенты с АГ меньше занимаются физическими упражнениями по сравнению с людьми без АГ и популяцией, что согласуется с данными, полученными по Европейской части России [1].

Проведенный анализ медикаментозной терапии показал, что число пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, за 5-летний период достоверно увеличилось (с 64,7% до 84%,  $p < 0,001$ ), причем, как мужчин (с 49,3% до 74,8%,  $p < 0,001$ ), так и женщин (с 74,1% до 88,8%  $p < 0,001$ ), как жителей города (с 61,9% до 83,8%,  $p < 0,001$ ), так и области (с 67,4% до 84,2%,  $p < 0,001$ ). По количеству пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, рязанский регион существенно превысил российские показатели — 55% в исследовании “ЭПОХА” (62,2% среди женщин и 41,5% среди мужчин) [5] и 59,4% в обследовании, проведенном в рамках целевой Федеральной программы — “Профилактика и лечение АГ в РФ” (63,1% среди женщин и 53,1% среди мужчин) [7]. Число пациентов с АГ, принимающих

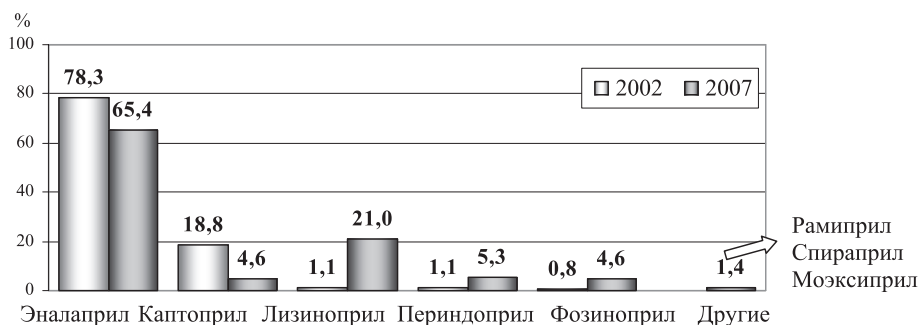


Рис. 1. Изменение структуры назначаемых ингибиторов АПФ.

антигипертензивные препараты ежедневно, за пятилетний период существенно не изменилось (в 2002 г. данный показатель составлял 50%, в 2007г — 55,5%,  $p=0,07$ ), но при этом достоверно уменьшилось число пациентов, которые лечатся курсами (с 20,2% до 12,3%,  $p<0,001$ ) или при повышении АД (с 29,8% до 16,2%,  $p<0,001$ ). В два с лишним раза сократилось количество пациентов с АГ, которые не лечатся (с 35,3% до 16%,  $p<0,001$ ), в то время как по результатам исследования “ЭПОХА” в Европейской части РФ почти половина больных АГ (58,5% мужчин и 37,8% женщин) не принимают антигипертензивные лекарственные средства, лечатся постоянно 27% женщин и 18% мужчин, при повышении АД 24% и 14,9% соответственно [5].

За последние пять лет существенно сократилось число пациентов с АГ, принимающих один лекарственный препарат с 52,5% до 36,5%,  $p<0,01$ . Произошли положительные сдвиги в пользу комбинированной антигипертензивной терапии с 47,5% до 63,5%,  $p<0,01$  (двумя препаратами — с 35,2% до 40,3%,  $p=0,09$ ; тремя — с 11,5% до 22,4%,  $p<0,05$ ), при этом 8,7% пациентов с АГ получают фиксированные комбинации лекарственных препаратов.

Проанализированы подходы к антигипертензивной терапии за пятилетний период наблюдения. В табл. 2 представлена частота назначения основных групп препаратов для лечения АГ при обследовании репрезентативной выборки в 2002 и 2007 гг. В подавляющем большинстве случаев пациенты с АГ принимают рекомендованные группы препаратов: ингибиторы АПФ (иАПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), препараты центрального действия. Значительно реже стали назначаться “устаревшие” антигипертензивные препараты, частота их назначения снизилась с 19,3% до 4,9%. Для сравнения: в 2004г. препараты из группы “другие” лекарственные средства, в которую входили и препараты раувольфии, принимали 30,7% лиц с АГ в РФ [7]. За пятилетний период произошли положительные изменения в структуре принимаемых препаратов. Достоверно чаще стали назначаться иАПФ, которые по-прежнему находятся на первом месте среди всех антигипертензивных препаратов. Их получает 55,8% мужчин и 66% женщин. Об увели-

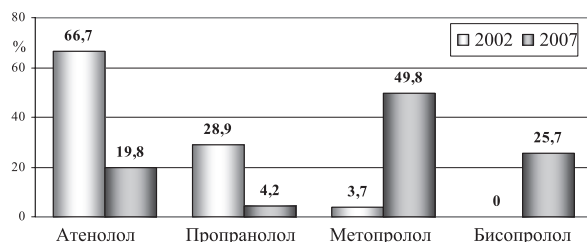


Рис. 2. Изменение структуры назначаемых бета-адреноблокаторов.

Таблица 2  
Частота использования антигипертензивных препаратов

| Группы препаратов        | 2002 | 2007 | p      |
|--------------------------|------|------|--------|
| Ингибиторы АПФ           | 35,5 | 62,6 | <0,001 |
| Бета-адреноблокаторы     | 17,6 | 34,2 | <0,001 |
| Диуретики                | 16,6 | 43,6 | <0,001 |
| Антагонисты кальция      | 12,8 | 17,2 | <0,05  |
| Центрального действия    | 7,6  | 2,3  | <0,001 |
| Устаревшие гипотензивные | 19,3 | 4,9  | <0,001 |

чения доли иАПФ свидетельствуют и результаты других российских исследований: в Нижегородской области в 1998 г. иАПФ получали 35,8% больных АГ (55,8% — каптоприл, 39,5% — эналаприл) [6], в 2004 г. согласно данным мониторинга АГ, иАПФ назначались в 70,7% случаев [7], а в 2006 г. по результатам исследования РЕЛИФ, препараты данной группы получали уже 80% пациентов с АГ, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику [3]. На сегодняшний день наиболее часто назначаются эналаприл и лизиноприл (65,4% и 21% соответственно), уменьшилась частота назначения короткодействующего препарата — каптоприла — с 18,8% до 4,6% (рис. 1). Чаще стали назначаться современные оригинальные, пролонгированные лекарственные средства, появились препараты из группы блокаторов рецепторов к ангиотензину II, но их удельный вес пока крайне низок (0,4%). Диуретики стали использоваться чаще и вышли на 2-е место по сравнению с 2002 г., потеснив группу устаревших антигипертензивных препаратов (адельфан, андипал, папазол, трирезид и др.). Среди диуретических препаратов увеличилась частота назначения индапамида (с 10,2% до 65,9%) по сравнению с данными предыдущего обследования, когда предпочтение отдавалось гипотиазиду, частота назначения которого за последние пять лет уменьшилась с 52% до 23,5%; реже стал назначаться фуросемид — 5% (по сравнению с 37% в 2002г.). Возросла частота назначения бета-адреноблокаторов — с 17,6 до 34,2%, они продолжают оставаться на 3 месте среди всех антигипертензивных препаратов, что сопоставимо с российскими показателями — 36% среди больных АГ в 2006 г [3] и выше показателей 2004г — 26,5% [7]. На лидирующие позиции по частоте использования (рис.2) вышли метоп-

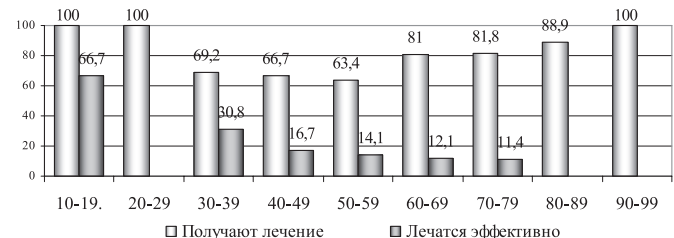


Рис. 3. Эффективность лечения АГ среди мужчин.

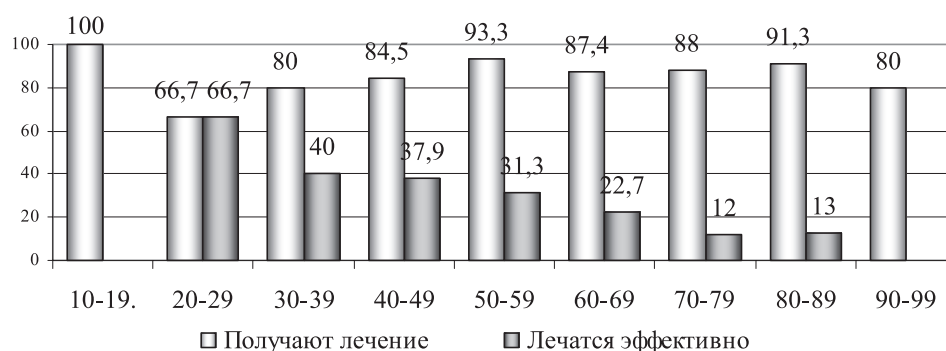


Рис. 4. Эффективность лечения АГ среди женщин.

ролол и бисопролол (49,8% и 25,7% соответственно), потеснив атенолол и пропранолол, преобладавшие в 2002 г. (66,7% и 28,9% соответственно). Препараты из группы АК также стали применяться чаще (17,2%), выйдя на 4-е место, причем наряду с короткодействующим нифедипином, частота назначения которого уменьшилась с 75,3% до 50,4%, стал использоваться амлодипин (35,3%), который в 2002 г. назначался крайне редко. Частота назначения препаратов центрального действия в целом уменьшилась с 7,6% до 2,3%, и в их структуре появился современный препарат моксонидин – 18,8%.

Увеличение числа лечащихся пациентов, уменьшение количества больных, принимающих антигипертензивные препараты курсами и при повышении АД, положительные сдвиги в количестве и структуре лекарственных препаратов привели к повышению эффективности лечения АГ. Число эффективно леченных больных АГ увеличилось с 13,4% до 21,4%,  $p < 0,001$ . Женщины по-прежнему лечатся эффективнее мужчин (25% против 12,9%,  $p < 0,001$ ), особенно горожанки (28,8% против 16,2%,  $p < 0,01$ ), у жительниц области эффективность лечения также превосходит таковую у мужчин (20,1% против 13,8%,  $p = 0,13$ ). В Европейской части России в 2002 г. эффективно лечились только 7,3% больных АГ, в 2004г – 21,5% [5,7]. На рис. 3 и 4 приведено соотношение количества пациентов, которые лечатся эффективно, к общему числу лиц с АГ, принимающих антигипертензивные препараты. Обращает на себя внимание тот факт, что с возрастом этот показатель уменьшается как среди мужчин, так и среди женщин, в то время как в большинстве стран эффективность лечения

АГ с возрастом увеличивается [10]. В целом, несмотря на увеличение количества принимаемых антигипертензивных препаратов и возросшую комплаентность, эффективность лечения АГ в рязанском регионе не превышает российских показателей трехлетней давности (22,5% среди женщин и 20,5% среди мужчин) [7].

#### Выводы

1. Распространенность АГ среди населения Рязанской области за последние 5 лет имеет тенденцию к увеличению (с 36,6% до 39,3%,  $p = 0,07$ ), причем среди жителей города данное увеличение является достоверным (с 34,8% до 39,1%,  $p < 0,05$ ). Отмечается преобладание женщин, страдающих АГ, по сравнению с мужчинами (42,1% против 34,8%,  $p < 0,001$ ).

2. За пятилетний период среди пациентов с АГ достоверно увеличилась распространенность таких ФР как возраст (с 40,7% до 50,6%,  $p < 0,0001$ ) и ожирение (с 35,9% до 47,8%,  $p < 0,0001$ ). Распространенность курения, злоупотребления алкоголем, солью, отягощенной наследственностью и низкой физической активности осталась на прежнем уровне.

3. Возросла доля лиц, принимающих антигипертензивные препараты (с 64,7% до 84%,  $p < 0,001$ ). Городские жители лечатся эффективнее, чем жители области (24,6% против 17,9%,  $p < 0,05$ ).

4. Имеются положительные сдвиги в структуре принимаемых лекарственных средств, в частности, комбинированной антигипертензивной терапии, что привело к увеличению количества эффективно леченных пациентов с АГ (с 13,4% до 21,4%,  $p < 0,001$ ).

#### Участники исследования

Епихина Е.А., Бирюкова Ж.А., Куштавкина Н.С., Аникина Е.А., Ребизова Т.В., Денисова Л.К., Копорев И.Е., Серекова И.С., Аниськова О.А., Шитова И.Г., Леева О.В., Толмачева Е.А., Смирнова Е.В., Башлыкова Л.А., Голубева И.В., Киселева Е.А., Булавченкова О.Н., Источникова В.Г.,

Жерехова Н.Л., Потапова Н.А., Ракова М.П., Горбунова Л.А., Разина Н.Н., Инструнина С.А., Белякова С.С., Выборнова Е.З., Кашапова Л.М., Тарасова А.И., Рязанцева Л.Л., Яковлева Н.С., Ивашкина Л.М., Чикова Н.А., Муравьева Г.В., Чижикова М.И.

### Литература

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Распространенность факторов риска среди больных артериальной гипертензией в Европейской части Российской Федерации. //Сердечная недостаточность 2004; 5(6): 282-284.
2. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний// Врач 2001; 7: 3-6.
3. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III.// Кардиология 2008; 4: 46-53.
4. Погосова Г.В., Белова Ю.С., Рославцева А.Н. Приверженность к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 1: 99-104.
5. Фомин И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации — последние десять лет. Что дальше? // Сердце 2007; 3: 120-122.
6. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Фадеева И.П. и др. Истинная распространенность артериальной гипертензии и современное состояние гипотензивной терапии в Нижегородской области (данные Регистра 1998 г.)// Кардиология 2000; 9: 33-37.
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации// Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45-50.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 1: 4-9.
9. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Рабочая группа программы ПРОЛОГ. Артериальная гипертензия в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии// Кардиология 2005; 1:15.
10. Ong KL, Cheung BMY, Man YB et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004// Hypertension 2007; 49 (1): 69–75.
11. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998// Hypertension 2001; 38: 827-32.
12. Sonia Y. Angell, Renu K. Garg, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Predictors of Control of Hypertension in New York City// Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 2008; 1: 46-53.

### Abstract

*Wide prevalence of arterial hypertension (AH) and low effectiveness of AH treatment present one of the most important healthcare problems. This study was aimed at assessing the five-year dynamics of AH prevalence, risk factors, and treatment in Ryazan Region.*

*A representative sample of the Ryazan Region population, initially examined in 2002, as a part of the Russian Epidemiological Study "ЕРОЧА", was re-examined. Socio-demographic characteristics, medical history, current clinical status and pharmaceutical therapy were assessed. During the last five years, the AH prevalence increased from 36,6% to 39,3% ( $p=0,07$ ). The percentage of patients taking antihypertensive medications also increased. Improvements in both quantity and quality of antihypertensive drugs taken were associated with an increase in the number of the patients with effectively treated AH.*

**Key words:** Arterial hypertension, prevalence, risk factors, treatment.

Поступила 07/08-2009

© Смирнова Е.А., 2009

Тел.: 8910-561-18-83

E-mail: Smirnova-EA@inbox.ru

[Смирнова Е.А. — зав. кардиологическим отделением].

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫМИ ЛПУ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Лукашев А.М.

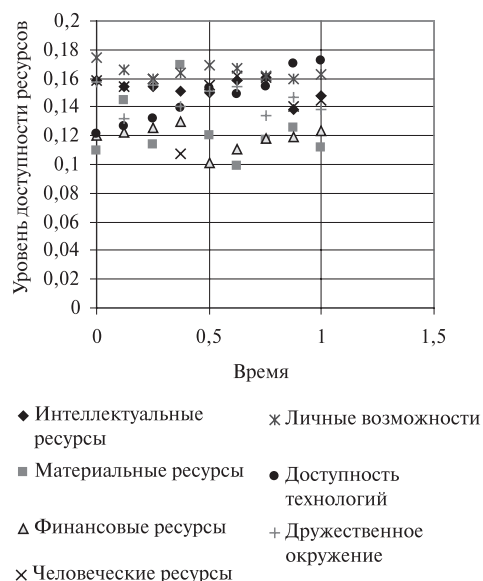
Городская клиническая больница №60, Москва

Неблагоприятные тенденции в изменении возрастного состава населения страны являются состоявшимся фактом, и предпринимаемые сейчас действия в рамках национальных проектов и других программ повышения рождаемости, несомненно, принесут свои плоды, но, учитывая демографическое распределение населения, существенные изменения произойдут не скоро.

В связи с этим, общество и государство должны учитывать фактор старения населения и обеспечивать как необходимые условия для существования пожилых людей, так и создавать возможности для вовлечения их в посильную трудовую деятельность. Все это требует улучшения деятельности ЛПУ геронтологического профиля, но, среди прочего, встает вопрос о ресурсах.

Прямое определение ресурсных возможностей общества в целом и медицины, в частности, как наиболее важной составляющей, весьма затруднено, а прогнозирование и того сложнее, в связи с чем в данной работе использовался метод экспертного опроса. В опросе участвовали 28 экспертов-менеджеров, часть из которых работает в медицинских учреждениях.

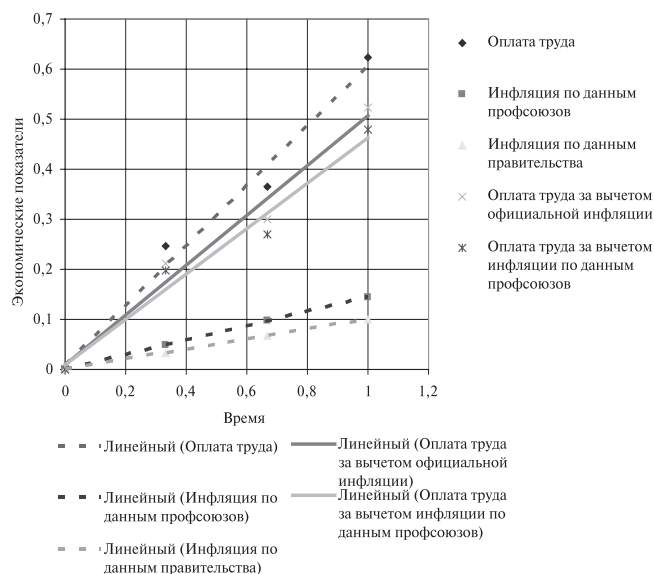
Результаты усреднения и сопоставления с временными периодами, представлены на рис.1.



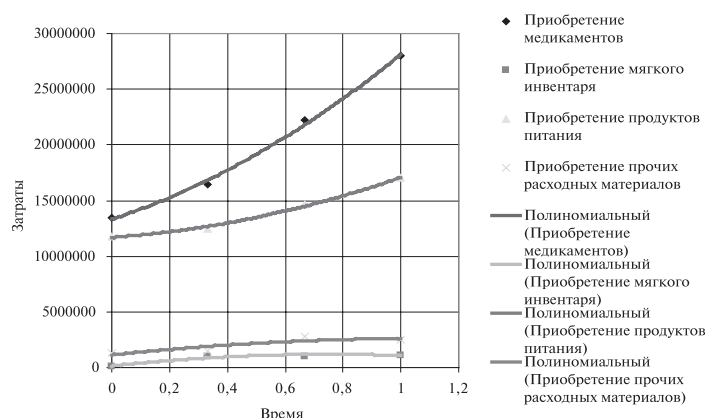
**Рис. 1.** Изменение уровня доступности ресурсов по видам (вертикальной штриховой линией показан текущий момент времени).

Полученные зависимости имеют различный характер, но самой интересной частью из всего временного диапазона являются будущие изменения. Так, эксперты не ожидают прироста интеллектуальных ресурсов, предсказывают даже дальнейшее их падение, тогда как спад доступности материальных ресурсов, по их мнению, постепенно выровняется и уровень доступности этих ресурсов станет постоянной величиной. Финансовые ресурсы после спада, минимум уровня для которого пришелся на достаточно недавнее время, начали постепенный рост, пусть и с некоторым уменьшением темпа роста к исходу анализируемого будущего трехлетия. Повысится, как ожидают эксперты, возможность получения необходимых человеческих ресурсов и, в меньшей степени, дружелюбность отношений в обществе. Существенный рост ожидает, по мнению экспертов, только доступность технологий.

После спада некоторое время назад начался рост доступности ресурсов, который продолжается, пусть и в небольших пределах. Однако на исходе трехлетнего периода прогнозирования процесс выйдет на плато и улучшение в данной области остановится. Это необходимо учитывать при планировании деятельности ЛПУ. В частности, можно рассмотреть финансово-затратные показатели деятельности ГКБ №60.



**Рис. 2.** Изменение экономических показателей финансирования во времени.



**Рис. 3.** Изменение затрат на обеспечение текущей производственной деятельности стационарного ЛПУ.

Данные об уровне средств, направляемых на оплату труда в рассматриваемом стационарном ЛПУ, как показывают графики на рис.2, свидетельствуют, что на поддержание достигнутых качественных показателей лечебной работы при постоянном повышении уровня неблагоприятных воздействий, необходимо расходовать все больше средств. Здесь из рассмотрения намеренно исключен уровень сдельной оплаты труда на каждого работника, поскольку на рис. 2 все равно представлены относительные величины.

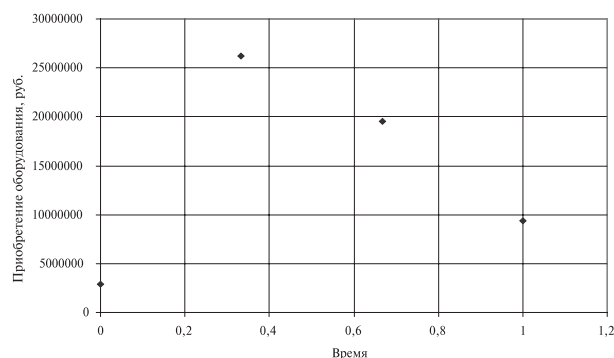
Если учесть правительственные данные по инфляции [1] и данные профсоюзов, то легко видеть, что они существенно ниже, чем темпы прироста оплаты труда, и, как показывают две нижних прямых на рис.2, имеет место рост затрат на обеспечение гомеостатического равновесия.

Наличие проблем в этой области показано на рис. 3, где отражена динамика роста производственных расходов для обеспечения текущей деятельности ГKB №60. Даже по абсолютным показателям видно, что, например, в сфере обеспечения лекарствами, которая представляет собой весьма болезненный процесс во взаимоотношениях социума в лице населения и медицины, как социального института, наметился определенный прогресс. Отмечается и рост затрат на продукты питания, которые также всегда считались одним из проблемных моментов. Остальные затраты растут более медленно.

Аналогичны и изменения затрат на приобретение оборудования (рис.4).

Начальный рост сменился значительным и последовательным спадом, что также указывает на неблагоприятные условия функционирования стационарных лечебных учреждений.

Необходимо предпринять специальные меры для устранения или, по крайней мере, смягчения сложившегося положения. Хаотические действия исходя из “общих соображений”, или, в терминах данной работы, пользуясь “традиционным подходом”, вряд ли дадут существенное улучшение в связи со сложностью и многофакторностью задачи. Собственно



**Рис. 4.** Изменение затрат на приобретение оборудования.

говоря, это подтверждается как предыдущей деятельностью ГKB, так и результатами других родственных стационарных ЛПУ.

Построение управленческих систем и планирование управленческих подходов в здравоохранении связано с необходимостью учета существующих ограничений, определяемых спецификой рассматриваемой деятельности. Можно сказать, что, в соответствии с положениями Т.Куна [3], в управлении здравоохранением возникает определенная парадигма, характеризующая совокупность специфических методов, которые можно использовать для управления крупными стационарными ЛПУ.

Такая парадигма требует предметного наполнения, которое и предлагается в данной работе. Иллюстрация предлагаемого подхода представлена на рис.4.- диаграмма в координатах “Эффективность управления” – “Степень упорядоченности управления” с двумя ограничивающими линиями. Первая из них, ограничивающая предметную область сверху, представляет собой “Некоммерческий характер деятельности социального института здравоохранения”. Некоммерческий характер как раз и означает, что при не очень высоких степенях упорядоченности управления, которое предполагает наличие эффективной мотивации, что, по условиям деятельности здравоохранения, достижимо не в очень высокой степени, должна достигаться высокая эффективность управления. Вторая ограничивающая линия “Морально-этические ограничения, вытекающие из гуманного характера области деятельности” ограничивает предметную область снизу, поскольку такие ограничения не позволяют, даже при высоких уровнях упорядоченности управления, использовать все возникающие возможности повышения эффективности управления. Так, например, в коммерческой деятельности принято ставить в прямое соответствие доходы персонала с уровнем их деятельности, что, при прямом переносе в область медицины, приводит к появлению прямых “товарно-денежных” отношений врачей и пациентов, что ни к чему хорошему, как показывает практика, не приводит, а другого



**Рис. 5.** Схематическое изображение парадигмы управления в крупных стационарных ЛПУ.

полноценного способа эффективно влиять на деятельность медиков человечество пока не придумало.

На линии, дающей наиболее вероятно достижимые показатели эффективности при наиболее вероятных значениях степени упорядоченности управления и представляющей собой биссектрису угла между осями координат, последовательно представлены четыре типа возможных подходов к управлению.

Первым из них, если двигаться по указанной прямой от начала координат, идет “Типовой подход к управлению”, применяемый в настоящее время в стационарных ЛПУ. Его основной характеристикой является совпадение фазы управляющих воздействий с фазой воздействующего возмущения. При этом низкой степени упорядоченности управления соответствует невысокая эффективность управления. Рассматриваемые далее “Корректирующее управление” и “Внутреннее реконструктивное развитие” предлагаются в данной работе и характеризуются, соответственно, более высокими значениями упорядоченности управления и эффективности управления. Наиболее высокие показатели, что вполне резонно, принадлежат управлению в идеальной организации. Естественно, что такой подход на практике невозможен и целесообразно рассматривать два предыдущих варианта, первым из которых является модель корректирующего управления.

*Корректирующее управление* представляет собой такое управляющее воздействие, в рамках которого к объекту управления прикладывают одно или несколько управляющих воздействий, направляя его так, чтобы контролируемые параметры объекта управления находились в пределах допустимого коридора значений.

Для некоторых объектов и более широких представлений, в том числе, и для социальных институтов, важным фактором является запаздывание. Этот феномен проявляется в том, что люди реагируют на возмущения со стороны социума с опозданием, которое, будучи, естественно, личной реакцией, все же складывается в определенную картину так, что носит характер социального явления. Примером такого явления для такого социального института, как медицина, является традиционный консерватизм. Этот консерватизм связан с тем, что объектом вмешательства является, по существу, не только человеческий организм, но и совокупность человеческих организмов, социум. Свидетельством этого является существенный рост, особенно в последнее время, “социальных болезней” или “социально обусловленных” болезней. Поэтому любое непродуманное действие может вызвать не только катастрофические последствия для одного человека, но и для группы людей и даже для всего социума. Собственно говоря, именно сознание этого понуждает медицинских работников действовать осторожно, пользоваться только проверенными и апробированными методиками, а в сфере накопления новых знаний продвигаться небольшими шагами, каждый раз соизмеряя полученный результат с предполагаемым эффектом и останавливаясь для осмысления пройденного.

Таким образом, запаздывание имеет вполне оправданный характер, носит характер защитного механизма для пациентов и должно рассматриваться и восприниматься как необходимый, неизбежный и, в некоторых случаях и смыслах, даже полезный аспект деятельности реальной медицины.

Соответственно, в реальной практике управления применяемые управляющие воздействия должны изменяться с тем же периодом запаздывания, поскольку в противном случае они не будут “попадать в такт” представлениям медицинских работников и, соответственно, адекватно ими восприниматься. Тогда по отношению к внешним воздействиям регулирование должно осуществляться со сдвигом фазы “назад”.

С другой стороны, управление должно вестись с использованием упреждающего воздействия для того, чтобы достигаемый результат управления соответствовал предъявляемым к нему требованиям. В теории автоматического регулирования принято говорить о предотвращении “рыскания” в автоматических системах, но оно одинаково опасно как при управлении промышленными системами, так и при управлении медико-социальными проблемами.

Можно предположить, что такое управляющее воздействие с упреждением также должно быть периодическим, но несколько сдвинутым по фазе “вперед”. Сочетание двух таких воздействий позволяет добиться более приемлемого результата, чем их раздельное применение.

Таким образом *корректирующее управление* имеет смысл в предложенном виде осуществлять именно в медицине, где присутствуют сочетания двух указанных социальных явлений, первым из которых является разумный консерватизм, обуславливающий необходимость управления с запаздыванием, и существенная негативность состояния при усилении колебаний системы управления.

Суммируя, можно сказать, что *корректирующее управление в медицине представляет собой сочетание двух периодических воздействий на объект управления, одно из которых осуществляется с опережением, другое — с запаздыванием.*

Воздействие со стороны социума в рамках такой модели без ограничения общности можно описать синусоидальной зависимостью от времени.

Если принять, что имеет место запаздывание, то учитывающее его управляющее воздействие должно описываться синусоидальной функцией со сдвигом на запаздывание. Упреждающее воздействие должно иметь аналогичный вид синусоидальной функции, но со сдвигом на опережение. Сопоставление колебательного процесса в социуме и управляющих воздействий при *корректирующем управлении* представлено на рис.6.

Для определения особенностей управления с использованием аналитических моделей необходимо знать параметры деятельности, важнейшим из которых является уровень запаздывания реакции медицинских учреждений и необходимого упреждения управляющих воздействий.

Прямые измерения этих параметров вряд ли возможны, поскольку в разных ЛПУ признаки будут различными и уровень критериев будет разным. Может оказаться, что и точки контроля будут различными. Такие расхождения могут сделать всю процедуру определения бесполезной, поскольку не приведут к получению определенной картины процесса реализации медициной своих социальных функций. Вследствие этого для получения необходимых данных был выбран метод опроса.

Специально отобранная группа из 16 экспертов-медиков, являющихся руководителями среднего звена в стационарных ЛПУ, была опрошена с использовани-

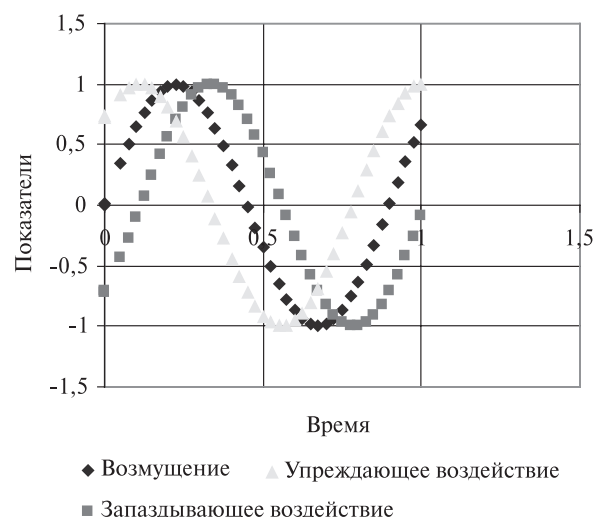


Рис. 6. Схематическое представление процессов при корректирующем управлении.

ем специальной анкеты. Все величины измерялись в пределах шкалы от 0 до 1, минимальное значение для времени 0 соответствует началу отчетного периода пять лет назад и максимальное значение 1 — времени прогноза на три года вперед. Соответственно, максимальная доля освоения нового в 100% соответствует 1, а минимальная доля в 0% -0. Обработка результатов опроса позволила получить данные о запаздывании и необходимом упреждении по различным направлениям деятельности медицинских учреждений (табл.1).

Коэффициент корреляции данных равен -0,04514, что не является существенным ни для одного разумного уровня значимости, т. е. взаимосвязи между этими факторами нет.

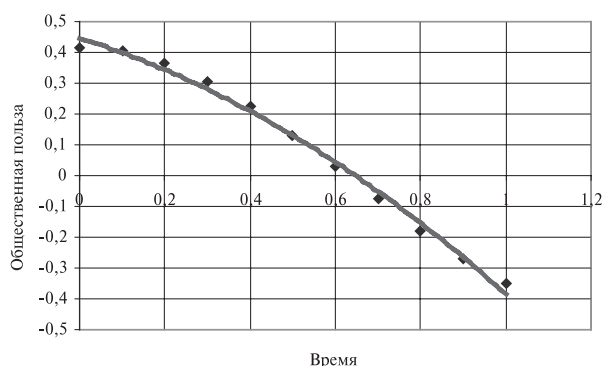
Это означает, что запаздывание существенно для одних областей, а компенсация должна выполняться за счет упреждения в других. Например, запаздывание максимально для реализации нового отношения к пациенту, а максимальное упреждение предполагается в области учета изменяющихся условий жизни и т. д.

Кроме того, пересчет к исходному периоду времени в три года уровня упреждения дает показатель чуть более двух лет. В этом смысле интересным будет сопоставление с результатами анализа Е.Г. Ясина

Таблица 1

Уровни важности в запаздывании и упреждении по различным направлениям

| № п/п | Область деятельности                                                                     | Запаздывание | Упреждение |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|
| 1     | Освоение новых лекарств                                                                  | 0,48         | 0,71       |
| 2     | Использование новых технологий                                                           | 0,56         | 0,69       |
| 3     | Применение новых подходов к лечению пациентов                                            | 0,58         | 0,71       |
| 4     | Реализация нового отношения к пациенту                                                   | 0,65         | 0,74       |
| 5     | Переход на новые экономические отношения                                                 | 0,52         | 0,68       |
| 6     | Учет изменяющихся условий жизни, питания, новых болезней и продолжающегося антропогенеза | 0,52         | 0,77       |
|       | Среднее                                                                                  | 0,55         | 0,71       |



**Рис. 7.** Изменение общественной пользы во времени.

и др. [4], где говорится о пятилетнем сроке наступления улучшений, причем отмечается, что перелом наступит уже через два-три года.

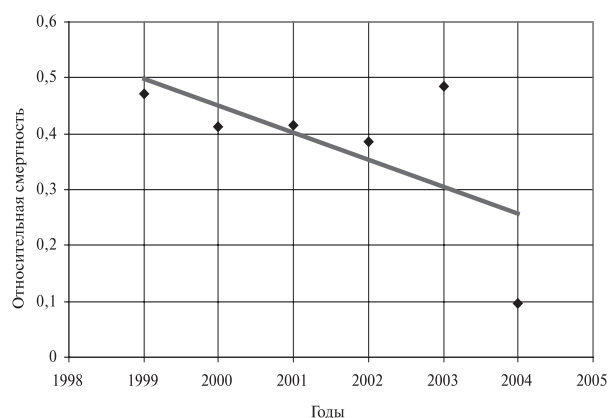
Поскольку имеется подтверждение полученных данных, можно рассчитать показатели использования предложенных моделей внутреннего реконструкционного развития и корректирующего управления. Данные расчеты представлены графически на рис. 7.

Как следует из рис. 7, корректирующее управление, достаточно эффективное на начальном этапе, далее снижает эффективность позитивного влияния на управляемый объект, переходя, после уровня времени 0,75, даже на отрицательную ветвь. Это указывает на то, что только таким путем управления идти нельзя, и его нужно сопровождать другими, структурными изменениями. Т.е. корректирующее управление должно сопровождаться управлением по модели внутреннего реконструкционного развития.

Результаты такого управления показаны на рис. 8, где представлены данные по снижению общего уровня смертности.

#### Литература

1. Сивкова В. Правда об инфляции. Сайт еженедельника "Аргументы и факты". [http://www.aif.ru/online/aif/1286/04\\_02](http://www.aif.ru/online/aif/1286/04_02).
2. Иващенко Н. Н. Автоматическое регулирование. Теория и элементы систем, М.: Высшая Школа, 1978, 736 с.
3. Кун Т. Структура научных революций. М.: ООО "Издательство АСТ", 2002, 608 с.
4. Ясин Е.Г., Кузьминов Я.И., Якобсон Л.И. и др. Российское здравоохранение. Как выйти из кризиса// Коммерсантъ, №75, 27.04.06, с.8.



**Рис. 8.** Статистика смертности по годам.

Коэффициент корреляции здесь равен  $-0,630$  и является существенным для всех уровней значимости, лучших, чем  $0,05$ . Уравнение регрессии  $-0,0481t + 96,621$  дает пересечение оси абсцисс в 2009 году. Естественно, что нулевой смертности в этом году не будет, определенный фоновый уровень преодолеть нельзя, однако этот эффект, вкупе со снижением общего уровня, свидетельствует о существенном влиянии применения аналитических моделей в практике управления стационарным ЛПУ. Аналогичный вывод можно также сделать на основании снижения или стабилизации уровня заболеваемости по части основных групп болезней. Суммируя приведенные выше оценки, можно указать, что для 53,5% видов болезней удалось добиться снижения или стабилизации заболеваемости, несмотря на усиление воздействия неблагоприятных факторов.

Таким образом, применение аналитических моделей позволяет улучшить управляемость стационарных ЛПУ геронтологического профиля, сохранить жизнь и здоровье пожилым людям и обеспечить рост их вклада в общее экономическое развитие страны.

Поступила 19/09-2009

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### ЭКГ-ДИАГНОСТИКА ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Яковенко Е.И.

Городская поликлиника №180 СЗАО, Москва

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является одной из основных реакций сердца на усиление гемодинамической нагрузки (давлением, объемом или тем и другим вместе) как при физической активности, так и при патологических процессах [1,2]. Так, по данным Фрамингемского исследования, гипертрофия ЛЖ встречается у 16-19 % населения и не менее, чем у 60% больных артериальной гипертензией [20,37]. При постоянно повышенной гемодинамической нагрузке активизируются многочисленные биологические процессы, определяющие прогрессирование ГЛЖ: изменение экспрессии различных кардиальных генов, активизация симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, повышение уровня альдостерона, инсулина и глюкозы в плазме крови [1,2,6,8].

Патологическая ГЛЖ на ранних этапах на гистологическом уровне характеризуется увеличением диаметра кардиомиоцитов, числа митохондрий и миофибрилл, а также возрастанием размеров ядер. Хотя объем кардиомиоцитов увеличивается, их клеточная организация сохраняется; на этой стадии возможен регресс гипертрофии. При прогрессировании процесса наступают значительные изменения в клеточной организации миокарда, размеры клеток удваиваются, удлиняются ядра, возрастает объем миофибрилл, а в дальнейшем происходит утрата сократительных элементов миокарда и параллельного расположения саркомеров. Кардиомиоциты некротизируются, и на их месте образуются участки соединительной ткани, развиваются фибротические изменения мышцы сердца [1,2,19]. На этом этапе ГЛЖ уже не может быть подвержена регрессу. На всех стадиях этого процесса гипертрофия миокарда развивается за счет увеличения объема кардиомиоцитов, а не их числа, то есть без гиперплазии [1,2,16].

Изменения в электрофизиологии клеток миокарда лежат в основе возникновения различных видов нарушений ритма сердца — таких, как мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия и тахикардия, а также внезапная смерть [1, 4, 6, 16, 25].

Известно также о развитии ишемии в утолщенном миокарде при отсутствии окклюзирующих заболеваний сосудов сердца. К ее появлению приводят два патофизиологических механизма: миокардиальный и коронарный. Миокардиальный компонент включает гипертрофию сердечной мышцы, приводящую к повышенной ригидности ЛЖ и неполноценному диастолическому расслаблению, а это,

в свою очередь, препятствует кровотоку в интрамуральных артериях, возникают, так называемые, экстравазкулярные силы сжатия коронаров, а также явления диссоциации между увеличенной массой миокарда и плотностью капилляров на единицу его массы. Диффузия кислорода от капилляра к центру утолщенного мышечного волокна удлиняется, нарушается его утилизация и развивается хроническая гипоксия. Коронарный механизм подразумевает изменения в средней части стенки (меди) мелких коронарных артерий в виде ее гипертрофии, что приводит также к нарушению перфузии миокарда. [1,2,6,8,9,16].

Нарушение диастолической функции левого желудочка, ишемия миокарда, нарушения ритма сердца приводят, в конечном итоге, к развитию сердечной недостаточности и фатальным осложнениям. Таким образом, в связи большим прогностическим значением ГЛЖ, важна своевременная ее диагностика и профилактика, так как способствует снижению риска развития ССЗ и смертности от них [4, 6, 7, 8, 16, 22, 34].

На сегодняшний момент функциональная диагностика заболеваний сердца возможна путем различных методов исследования, часть из коих доступна широкому кругу врачей, а другая — только узким специалистам. Самым распространенным и доступным является 12-канальная ЭКГ [3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 21, 22, 23, 24, 25].

Электрофизиологические основы изменений на ЭКГ при увеличении мышечной массы сердца следующие:

1) в период возбуждения создается более высокий потенциал, что сопровождается увеличением вольтажа комплекса QRS выше нормальных пределов;

2) удлиняется интервал времени, необходимый для прохождения волны возбуждения через возросшую толщу миокарда от его внутренних к наружным слоям, что проявляется на ЭКГ замедлением времени желудочковой активации, т. е. удлинением интервала от начала зубца Q до вершины зубца R;

3) происходят изменения в период спада возбуждения, отражающиеся на ЭКГ в виде смещения интервала ST и изменения направленности зубца T — нарушения реполяризации.

Критерии диагностики ГЛЖ по ЭКГ были предложены многими авторами [3,6,8,9,11,13,14,17,21,22,23, 25]. Наибольшее признание в литературе получили следующие.

**1. Основанные на повышении вольтажа комплекса QRS:**

а) в стандартных отведениях (Gubner и Ungerleider),

$$R_1 = 16\text{мм}, R_1 + S_{III} \geq 25\text{мм},$$

б) в однополюсных отведениях от конечностей (Goldberger E.),

$R_{aV1} > 13\text{мм}$  (или  $R_{aVf} > 20\text{мм}$  при вертикальной позиции сердца),

в) в однополюсных грудных отведениях:

$S_{V1} = 24\text{мм}, R_{V5} \geq 33\text{мм}, R_{V6} \geq 26\text{мм}$ , (Wilson F. et al.),

$$S_{V1} + R_{V5} \geq 35\text{мм}, R_{V5}, R_{V6} > 26\text{мм}, (\text{Sokolow, Lyon}).$$

**2. Замедление желудочковой активации более 0,05 мс. в  $v_5, v_6$  (Wilson F. et al.).**

**3. Изменение сегмента ST и зубца T: сдвиг ST-T в отведениях I, II,  $v_{4-6}$  в сторону, противоположную направлению комплекса QRS, уплощение зубца T (Goldberger E.) или повышение коэффициента  $R/T > 10$  в отведениях  $v_5, v_6$  (Sokolowa, Lyon).**

**4. Дополнительные признаки:**

а) левый тип ЭКГ, отклонение угла QRS влево,

б) сдвиг переходной зоны ( $R = S$ ) вправо,

в) уширение комплекса QRS до 0.10-0.11 с.

Наиболее широко в клинической практике применяются критерии, предложенные Sokolow a. Lyon;

1) Сумма  $R_1 + S_{III} > 25\text{мм}$ ,

2) Депрессия сегмента  $ST_{(I)} > 0.5\text{мм}$ ,

3) Зубец T (-, -+) в сочетании с депрессией интервала ST и высоким зубцом  $R_1$ ,

4)  $R_{aV1} > 11\text{мм}$  при горизонтальном положении сердца,

5)  $ST_{aVf}$  или  $ST_{aVl}$  снижен более, чем на 0,5 мм,

6) Сглаженность зубца  $T_{aV1}$  или  $T_{aVf}$  или T (-) в сочетании с депрессией интервала ST и увеличением зубца R,

7) Зубец  $R_{V5}, R_{V6} > 26\text{мм}$ ,

8) Депрессия интервала  $ST_{V5}, ST_{V6} > 0,5\text{мм}$ ,

9) Сглаженность или отрицательность зубца  $T_{V5}, T_{V6}$  в сочетании с депрессией интервала ST и нормальным или малым зубцом S,

10) Интервал j в  $v_5$  или  $v_6 \geq 0.06\text{мс}$ ,

11) Сумма зубцов  $R_{V5} + S_{V1}$  или  $R_{V6} + S_{V1} > 35\text{мм}$ .

Эти признаки признаны классическими. Они были использованы при создании Миннесотского кода, предназначенного для популяционных исследований и стандартизации ЭКГ-диагностики ГЛЖ. Помимо него, применяется также ряд других критериев:

1) Корнельский вольтажный индекс, специфичный по полу:  $R_{aV1} + S_{V3} > 28\text{мм}$  для мужчин,  $> 20\text{мм}$  для женщин.

2) Корнельское произведение:

$[R_{aV1} + S_{V3} + (6\text{мм для женщин})] \times \text{на ширину QRS} > 2440\text{мм} \cdot \text{мс}$ .

3) Критерий E. Frohlich:

— сумма наиболее высокого прекардиального зубца R и наиболее глубокого зубца

$$S \geq 45\text{мм},$$

— отклонение комплекса QRS во фронтальной плоскости влево не менее чем  $30^\circ$ ,

— отклонение оси зубца T  $\geq 180^\circ$  по отношению к оси комплекса QRS.

4) Балльная система Romhit D., Estes E.:

— наличие зубца R или S в стандартных отведениях  $\geq 20\text{мм}$  или

— зубца S в  $v_1, v_2 \geq 30\text{мм}$  или

— зубца R в  $v_5, v_6 \geq 30\text{мм}$  (3 балла),

— вектор сегмента ST противоположен вектору QRS без приема дигиталиса (3 балла),

— вектор сегмента ST противоположен вектору QRS на фоне приема дигиталиса (1балл),

— отклонение электрической оси сердца влево более чем на  $15^\circ$  (2 балла),

— гипертрофия левого предсердия; отрицательная фаза зубца P в  $v_1 \geq 1\text{мм}$  и длительностью более 0.04 с. (3 балла),

— увеличение времени внутреннего отклонения более в  $v_5, v_6 0,05\text{с}$ .

— продолжительность комплекса QRS  $> 0.09\text{с}$ . (1балл),

Возможная ГЛЖ диагностируется при 4 баллах, определенная — при 5 баллах.

5) Критерий Novacode:

— для мужчин индекс миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывается по формуле  $\text{ИММЛЖ} = 36,4 + 0,10 \times R_{V5} + 0,020 \times S_{V1} + 0,028 \times S_{III} + 0,182 \times T_{neg} v_6 - 0,148 \times T_{pos} avf + 1,049 \times \text{QRS duration} / \text{на площадь поверхности тела (ППТ)}$ . Если он превышает  $150\text{г/м}^2$ , то это свидетельствует о наличии ГЛЖ.

— для женщин  $\text{ИММЛЖ} = 22,3 + 0,022 \times R_{aV1} + 0,018 \times (R_{V6} + S_{V2}) - 0,014 \times R_{V2} - 0,069 \times S_{V5} + 0,199 \times T_{neg} avl + 0,746 \times \text{QRS duration} / \text{ППТ}$ ; если он превышает  $120\text{г/м}^2$ , то это свидетельствует о ГЛЖ. Для расчета используется измерение амплитуды в микровольтах, продолжительность QRS — в миллисекундах, а также наибольшие величины зубцов.

Таким образом, перечень ЭКГ-критериев, которые характеризуют синдром ГЛЖ, состоит более чем из 30 признаков, впоследствии разделенных на прямые и косвенные.

Параметры, характеризующие амплитуду QRS-комплекса считаются прямыми, а дислокация сегмента S-T, изменение зубца T, увеличение времени внутри активации желудочков — вторичными. Диагноз ГЛЖ ставится при наличии двух и более прямых показателей, трех и более косвенных, одного прямого и одного косвенного показателя ЭКГ. Выделяют 20 наиболее значимых признаков [3,10,11,12]:

**1. Признаки гипертрофии левого желудочка группы А (прямые):**

- а) отклонение ЭОС влево (от  $0^0$  до  $-90^0$ ),
- б)  $R_1 > 10$  мм,
- в)  $S(Q)_{avr} > 14$  мм,
- г)  $T_{avr} > 0$  при  $S(Q) \geq R_{avr}$ ,
- д)  $R_{v_5}, v_6 > 16$  мм,
- е)  $R_{avL} > 7$  мм,
- ж)  $T_{v_5}, v_6 \leq 1$  мм, при  $R_{v_5}, v_6 > 10$  мм и  $T_{v_1-v_4} > 0$ , при отсутствии коронарной недостаточности,
- з)  $T_{v_1} > T_{v_6}$ , когда  $T_{v_1} > 1.5$  мм.

**2. Признаки гипертрофии левого желудочка группы Б (косвенные):**

- а)  $R_1 + S_{III} > 20$  мм,
- б) снижение сегмента  $ST_{(I)}$  вниз  $> 0.5$  мм при  $R_1 > S_{I'}$ ,
- в)  $T_1 \leq 1$  мм, при снижении  $ST_1 > 0.5$  мм, при  $R_{avL} > 5$  мм,
- г)  $T_{avL} < 1$  мм, при снижении  $ST_{avL} > 0.5$  мм и при  $R_{avL} > 5$  мм,
- д)  $S_{v_1} > 12$  мм,
- е)  $S_{v_1} + R_{v_5} > 28$  мм у лиц старше 30 лет или  $S_{v_1} + R_{v_5}, v_6 > 30$  мм у лиц моложе 30 лет,
- ж)  $Q_{v_4-v_6} \geq 2.5$  мм, при  $Q \leq 0.03$  с,
- з) снижение  $ST_{v_5}, v_6 > 0.5$  мм, при подъеме  $ST_{v_2-v_4}$ ,
- и) отношение  $R/T_{v_5}, v_6 > 10$  мм, при  $T_{v_5}, v_6 > 1$  мм,
- к)  $R_{avf} > 20$  мм,
- л)  $R_{II} > 18$  мм,
- м) время активации левого желудочка в  $v_5, v_6 \geq 0.05$  с.

Результатом комплексной оценки чувствительности и специфичности отдельных критериев и их сочетаний явилась предложенная Gorlin R в 1970 г. система из 4 групп ЭКГ — признаков для диагностики ГЛЖ (чувствительность всех групп около 60%, а специфичность приближается к 90%).

**1. В первую группу включены следующие критерии:**

- а)  $S_{v_1} + R_{v_5}, v_6 \geq 35$  мм. (3 балла);
- б) изменения зубца R (3 балла);
- в) отклонение оси QRS более  $-30^0$  (2 балла);
- г) продолжительность QRS более 0,09 с. (1 балл);
- д) инверсия Т в отведении  $v_6 \geq 1$  мм. (3 балла);
- е) время внутреннего отклонения  $v_5, v_6$  более 0,05 с. (1 балл).

Если набирается в сумме 4 балла, результат положительный.

**2. Учет только "больших" критериев:**

- а)  $S_{v_1} + R_{v_5}, v_6 > 35$  мм.;
- б) изменение зубца R;
- г) время внутреннего отклонения в  $v_5, v_6$  более 0,05 с.;

Результат считается положительным при наличии любого одного признака.

**3. Учет "больших" и "малых" критериев. "Малые" критерии.**

- а) отклонение оси QRS более  $-30^0$ ;
- б) длительность QRS более 0,09 с.;
- в) инверсия Т  $v_6 \geq 1$  мм.

Результат считается положительным при сочетании двух "больших" или "большого" и "малого" признаков

**4. Учет изменений лишь зубца R.**

До настоящего времени отсутствуют стандартные, общепринятые электрокардиографические критерии ГЛЖ. Так, например, для широко распространенных критериев чувствительность колеблется в пределах 21-58%, а специфичность — 90-100%; они неоднократно оценивались в сравнении с данными аутопсии и ЭхоКГ. Иные результаты были получены по специфичности ЭКГ-критериев в недавно завершившемся исследовании LIFE [26, 27]. При сравнении ЭКГ-признаков ГЛЖ и данных ЭхоКГ специфичность первых была значительно ниже 95-100%. Это может иметь важное практическое значение при диагностике ГЛЖ. При ЭКГ-исследовании гипердиагностика ГЛЖ может достигать одной трети всех случаев [5, 6, 8, 15, 16, 26, 27].

Большинство из перечисленных ЭКГ-критериев позволяет диагностировать уже сформировавшуюся ГЛЖ, а определение ее ранних стадий представляет значительные трудности.

Вследствие нарастающего фиброза миокарда развивается передний левый гемиблок или полная блокада ЛНПГ — наиболее частая причина отклонения электрической оси влево при ГЛЖ. По данным Kafka H. et al. ГЛЖ при ПБЛНПГ определяется:

- 1)  $R_{avL} > 1,1$  mV
- 2) Ось QRS  $> 40^0$ .
- 3)  $S_{v_3} > 2,5$  mV.

При блокаде ПНПГ для диагноза ГЛЖ учитываются только отведения от конечностей.

В литературе имеется много работ, посвященных сопоставлению информативности, специфичности и чувствительности ЭКГ-критериев ГЛЖ. По данным иностранных источников, подтверждена относительно более высокая информативность Корнельского произведения и произведения амплитудной суммы комплекса QRS в 12 отведениях или площадь QRS (time-voltage — критерий), чувствительность которых составила соответственно 37-68% и 45-76%, а также обнаружена корреляция между массой ЛЖ и индексом Sokolow- Lyon и балльной системой Romhilt — Estes [8, 9, 22, 35].

При оценке взаимосвязи ЭКГ критериев ГЛЖ с толщиной и массой ЛЖ, измеренной с помощью М-режима ЭхоКГ, были сделаны следующие выводы:

1) ЭКГ критериями с наивысшей диагностической значимостью (чувствительность + специфичность  $> 70\%$ ) являются индекс Sokolow- Lyon и балльная система Romhilt — Estes.;

2) В целом, критерии, основанные на измерении вольтажа, более тесно связаны с толщиной стенки, чем с массой ЛЖ;

3) Чувствительность ЭКГ критериев снижается при развитии дилатации полостей сердца;

4) Изменение зубца Р у больных с артериальной гипертензией более тесно связано с массой и толщиной стенки ЛЖ, чем с размером полости левого предсердия;

5) Высокий вольтаж комплекса QRS определяется толщиной стенки желудочка и радиусом его полости. Если произведение этих двух величин приближается к 300 мм, то индекс Sokolow- Lyon всегда  $\geq 35$  мм. Этим можно объяснить тот факт, что значительная дилатация ЛЖ при тонкой его стенке и небольшой радиус полости при толстой стенке создают высокий вольтаж QRS [9].

Ограничение диагностических возможностей ЭКГ при ГЛЖ связано с целым рядом объективных причин.

До сих пор не решена проблема определения массы сердца, при превышении которой можно говорить о ГЛЖ, и должна ли она меняться в зависимости от возраста, пола, конституции, рода деятельности (спортсмены), расы и других параметров. Нет единого мнения насчет наиболее точных методик измерения веса сердца и толщины его стенок при аутопсии в зависимости от техники рассечения и изменений параметров из-за потери мышечного тонуса.

В проведенных исследованиях было показано, что ценность амплитудных критериев в зависимости от возраста меняется. Так, у молодых людей индекс Sokolow- Lyon может превышать 35 мм без ГЛЖ, а у пожилых наблюдается обратная картина. Из этого следует, что у людей зрелого возраста на первый план должны выходить изменения реполяризации в диагностике ГЛЖ [33]. Особенности конституции, пола и расы также влияют на вольтаж QRS; так, у мужчин, астеников и представителей негроидной расы амплитуда зубцов желудочкового комплекса больше, чем у женщин, тучных людей и европейцев [9, 18, 23, 28, 29, 30]. У пациентов с избыточной массой тела снижение вольтажа комплекса QRS может быть объяснено, с одной стороны, увеличением подкожного и эпикардального жировых слоев, а, с другой стороны, ротацией сердца в связи с изменением позиции диафрагмы [19, 20]. Так было показано, что информативность ЭКГ-диагностики ГЛЖ можно увеличить, если использовать в группах мужчин и женщин разные вольтажные показатели, при этом у мужчин наиболее информативны грудные отведения ( $Sv_3$ - $Sv_4$ ), а у женщин — отведения от конечностей ( $R_I$ ,  $S_{III}$ ,  $RavI$ ).

### Литература

1. Лилли Л. Патопфизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы. Москва Бином., 2003г.
2. Сперелакис Н. Физиология и патопфизиология сердца. Том 1,2 Москва. Медицина. 1988г.
1. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. Москва. Медицинское информационное агенство. 2004.

Использование суммарных показателей  $RavI + Sv_3 > 2.3$  мВ (для мужчин) и  $R_I + S_{III} > 1.5$  мВ (для женщин) позволяет увеличить их чувствительность при неизменной специфичности. У пациентов с избыточной массой тела показатель Sokolow- Lyon неинформативен, а в Корнельском индексе наиболее значимым показателем в группе мужчин с ожирением является амплитуда зубца  $Sv_3$ , а в группе женщин — амплитуда зубца  $RavI$  [18].

Нет единодушного мнения по поводу изменения амплитуды QRS при увеличении объема крови в левом желудочке — описаны как прямая, так и обратная зависимость. В исследовании Willens J.L. et al. показано, что вольтаж ЭКГ может меняться каждый день. Это еще один несомненный фактор, объясняющий изменчивость чувствительности и специфичности амплитудных критериев в диагностике увеличения левого желудочка [9,15]. Изменения конечной части желудочкового комплекса также являются малоспецифичными и могут наблюдаться при различных патологических состояниях [13,14,33].

Важным является то, что ЭКГ регистрируется не самим лечащим доктором, а средним медперсоналом в кабинете функциональной диагностики с последующей расшифровкой врачом, который часто не видит пациента и не может учитывать его особенностей (возраст, вес, рост, пол) и, как результат, неправомерно даёт заключение о ГЛЖ., не имея на то достаточных оснований.

Следует подчеркнуть, что у ЭКГ-критериев доказана значительная предсказательная ценность. Так увеличение индекса Sokolow- Lyon на 1 мм повышает риск возникновения сердечно-сосудистых событий, смертности и инсультов для женщин на 1.6-3.9%, а для мужчин — на 1.4-3.0%. При сочетании ЭКГ-критериев с факторами риска (повышение индекса массы тела, курение, высокий уровень систолического АД) риск смерти еще больше возрастает у лиц обоих полов. У женщин повышение индекса Sokolow- Lyon ассоциируется с тенденцией к внезапной смерти вне зависимости от других параметров и факторов риска [29].

Из вышесказанного следует, что оценить наличие, отсутствие, а также усугубление или регрессирование ГЛЖ по ЭКГ практически невозможно. И, в большинстве случаев, мы имеем неоправданно частые положительные заключения о столь важном состоянии миокарда по самому распространенному методу диагностики в кардиологии.

3. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Хроническая сердечная недостаточность. Москва. Реафарм. 2001.
4. Харви Фейгенбаум. Эхокардиография. Москва. Видар. 1999.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.В. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 1. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка.

- ка и ее распространенность // Кардиология, 2003; №10; стр. 99-104.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.В. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть 2. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка // Кардиология. 2003; №11; стр. 98-101.
7. Комарова О.А., Гудкова Н.Б., Котова Л.А.. Диагностическое исследование по гипертрофии левого желудочка (обзор зарубежной литературы за 1962-2003 гг.) // Тер. архив. 2005; №4; стр. 27-30.
8. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г. и др. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз // Вестник РУДН, серия медицина 2002; № 4; стр. 106-124.
9. Калашникова И.П. Роль автоматизированной ЭКГ в диагностике синдрома гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС. Автореферат диссерт. 1996г.
10. Поветкин С.В. Диагностическая ценность различных электрокардиографических критериев гипертрофии левого желудочка. // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетия XX-XXI вв. 1999; стр. 41-42.
11. Лапина Е.Я. Анализ эхокардиографических и электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка у больных с длительно существующей артериальной гипертензией // Актуальные вопросы клинической медицины. 1999; стр. 42-43.
12. Шипилова Т.А. Частота сердечных сокращений и дисперсия интервала QT с учетом геометрии левого желудочка в популяционном исследовании у мужчин и женщин 35-59 лет // Кардиология. 2005; том 45; № 11; стр. 55-59.
13. Гургенян С.В. и др. О характере изменений реполяризационного комплекса ЭКГ у больных артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка // Терапевтический архив. 1992; том 62; №4; стр. 19-22.
14. Яновский Г.В., Корешков С.Л. и др. Электрокардиографические показатели в оценке гипертрофии левого желудочка // Врачебное дело. 1990; № 8; стр. 19-22.
15. Мартынов А.И., Остроумова О.Д. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии: клиническое значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов // Клиническая медицина. 2000; том 78; №10; стр. 10-17.
16. Салтыкова М.М., Муромцева Г.А. и др. Влияние пола на информативность различных электрокардиографических критериев гипертрофии левого желудочка у больных с избыточной массой тела // Кардиология. 2008; № 5; стр. 23-26.
17. Салтыкова М.М., Г.В. Рябыкина и др. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // Терапевтический архив. 2006; № 12; стр. 40-45.
18. Габрусенко С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы // Consilium medicum. 2004; том 6; № 5; стр. 350-355.
19. Беленков Ю.Н., Овчинников А.Г. и др. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как систолическую? // Журнал сердечная недостаточность. 2004; том 5; №4; стр. 116-121.
20. Oikarinen L, Karvonen M et al. Electrocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy with time-voltage QRS and QRST-wave areas // J. Hum Hypertens. 2004 Jan; 18(1): 33-40.
21. Wong KY, Lim PO, Wong SY et al. Does a prolonged QT peak identify left ventricular hypertrophy in hypertension? // Int J. Cardiol. 2003 Jun; 89(2-3): 179-86.
22. Gasperin CA, Germiniani H et al. An analysis of electrocardiographic criteria for determining left ventricular hypertrophy // Arq. Bras. Cardiol. 2002 Jan.; 78 (1): 59-82.
23. Aktoc M, Erdogan O, Altun A. Electrocardiographic prediction of left ventricular geometric patterns in patients with essential hypertension // Int J. Cardiol. 2007 Sep 3; 120(3): 344-50.
24. Bacharova L. Electrical and Structural Remodeling in Left Ventricular Hypertrophy-A Substrate for a Decrease in QRS Voltage? // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2007 Jul.; 12(3): 260-73.
25. Palmieri V, Okin PM, de Simone G et al. Electrocardiographic characteristics and metabolic risk factors associated with inappropriately high left ventricular mass in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study // J Hypertens. 2007 May; 25(5): 1079-85.
26. Nieminen MS, Dahlof B, Devereux RB. Electrocardiographic characteristics and metabolic risk factors associated with inappropriately high left ventricular mass in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study // J Hypertens. 2007 May; 25(5): 1079-85.
27. Ochi H, Noda A, Miyata S, Skegawa M et al. Sex differences in the relationships between electrocardiographic abnormalities and the extent of left ventricular hypertrophy by echocardiography // Ann Noninvasive Electrocardiol. 2006 Jul; 11(3) 222-9.
28. Antikainen RL, Grodzicki T, Palmer AJ et al. Left ventricular hypertrophy determined by Sokolow-Lyon criteria: a different predictor in women than in men? // J. Hum Hypertens. 2006 Jun; 20(6): 451-9.
29. Sosnowski M, Korzeniowska B, Tendera M. Left ventricular mass and hypertrophy assessment by means of the QRS complex voltage-independent measurements // Int J Cardiol. 2006 Jan 26; 106(3): 382-9.
30. Ogah OS, Adebisi AA, Oladapo OO et al. Association between electrocardiographic left ventricular hypertrophy with strain pattern and left ventricular structure and function // Cardiology. 2006; 106 (1): 14-21.
31. Salles G, Leocadio S, Bloch K, Nogueira AR et al. Combined QT interval and voltage criteria improve left ventricular hypertrophy detection in resistant hypertension // Hypertension. 2005 Nov; 46(5): 1207-12.
32. Saba MM, Arain SA, Lavie CJ et al. Relation between left ventricular geometry and transmural dispersion of repolarization. // Am J Cardiol. 2005 Oct. 1; 96(7): 952-5.
33. Hsieh BP, Pham MX, Froelicher VF. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy // Am Heart J. 2005 Jul; 150(1): 161-7.
34. Budhwani N, Patel S, Dwyer EM. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: the effect of left ventricular wall thickness, size and mass on the specific criteria for left ventricular hypertrophy // Jr. Am Heart J. 2005 Apr; 149(4): 709-14.
35. Lazzeri C, Barletta G, Badia T et al. Multiparametric electrocardiographic evaluation of left ventricular hypertrophy in idiopathic and hypertensive cardiomyopathy // Ital Heart J. 2005 Apr; 6(4): 304-10.
36. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study // Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.

Поступила 03/04-2009

## АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Молчанов С.Н. \*, Гаева Д.Б.

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Проблемы взаимосвязи тревожно-депрессивных нарушений и хронической сердечной недостаточности (ХСН) вызывают большой интерес у исследователей. Причиной этому, вероятно, служит всё возрастающая заболеваемость этими расстройствами, а также высокая социальная значимость.

По существующим оценкам, распространенность ХСН в развитых странах составляет около 2% и постоянно растёт. В США число больных, выписанных из клиники с диагнозом ХСН, за последние 20 лет возросло в 1,5 раза [34]. В настоящее время около 5 млн пациентов в этой стране страдают ХСН (примерно 2% от 270 млн населения) [49].

В 2003 году в Европе декомпенсация ХСН стала причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурировала в диагнозе 92% больных, госпитализированных в такие стационары [25]. Ю.Н. Беленков и соавторы в статье “Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса”, приводят сравнительную характеристику результатов исследований распространённости ХСН в Европе и в России [6]. При этом распространённость ХСН в России составила 9,7%, по данным И.В. Фомина, и 5,6 % по результатам исследования “Эпоха-О-ХСН”, что превышает данные заболеваемости в Европе — 1,5% в исследовании MONIKA и 4% в Роттердамском исследовании. Таким образом, в Европе при населении 900 млн. человек распространённость ХСН составляет примерно 18 млн. В России в 2002 году насчитывалось 8,1 млн. человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 миллиона имели на 2003 год 3-4 ФК заболевания [2]. При этом заболеваемость ХСН резко повышается с увеличением возраста больных. Наиболее показательное подтверждение этому дается во Фремингемском исследовании [35]: распространённость ХСН в течение 30 лет жизни растёт с 1% в популяции 50-59-летних до 10% в группе 80-89-летних жителей [7]. По материалам исследования “ЭПОХА-О-ХСН” у 4/5 всех больных ХСН в России это заболевание ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ) и у 2/3 больных — с ишемической болезнью сердца (ИБС); кроме того, значительная часть больных (55%) ХСН имеет нормальную или почти нормальную фракцию выброса — ФВ ЛЖ >55%. Частота встречаемости больных с сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией (СН-ССФ) зависит от тяжести обсле-

дуемой популяции и критериев оценки систолической функции. Среди декомпенсированных стационарных больных с ХСН доля СН-ССФ очень незначительна и не превышает 20% [4]. Среди больных с диагнозом ХСН в стационарной и поликлинической практике доля СН-ССФ может достигать 30-50% [36]. В обсервационных популяционных исследованиях, например в Российском исследовании “ЭПОХА-О-ХСН” среди больных с сердечной недостаточностью, верифицированной по Фремингемским критериям, уже 56,8% пациентов имели ФВ ЛЖ >50%, а 85,6% — >40% [11]. Близкие к этим данные (84,1%) были получены в другом Российском популяционном исследовании — IMPROVEMENT [70]. В гериатрической практике СН — ССФ ЛЖ чаще встречается среди женщин и у больных артериальной гипертонией без достоверных указаний на инфаркт миокарда в анамнезе [12].

По результатам исследования MONIKA, распространённость бессимптомной дисфункции левого желудочка превышает таковую манифестных форм ХСН [28].

Существуют различия в терминах “диастолическая дисфункция” и “диастолическая сердечная недостаточность”. Наличие диастолической дисфункции еще не свидетельствует о наличии сердечной недостаточности [5].

Согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов [37], для диагностики первичной (изолированной) диастолической сердечной недостаточности требуются три критерия:

1. клинические признаки ХСН;
2. нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда (ФВ ЛЖ >45%);
3. данные о нарушенном расслаблении или заполнении ЛЖ, признаки повышенной жесткости камеры ЛЖ.

Выделяют следующие типы нарушения диастолической функции ЛЖ [1]:

- гипертрофический
- псевдонормальный
- рестриктивный.

Первый вариант диастолической дисфункции соответствует начальному нарушению диастолического наполнения, характеризуется удлинением изоволюметрического расслабления левого желудочка.

Таблица 1

## Стадии диастолической дисфункции (по данным ЭхоКГ)

|              | Норма         |          |         | Замедленная релаксация | Псевдонормализация | Рестрикция |
|--------------|---------------|----------|---------|------------------------|--------------------|------------|
|              | Молодые       | Взрослые | Пожилые |                        |                    |            |
| Стадия       | -             | -        | -       | I                      | II                 | III        |
| Е/А          | >1 (часто >2) | >1       | <1      | <1                     | 1–2                | >2         |
| DT, мсек     | <220          | <220     | >220    | >220                   | 150–200            | <150       |
| ВИВР, мсек   | 70–100        | 70–100   | 70–100  | >100                   | 70–100             | <70        |
| S/D          | <1            | >1       | >1      | >1                     | <1                 | <1         |
| Ar, см/сек   | <35           | <35      | <35     | <35                    | >35                | >25        |
| VP, см/сек   | >55           | >55      | <55     | <55                    | <45                | <45        |
| Em, см / сек | >10           | >8       | <8      | <8                     | <8                 | <8         |

**Обозначения:** ВИВР – время изоволюметрического расслабления ЛЖ; Em – подъем основания ЛЖ во время раннего наполнения ЛЖ; Ar – максимальная скорость диастолического ретроградного кровотока в легочных венах; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; Е/А – соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий; S/D – соотношение максимальных скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах; VP – скорость распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ.

При этом наблюдается уменьшение объема крови, поступающей в желудочек в фазу раннего наполнения, и увеличение вклада предсердий. Диастолическое давление в левом желудочке при этом может оставаться на нормальном уровне [16]. Дальнейшее прогрессирование нарушения релаксации миокарда приводит к псевдонормализации трансмитрального кровотока. На этой стадии развития диастолической дисфункции желудочек без компенсаторного повышения внутрипредсердного давления не в состоянии вместить необходимый объем крови. Повышение внутрипредсердного давления восстанавливает ранний трансмитральный градиент давлений. Наиболее тяжелой моделью диастолической дисфункции является рестриктивный тип нарушений, который характеризуется укорочением изоволюметрического расслабления, быстрым падением скорости раннего диастолического наполнения, почти полному прекращению кровотока во время систолы предсердий [12].

Таким образом, при диастолической дисфункции происходят изменения, которые приводят к гемодинамической перегрузке левого предсердия, его дилатации, к появлению суправентрикулярных нарушений ритма – экстрасистолии, пароксизмальной мерцательной аритмии, развитию легочной гипертензии. Интересен тот факт, что каждому функциональному классу ХСН присущи свои типичные особенности спектра ТМДП (трансмитрального диастолического потока). Так, для больных I функциональным классом ХСН характерны замедление скоростных показателей пика Е и ускорение показателей пика А – то есть “гипертрофический” тип спектра ТМДП. Для больных III–IV функциональными классами ХСН характерны изменения рестриктивного типа. У больных II функциональным классом ХСН спектр ТМДП занимает промежуточное положение, т. е. происходит “псевдонормализация” спектра [7, 16]. Рестриктивный тип ТМДП является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности и вынужденной транс-

плантации сердца [2].

Рабочей группой Европейского общества кардиологов предлагаются следующие ультразвуковые диагностические нормативы определения диастолической дисфункции [3, 4]:

1. увеличение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ: ВИВР <30 л >92 ms, ВИВР 30–50 л >100 ms, ВИВР >50 л >105 ms;

2. замедление заполнения ЛЖ в раннюю диастолу: Е / А <50 л <1,0 и DT <50 л >220 ms; Е / А >50 л <0,5 и DT >50 л >280 ms и / или S / D <50 л >1,5; S / D >50 л >2,5;

3. уменьшение диастолической растяжимости (податливости) камеры ЛЖ PV – A > 35 cm. s–1 и / или PV–At > МК – At + 30 ms, где МК–At – длительность предсердной А–волны ТМДП.

Диастолическая дисфункция может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (фракция выброса – ФВ, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены [26].

Плохая сократимость и низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не всегда определяют тяжесть декомпенсации, толерантность к нагрузкам и даже прогноз больных ХСН. Более того, имеются доказательства, что показатели диастолической дисфункции в большей степени, чем сократимость миокарда, коррелируют с клиническими и инструментальными маркерами декомпенсации и даже с качеством жизни больных ХСН. Так, в исследовании, проведенном в Отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, было показано, что уровень качества жизни, измеренный у 92 больных ХСН, практически не связан с сократительной способностью сердца и ФВЛЖ ( $r=0,03$ ;  $p>0,1$ ), но имеет достоверную (хотя и слабую) связь с диастолическим индексом  $V_e/V_a$  ( $r=0,26$ ;  $p=0,05$ ) [1]. В работе P. Spirito [68] было показано, что параметры спектра ТМДП тесно коррелиру-

ют с тяжестью ХСН. По мнению R. Devereux, по динамике лишь одного параметра  $V_e/V_a$ , можно судить о диастолической функции ЛЖ в целом [29]. В исследовании F. Aguirre et al. было выявлено, что при ХСН при отсутствии систолической дисфункции именно нарушения диастолы определяют тяжесть застойных явлений и качество жизни больных ХСН [18].

Нельзя не отметить, что прогноз у больных с ХСН по-прежнему остается одним из самых плохих. По данным Фремингемского исследования, средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается недопустимо высокой и составляет 65% для мужчин и 47% для женщин [3]. Среди больных с тяжелыми стадиями ХСН смертность ещё выше и колеблется в пределах 35-50% для одного года. Примерно половина больных умирает в течение первых четырёх лет с момента постановки диагноза, а в тяжелых случаях столько же пациентов умирает в течение первого года [2]. По результатам другого исследования однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН в России достигает 26-29%, то есть за один год умирает от 880 до 986 тысяч больных ХСН [4]. Наличие ХСН ассоциируется с четырёхкратным возрастанием летальности по сравнению с сопоставимой по возрасту популяционной группой [25]. Особенностью диастолической сердечной недостаточности является относительно лучший прогноз, чем у больных с систолической ХСН: уровень годичной летальности составляет 5-12% [29] и 15-30% соответственно [28]. При этом смертность больных с систолической ХСН постоянно снижается, а у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью остается на одном уровне [26,27]. Причиной этого, по-видимому, служит отсутствие эффективных средств лечения диастолической ХСН. Основываясь на этих данных, можно предположить, что большую часть пациентов, страдающих ХСН в новом столетии, будут составлять пациенты с ХСН-ССФ. Так, по данным McDermott, в период с 1987 по 1993 г. число пациентов с ХСН, развившейся на фоне диастолической дисфункции, увеличилось с 36 до 44%, т. е. прирост составляет 1,0-1,5% ежегодно [50]. Кроме того, распространенность ХСН возрастет за счет увеличения продолжительности жизни [62].

С другой стороны, анализ распространенности аффективных расстройств выглядит удручающе. Достоверно установлено, что заболеваемость депрессиями на сегодняшний день приближается к 3%, а риск заболеть депрессией в течение всей жизни составляет 20% [14]. В проведенном под эгидой ВОЗ исследовании было установлено, что депрессии к 2020 году предстоит занять второе место среди причин инвалидности после ишемической болезни сердца [13]. В 1994 году в эпидемиологическом исследовании National Comorbidity Survey, изучавшем рас-

пространенность и факторы риска “большой” депрессии и “большой” коморбидной депрессии, было показано, что приблизительно 17% американцев испытывали в течение жизни “тяжелую” депрессию, а около 10% населения США — в течение последних 12 месяцев [39]. Частота выявления депрессий так же, как и ХСН, увеличивается с возрастом. Вероятность наличия депрессии возрастает на 20% каждые 10 лет и составляет 54% в популяции пациентов 61-70 лет и 61,7% случаев в популяции пациентов старше 70 лет [14].

Распространенность психических расстройств в общемедицинской практике намного превышает частоту этих расстройств в популяции [13].

Согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС по выявлению депрессий среди пациентов общемедицинской сети, проведенного в 2002-2003 годах в 35 городах России, депрессивные расстройства имеются в среднем у 45,9% обследованных пациентов. Эти состояния имели место более чем у половины больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и составили 52% при артериальной гипертензии и 57% при ишемической болезни сердца. По другим данным, самый высокий показатель депрессивных расстройств среди амбулаторных больных отмечается при ХСН-61% [14]. Схожая частота депрессий выявлена и у американских амбулаторных пациентов с ХСН: 64% у женщин и 44% у мужчин [32]. У пациентов старше 60 лет, госпитализированных в стационар по поводу ХСН, Koenig et al. обнаружили тревожно-депрессивные расстройства в 36,5% случаев. При этом у 17% пожилых пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, выявляется большое депрессивное расстройство [41]. По другим данным, среди амбулаторных пациентов с ХСН распространенность депрессии колеблется от 24 до 40%. При этом у 19% больных с выраженной ХСН обнаруживается большое депрессивное расстройство и у 9% — менее выраженное депрессивное расстройство [41].

Необходимо отметить, что частота выявления депрессии у больных ХСН во многом определяется методом ее выявления, в частности выбором опросника. Основные из них, доказавшие валидность, следующие:

- гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS) [23,66];
- шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [22];
- шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale CES-D) [41];
- National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule (DIS) [64];
- госпитальная шкала тревоги и депрессии (the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [79];

- шкала Цунга для самооценки депрессии [7];
- шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) [33];
- шкала Монтомгери и Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [53].

Важность проблемы депрессивных расстройств у больных ХСН подчеркивают данные M.Sullivan et al., которые показали, что затраты на пациентов с ХСН и депрессией на 26-29% выше, чем на пациентов без сопутствующей депрессии [69].

Депрессия рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Негативное влияние депрессии на риск смерти от ССЗ не ограничивается больными с диагностированными заболеваниями сердца. В проведенном B.Penninx [59] долгосрочном клиническом исследовании отмечено, что наличие депрессии увеличивает относительный риск смерти от ССЗ у больных, независимо от наличия заболеваний сердца, а на фоне тяжелой депрессии риск смерти от ССЗ достоверно повышается у обеих категорий пациентов и составляет для легкой и умеренной депрессии 1,6 для больных, страдающих ССЗ, и 1,5 для больных без ССЗ, а при тяжелой депрессии — 3,0 и 3,9 соответственно. Полученные результаты подтверждают данные многочисленных исследований различных категорий лиц, в том числе исходно не страдавших ССЗ [19], а также больных артериальной гипертензией [17], нестабильной стенокардией или перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [31], и свидетельствуют, что депрессию следует рассматривать как независимый фактор риска смерти от ССЗ. Таким образом, пациенты с депрессивными нарушениями находятся в группе высокого риска развития ССЗ (АГ, ИБС, ХСН и др.) и, наоборот, у больных с сердечно-сосудистой патологией более высок риск развития расстройств аффективного спектра [65].

Пациенты с ХСН и депрессией госпитализируются и умирают в 2 раза чаще, чем пациенты без депрессии. Негативное влияние депрессии на выживаемость и частоту госпитализаций сохраняется даже после поправки на такой традиционный фактор риска, как возраст, а также на функциональный класс ХСН, фракцию выброса [39]. Полученные результаты подтвердились в другом проспективном исследовании. В нем наблюдалось 142 пациента с выраженной ХСН. Относительный риск комбинированной конечной точки (смерть или трансплантация сердца) у больных с депрессией после коррекции по демографическим и клиническим параметрам составил 2,41 (95% ДИ 1,24-4,68). Кроме того, пациенты с депрессией посещали клинику в течение 1 года наблюдения и их чаще госпитализировали [69].

Результаты исследования Clary G.L. et al., наблюдавших 674 больных с ХСН (ФВ < 35%) в течение

года, подтвердили существование достоверной связи между депрессией и высокой смертностью от декомпенсации ХСН. Было показано, что у больных ХСН и депрессией при неэффективной терапии антидепрессантами показатели смертности были значимо выше, чем у этой же категории больных при эффективном лечении психотропными средствами [24].

Ряд авторов указывает на влияние депрессии не только на смертность, но и пропорциональное ухудшение социального функционирования и качества жизни (SF — 36) в зависимости от ее выраженности [71]. В исследовании, проведенном T.A. Murgberg et al. [54], наблюдалось 119 стабильных амбулаторных больных с клинически выраженной ХСН с сопутствующей депрессией и без аффективных расстройств. Было выявлено повышение смертности в 1,05 раза при увеличении показателей на 1 балл по шкале самооценки депрессии Зунга. У больных с выраженной депрессией риск смерти в течение 6 лет был в 2,5 раза выше, чем у больных без депрессии, даже после коррекции по таким факторам, как пол, возраст. Важно отметить, что наличие ХСН у пожилых пациентов повышает риск суицида по сравнению со здоровыми пациентами того же возраста (ОР — 1,73; 95% ДИ — 1,33-2,24). Риск суицида особенно высок при сочетании ХСН с другими заболеваниями, в том числе и депрессией (ОР — 6,44; 95% ДИ — 5,45-7,61) [40].

Таким образом, депрессивное расстройство является независимым фактором риска, повышающим смертность и частоту госпитализаций при ХСН.

Высокая степень коморбидности ССЗ и аффективных расстройств послужила причиной проведения ряда исследований, в ходе которых выявлено прямое патофизиологическое действие тревожно-депрессивных нарушений, приводящее к развитию опасных для жизни клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [9,10,20,25,56]. Присутствует также непрямой эффект, обусловленный изменением поведения, нарушением комплаентности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

На сегодняшний день выявлено несколько патофизиологических механизмов, объясняющих связь между тревожно-депрессивными расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также их осложнениями. Установлено, что при аффективных расстройствах отмечается повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) [60], гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТС) [38], серотонинэргической [15], симпатoadrenalовой систем (САС), а также нарушения в иммунном статусе организма [45]. Во многих исследованиях выявлено, что изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных с аффективными расстройствами сопровождается повышенным выбросом аденокортикотропного гор-

мона, который стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизола) из коры и катехоламинов из мозгового слоя надпочечников [30]. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку ГНС регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, нарушается [73]. Избыточная активация ГНС приводит к уменьшению активности мозгового нейротрофического фактора и синтеза гормона роста с последующим развитием дислипидемии (повышение уровня липопротеинов низкой плотности и снижение уровня липопротеинов высокой плотности) [67]. Гиперсекреция катехоламинов приводит к увеличению ЧСС, АД, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Избыточная продукция корой надпочечников альдостерона, играющего важную патофизиологическую роль в патогенезе АГ и ХСН, является характерной особенностью депрессии, поскольку у пациентов с депрессией даже без сердечно-сосудистой патологии значительно повышен уровень этого минералкортикоида. Повышенная выработка норадреналина у больных депрессией подтверждена повышенным уровнем норадреналина и его метаболитов в плазме и моче. Повышенная активность САС предрасполагает к возникновению аритмий и внезапной смерти [55].

Согласно исследованиям Lown B. [43], к возникновению аритмий приводят три типа состояний:

- электрическая нестабильность миокарда (главным образом при ИБС);
- острый стресс, связанный с психической нагрузкой;
- длительно существующее депрессивное расстройство.

Патологическим субстратом аритмии при тревожно-депрессивных расстройствах является отмеченная выше избыточная продукция надпочечниками кортизола, обладающего выраженным аритмогенным действием [60]. Кроме того, повышенная активность САС при тревожно-депрессивных расстройствах предрасполагает к возникновению аритмий и внезапной смерти [51]. Так, в проведенном в Финляндии популяционном исследовании обнаружено, что депрессия достоверно повышает риск внезапной смерти у пожилых пациентов (ОР – 2,74; 95% ДИ – 1,37-5,50) даже после коррекции с учетом таких значимых факторов риска, как пол, наличие в анамнезе ИМ и сахарного диабета (СД) [44]. Другим следствием нейрогормональных изменений у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами выявляется значимое увеличение дисперсии интервала QT – маркера электрической нестабильности миокарда [75].

Общеизвестно влияние тревожно-депрессивных расстройств на свертывающую систему крови. Установлено, что у больных депрессией, независимо

от наличия ССЗ, отмечаются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, включая повышенную реактивность тромбоцитов и усиленную выработку тромбоцитарного фактора IV и  $\beta$ -тромбоглобулина. Кроме того, для больных депрессией характерны гиперчувствительность 5-НТ серотониновых и катехоламиновых рецепторов, а также повышенное содержание фибриногена, внутриклеточного свободного кальция и фактора VII. Все эти особенности предрасполагают к повышенной вазоконстрикции, а также способствуют более активной агрегации тромбоцитов и тромбообразованию [15].

Учитывая наличие общих патофизиологических механизмов, в некоторых работах исследовалось влияние антидепрессантов у больных с депрессией на активность тромбоцитов.

Musselman D. L. et al [56] отметили, что на фоне 6-недельной терапии пароксетином у 15 больных с наличием депрессии (подтвержденной шкалой депрессии Гамильтона – HDRS) была достигнута более выраженная нормализация функциональной активности тромбоцитов по сравнению с 12 пациентами из контрольной группы. Уровень депрессии при этом регрессировал более чем на 50%.

Роль иммунных факторов в патогенезе как хронической сердечной недостаточности, так и депрессивных расстройств, активно исследуется. В 1990-х г. впервые в работах Levine et al [42] было установлено, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью повышается уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке, а также имеется прямая зависимость между высоким уровнем ФНО- $\alpha$  сыворотки и тяжестью сердечной недостаточности. Было установлено, что тяжелая сердечная недостаточность сопровождается повышением уровня многих цитокинов в сыворотке крови [72, 61].

Orus J. et al [58] определяли прогностическое значение повышенных уровней цитокинов крови у 87 больных с дисфункцией ЛЖ (ФВ – 24%) III-IV ФК ХСН. Было выявлено, что нарастание значений некоторых из них можно рассматривать как предикторы скорой декомпенсации: сывороточный ИЛ-6 ( $p=0,00001$ ), растворимые ФНО-рецепторы-I ( $p=0,001$ ), предсердный натрийуретический пептид ( $p=0,002$ ), растворимые ФНО-рецепторы-II ( $p=0,004$ ), ангиотензин 2 ( $p=0,006$ ), сывороточный ИЛ-1 ( $p=0,01$ ) и активность плазменного ренина ( $p=0,02$ ) наравне с функциональным классом ХСН по NYHA.

Роль иммунных факторов в патогенезе аффективных расстройств также вызывает все меньше сомнений. Проводилось изучение концентрации цитокинов в отдельных диапазонах депрессивных расстройств. При этом было отмечено статистически значимое ( $p<0,05$ ) повышение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-2 при расстройствах тревожного и ИЛ-2 при

расстройствах тоскливого диапазона депрессий по сравнению с нормой и с расстройствами апатического диапазона [47].

Доказательством возможной роли цитокинов в генезе депрессивных расстройств служат данные, указывающие на возникновение аффективных расстройств после назначения лекарственных препаратов, являющихся цитокинами [63,52]. С другой стороны, в некоторых исследованиях *in vitro* отмечается способность антидепрессантов приводить к снижению уровня циркулирующих цитокинов [46].

Кроме того, воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему имеет не прямые эффекты. Это влияние реализуется через изменение поведения больных, страдающих депрессией. Пациенты, страдающие аффективными расстройствами, склонны к злоупотреблению алкоголем, редко участвуют в мероприятиях по реабилитации и вторичной профилактике, часто являются курильщиками. Депрессия может сочетаться с повышенным аппетитом, что, сочетаясь со сниженной физической активностью, приводит к неконтролируемому увеличению массы тела [8]. Пациентов, страдающих депрессией, отличает низкая комплаентность, что создает дополнительные сложности для адекватной терапии. Кроме того, депрессивное расстройство очень часто сопровождается идеями бессмысленности существования и суицидальными мыслями, которые могут проявляться как активными попытками самоубийства, так и пассивным сопротивлением лечебным мероприятиям

(например, нерегулярным приемом или полным отказом от приема лекарств) [15].

Из приведенных данных очевидна широкая распространенность как ХСН, так и аффективных расстройств, а также высокая степень их коморбидности. Прогнозы на будущее неблагоприятны: заболеваемость как ХСН, так и тревожно-депрессивными расстройствами лишь возрастает. При этом в структуре заболеваемости ХСН превалирует диастолическая ХСН. Имеются доказательства того, что показатели диастолической дисфункции в большей степени, чем сократимость миокарда, коррелируют с клиническими и инструментальными маркерами декомпенсации и с качеством жизни больных ХСН. При этом смертность больных с диастолической сердечной недостаточностью остается на одном уровне, тогда как у пациентов с систолической ХСН постоянно снижается [26]. Причиной этого, по-видимому, служит отсутствие эффективных средств лечения диастолической ХСН. С другой стороны, усилиями многих ученых доказано отрицательное влияние нарушений в аффективной сфере на течение и прогноз ССЗ. Полученные в ряде исследований данные свидетельствуют, что депрессию следует рассматривать как независимый фактор риска, повышающий смертность и частоту госпитализаций при ХСН. Известны также общие патогенетические механизмы, отягощающие течение каждого из заболеваний. В связи с приведенными данными особую актуальность приобретают проблемы медикаментозной коррекции психических расстройств у пациентов с ССЗ в общем и ХСН-ССФ в частности.

### Литература

1. Агеев Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности. Дисс.... докт. мед. наук. 1997; 241.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4-7
3. Беленков Ю. М., Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН: утверждены съездом кардиологов РФ в окт. 2003 г. // Сердечная недостаточность. -2003. -6:276-279
4. Беленков Ю. Н. Мареев В. Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. -2002. -1:7-11
5. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. - 2000. -2:40-44.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium medicum.-2002.-3:112-114.
7. Болл С. Дж., Кемпбелл Р.В. Ф., Френсис Г. С. Международное руководство по сердечной недостаточности: пер. с англ.- М.: МЕДИА СФЕРА, 1995.
8. Довженко Т. В. Васюк Ю.А., Тарасова К.В. и др. Депрессивные расстройства при хронической сердечной недостаточности // Сердце, 2003, №6, с.304-306.
9. Довженко Т. В. Взаимосвязь депрессивных и сердечно-сосудистых расстройств // Социальная и клиническая психиатрия, 2005, №3, с.69-80.
10. Довженко Т. В., Васюк Ю.А. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. Пособие для врачей, М., 2004, 24 с.
11. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН// Сердечная Недостаточность. 2006.
12. Пристром М. А., Сушинский В. Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. Медицинские новости, 2007, №12.
13. Смулевич А. Б. "Депрессии в общей медицинской практике" Москва, 2000:134-135.
14. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробизев М.Ю. и др. Диагностика и фармакотерапия депрессий у соматических больных. Депрессии и коморбидные расстройства. Москва - 1997:250-260.
15. Сыркин А.Л. Consilium Medicum. Экстравыпуск. 2003; с. 7-9.
16. Шиллер Н. Осипов М. А. Диастолическая функция. — В кн.: Клиническая эхокардиография.-М.: Практика. Второе издание. 2005. С. 68-73.
17. Abramson J., Berger A., Krumholz H.M. et al.// Arch Intern Med 2001; 161: 1725-30.
18. Aguirre F.V., Prearson A.C., Lewen M.K. Usefulness of dopplerechocardiography in diagnosis of congestive heart failure // Am J Cardiol 1989; 63: 1098-2.
19. Anda R., Williamson D., Jones D. et al. //Epidemiology 1993; 4: 285-94.
20. Arato A., Banki C.M., Nemroff C.B. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and suicide// Ann.N.Y. Acad Sci. 986;487:263-270.
21. Banki C.M., Karmasci L., Bissett G. et al. CSF corticotropin-releasing and somato-statin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse // Eur Neuropsychopharmacol.1992; 2:107-113.
22. Beck A.T., Steer R.A. The Beck Depression Inventory: Manual. San Antonio, Tex: Psychological Corp; 1993.

23. Brink T.L., Yesavage J.A., Lum O. et al. Screening tests for geriatric depression // *Clinical Gerontologist* 1982; 1:37–44.
24. Clary G.L., Davenport C., Biracree D. et al. // *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl. A): 1134–56.
25. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // *Eur Heart J.* 2003;24(5):442–463.
26. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study // *Eur Heart J.* 1999; 20: 421–28.
27. Cowie MR, Fox KF, Wood DA et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // *Eur Heart J.* 2002;23:877–85
28. Davis R.C., Hobbs F.D.R., Lip G. Y. H. ABC of the Heart Failure: History and epidemiology. // *BMJ.* -2000.-320:39–42.
29. Devereux R.B. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance // *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 337–9.
30. Dinan T.G. // *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 89–93.
31. FrasureSmith N., Lesperance F., Gravel G. // *Circulation* 2000; 101: 1919–24.
32. Gottlieb S.S., Khatta M., Friedmann E. et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients // *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1542–9.
33. Hamilton M. A. Rating scale for depression // *J. Neural Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56–62.
34. Hellermann J.P., Goraya T.Y., Jacobsen S.J. et al. Incidence of Heart Failure after Myocardial Infarction: Is It Changing over time? // *Amer. J. Epid.* -2003.-157^1101–1107
35. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – Vol. 22(suppl A). – P. 6A–13A.
36. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis // *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317–27,
37. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure // *Eur Heart J* 1998; 19: 990–1003.
38. Jackson I.M. Thyroid 1998; 8: 951–6.
39. Jiang W., Jude A., Christopher E. et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure // *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849–56.
40. Juurlink D.N., Herrmann N., Szalai J.P. et al. Medical illness and the risk of suicide in the elderly // *Arch Intern Med* 2004; 164 (11): 1179–84.

С остальными источниками литературы (41–77) можно ознакомиться в редакции.

*Поступила 15/09-2009*

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 304-31-49

E-mail: smolch@list.ru

[Молчанов С.Н. (\*контактное лицо) – доцент кафедры, Гаева Д.Б. – аспирант кафедры].

## ГЛАДКИЕ МИОЦИТЫ В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Тодоров С.С.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

За последние годы представление о роли гладких миоцитов (ГМ) в патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) резко расширилось. Появились фундаментальные работы, основанные на характеристике эмбриологических, молекулярно-генетических, морфологических, функциональных особенностей ГМ в норме и при врожденных, приобретенных заболеваниях аорты и сердца. Считается, что возникновение ремоделирования, рестенозных, атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей возникает при изменении фенотипа ГМ, что, в свою очередь, ведет к активации цитокинов, факторов роста клеток [14]. Изучение морфо-функциональной структуры ГМ на основе современных экспериментальных и клинических исследований позволит уточнить генез врожденных и приобретенных заболеваний ССС, а, значит, выработать оптимальную тактику лечения [29,30].

Особое значение в настоящее время приобретают нехирургические методы лечения, направленные на восстановление проходимости сосудов, снижение митотической активности ГМ после повреждения стенок артерий [30].

Прежде чем остановиться на морфо-функциональной характеристике ГМ, необходимо выяснить развитие их в эмбриогенезе. Известно, что ГМ локализуется в мышечной или средней оболочке артерий и могут иметь различное эмбриологическое происхождение. Доказано, что ГМ в одном отрезке артериального русла могут по-разному реагировать на повреждающие факторы [22,27]. Это объясняется разной природой происхождения ГМ в эмбриогенезе.

### I. Источники развития ГМ в эмбриогенезе.

1) Нервный гребешок. В экспериментах на птицах показано, что ГМ данного происхождения локализуется в восходящем отделе и дуге аорты, ductus arteriosus, ветвях аорты (правой и левой сонной артериях) [17,19,26].

2) Проэпикард. Из данного тканевого источника в эмбриогенезе развиваются ГМ коронарных артерий [15,21]. Проэпикард имеет сложное происхождение и возникает из septum transversum мезенхимы в области синоатриального соединения [23]. В экспериментах на мышах и куриных эмбрионах показано, что проэпикард появляется в Iоор-стадии сердца [32]. Некоторые клетки эпикарда трансформируются в эпителиальные и мезенхимальные клеточные элементы, образуют предшественники ГМ коронарных артерий [18]. На один и тот же стимул возникают разные реакции коронарных артерий и крупных артерий

организма. Так, например, баллонная ангиопластика коронарных артерий у свиней вызывает образование тромбоцитарного тромба, утолщение интимы и формирование неоинтимы по сравнению с аналогичной операцией на сонных артериях [1].

3) Мезотелий. Этот источник необходим для развития ГМ в мышечном слое артерий желудочно-кишечного тракта, брюшины, эпикарда, плевры [37].

4) “Вторичное поле сердца”. Этот источник описан группой исследователей как участок сердца, содержащий популяцию клеток-предшественников, расположенных в артериальном полюсе сердечной трубки [35]. Эти клетки-предшественники участвуют в формировании ГМ основания аорты и легочной артерии [20]. ГМ этого происхождения экспрессируют  $\alpha$ -актин, SM-22 $\alpha$ , SM-миозин, легкие цепи киназы [34]. Показано, что абляция “вторичного поля сердца” вызывает развитие пороков в виде атрезии легочной артерии, транспозиции аорты, аномалий коронарных артерий [36]. Сегментарное строение сердца и сосудов в эмбриогенезе может являться основой развития расщепления аорты при синдроме Марфана [34].

5) Сомиты. Из данного источника в эмбриогенезе развиваются ГМ, расположенные в дорсальной аорте (нисходящая грудная аорта) [5].

6) Мезоангиобласты. Данные клетки получили свое название из-за способности к экспрессии миогенных и эндотелиальных клеточных маркеров [7]. Необходимо дифференцировать эти клетки с гемангиобластами, которые трансформируются в гемопоэтические и эндотелиальные элементы [33]. Мезоангиобласты могут дифференцироваться в ГМ среднего слоя артерий с экспрессией десмина,  $\alpha$ -актина [20].

7) Стволовые клетки. Эта популяция клеток локализуется между интимой и средним слоем артерий, не представлена в адвентициальном слое сосудов [31]. Отдельные стволовые клетки, расположенные в адвентициальном слое сосудов, могут быть источником образования перицитов [20].

### II. Молекулярный контроль дифференцировки ГМ

Во всех случаях дифференцировка ГМ осуществляется при помощи молекулярного контроля. Известно, что для большинства ГМ маркеров требуется сывороточный фактор ответа (SRF-фактор), необходимый для транскрипции гена (cis). На активность гена транскрипции влияют активаторы и репрессоры, меняющие структуру SRF [24].

Выделены два типа ГМ в стенке аорты, которые по-разному проявляют рост и транскрипцию в ответ

на TGF- $\beta$ 1. В экспериментах было показано, что в ГМ из нервного гребешка (эктодермального происхождения) повышался синтез ДНК и пролиферация, а в ГМ мезодермального происхождения отмечалось снижение пролиферативных потенций [16]. Имеются работы, в которых показано, что ГМ эктодермального происхождения индуцируют экспрессию TGF- $\beta$  гена, транскрипцию PAI-промотора в ответ на повышение TGF- $\beta$ 1. ГМ мезодермального происхождения, напротив, не проявляют клеточной индукции [16].

Гетерогенное эмбриологическое и генетическое происхождение ГМ сосудов хорошо видно на примере экспериментального атеросклероза. Показано, что трансплантация атерорезистентного участка грудной аорты в брюшной отдел у собак через 1 год липидной диеты не вызывает развитие атеросклеротического повреждения стенок [11]. Ряд исследователей объясняют этот феномен разным эмбриологическим происхождением ГМ в развитии бляшки, а не гемодинамическими расстройствами в просвете аорты [11,16].

### III. Морфо-функциональные типы ГМ сосудов

Зрелые ГМ сосудов имеют мультифункциональные возможности, что проявляется сокращением, миграцией, пролиферацией, синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), секрецией факторов роста и цитокинов [13]. До настоящего времени существуют противоположные точки зрения, касающиеся реакции ГМ стенок сосудов в ответ на повреждение, атеросклероз [4]. Одни авторы полагают, что все ГМ мышечной оболочки артерий подвергаются фенотипической модуляции [12]. Другие, напротив, считают, что ГМ артерий выступают в роли клеток, синтезирующих факторы роста, вызывают пролиферацию клеток, участвуют в образовании неоинтимы [13]. Доказано, что все ГМ сосудов являются гетерогенными клетками. В настоящее время ГМ артерий различают по фенотипической, механической, морфологической, функциональной характеристикам [8].

#### III а. Фенотипические варианты ГМ сосудов

ГМ сосудов могут быть контрактильного и синтетического типов. Переход ГМ синтетического типа в контрактильный фенотип называется созреванием клеток. Этот процесс сопровождается увеличением содержания миофиламентов, контрактильного аппарата, уменьшением синтетических органелл ГМ [25].

Переход ГМ контрактильного типа в синтетический фенотип называется модуляцией и является специфическим ответом ГМ на повреждение во всех сосудистых бассейнах организма [13]. В этом случае ГМ приобретают свойства миофибробластов, что может быть причиной избыточной пролиферации клеток интимы, образования атеросклеротических бляшек. Кроме процесса модуляции ГМ, синтетичес-

кие ГМ могут развиваться из незрелых стволовых ГМ стенки сосудов [2].

Наличие ГМ, гетерогенных по фенотипу и пластичности при различных заболеваниях, указывает на необходимость изучения молекулярных механизмов регуляции транскрипции и посттранскрипции экспрессируемого специфического гена (SRF-гена) [13].

В настоящее время предполагается, что центральную роль в появлении различных фенотипических типов ГМ, механической пластичности играет RhoA-ген, необходимый для “переключения” ГМ между фенотипическими вариантами ГМ и активной сборкой актиновых филаментов (“механическая пластичность ГМ”) [9,13]. При активации Rho-киназы активизируется SRF-ген (ГМ-специфический ген транскрипции), возникает “фенотипическая пластичность ГМ”. В то же время Rho-киназа подавляет активность миозин-фосфатазы (MLC), снижает возможность полимеризации актин-миозиновых комплексов. Важно отметить, что RhoA-ген также активизирует Dial/profiling, который активизирует полимеризацию актина, актин-миозиновых филаментов, т. е. вызывает “механическую пластичность ГМ” [13].

#### III б. Морфологические типы ГМ артерий

В настоящее время установлены морфологические варианты ГМ артерий: эпителиоидные (ромбоидные) и веретенновидные [2,25,14]. Эпителиоидные ГМ обладают высокой синтетической, пролиферативной активностью, постоянно находятся в состоянии митоза. Кроме того, они могут мигрировать в разные слои стенок артерий, выделяют протеолитические вещества, поддаются апоптозу.

Веретенновидные, контрактильные ГМ не пролиферируют, не мигрируют в разные слои стенок артерий, содержат актин-миозиновые комплексы [14].

Такое многообразие популяций ГМ в стенках артерий объясняется их различным эмбриологическим происхождением. В отдельных экспериментальных работах показана возможность дифференцировки миофибробластов в эндотелиальные клетки и синтетические ГМ артерий [2].

Таким образом, гетерогенность ГМ артерий зависит от целого ряда факторов: 1) эмбриогенеза, гистогенеза клеточных популяций; 2) изменения скорости и плотности кровотока при избыточном содержании в крови белково-липидных комплексов; 3) активности факторов роста экстрацеллюлярного матрикса и его компонентов (фибронектин, ламинин, эластин); 4) морфо-функциональных особенностей ткани и окружающих ее сосудов [9,14].

### IV. Молекулярная биология ГМ сосудов

Известно, что основными функциями ГМ сосудов является поддержание сосудистого тонуса и сопротивления [25]. Дифференцированные (контрактиль-

ные, веретеновидные) ГМ сосудов экспрессируют специфические kontraktilные и цитоскелетные протеины, необходимые для адгезии к экстрацеллюлярному матриксу (ЭЦМ). Kontraktilные ГМ содержат интегрины, синдеканы, специфический мышечный дистрофин-гликопротеиновый комплекс (DGPC), связывающий актиновые филаменты с ЭЦМ.

При повреждении сосудистой стенки происходит модуляция ГМ, появляются синтетические ГМ (дифференцированные ГМ). Эти клетки содержат поврежденный набор адгезивных рецепторов. Так, например, модуляция фенотипа ГМ наблюдается при атеросклерозе, рестенозе после ангиопластики или шунтирования коронарных артерий сердца [10,28].

Важно отметить, что среди других факторов важную роль в дифференцировке ГМ играют компоненты ЭЦМ, в том числе базальная мембрана, ламинин. Ламинин способствует образованию kontraktilных ГМ *in vitro* [27,28].

#### Адгезивные рецепторы ГМ сосудов

К адгезивным рецепторам ГМ сосудов относятся интегрины, дистрофин-гликопротеиновый комплекс, синдеканы, молекулы клеточной адгезии, кадгерин [25].

Интегриновые рецепторы обеспечивают трансмембранную связь между ЭЦМ и актиновым цитоскелетом. Интегрины представлены внутриклеточным белковым комплексом, состоящим из белков цитоскелета талина, винкулина,  $\alpha$ -актинина, филamina. Интегрины состоят из  $\alpha$  и  $\beta$  типов. Показано, что экспрессия активированных  $\beta 1$ -интегринов способствует образованию ГМ kontraktilного фенотипа, деактивация  $\beta 1$ -интегринов коррелирует с повышением пролиферативной активности ГМ [10]. Работами многих авторов [2,10,25] показано значение адгезивных рецепторов в интегративных взаимодействиях ГМ с компонентами ЭЦМ.

#### Литература

1. Badimon J., Ortiz A. // *Atherosclerosis*.-1998.-Vol.140.-P.307-314.
2. Bradford C. // *Physiol. Rev.*-2006.-Vol.81.-P.999-1030.
3. Bunton Tracie B., Biery N.J. // *Circ. Res.*-2001.-Vol.88.-P.37-43.
4. Campbell G.R., Campbell J.H. // *Exp. Mol. Pathol.*-1985.-Vol.42.-P.139-162.
5. Christ B., Huang R., Scaal M. // *Anat. Embryol.*-2004.-Vol.208.-P.333-350.
6. Coleman K.R., Braden G.A. // *Cir. Res.*-1999.-Vol.84.- P.1268-1276.
7. De Angelis L., Berghalla L. // *J. Cell Biol.*-1999.-Vol.147.- P.869-877.
8. Eddinger T.J., Korwek A.A. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*-2000.-Vol.278.- P.1133-1142.
9. Gerthoffer W.T. // *Circ. Res.*-2007.-Vol.100.-P.607-621.
10. Gorenne I., Kavurma M. // *Cardiovasc. Res.*-2006.-Vol.72.-P.9-17.
11. Haimovici H. // *Texas Heart Inst. J.*-1991.-Vol.18.-P.81-83.
12. Halayko A.J., Camoretti-Mercado B. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*-1999.-Vol.276.-P.197-206.
13. Halayko A.J., Solway J. // *J. Appl. Physiol.*-2001.-Vol.90.-P.358-368.
14. Hiroyuki Hao // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*-2003.-Vol.23.-P.1510-1520.
15. Iomanek R. // *Angiogenesis*.-2005.-Vol.8.-P.273-284.
16. Ioponzis S., Majesky M. // *Dev. Biol.*-1996.-Vol.178.-P.430-445.
17. Jiang X., Rowiteh D. // *Development*.-2000.-Vol.127.-P.1607-1616.
18. Landerholm T., Dong X.R. // *Development*.-1999.-Vol.126.-P.2053-2062.
19. Le Lievre C., Le Dowarin N. // *J. Embryol. Exp. Morpholog.*-1975.-Vol.34.-P.125-154.
20. Majesky M. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*-2007.-Vol.27.-P.1248-1258.
21. Majesky M. // *Curr. Top. Dev. Biol.*-2004.-Vol.62.-P.225-259.
22. Majesky M. // *Curr. Atheroscl. Repts.*-2003.-Vol.5.-P.208-213.
23. Manner J., Perez-Romares J. // *Cells Tissues Organs*.-2001.-Vol.169.-P.89-103.
24. Miano J., Long X. // *Am. J. Physiol. Cell Phys.*-2007.-Vol.292.-P.70-81.
25. Moiseeva E.P. // *Cardiovascular Research*.-2001.-Vol.52.-P.372-386.
26. Nakamura T., Colbert M. // *Circ. Res.*-2006.-Vol.98.-P.1547-1554.
27. Owens G., Kumar M. // *Physiol. Rev.*-2004.-Vol.84.-P.767-801.
28. Owens G.K. // *Physiol. Rev.*-1995.-Vol.75.-P.485-517.
29. Robinson P.N., Arteaga-Solis // *J. Med. Genet.*-2006.-Vol.43.-P.769-787.

Для дифференцированных, kontraktilных, веретеновидных ГМ характерна экспрессия  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 7\beta 1$  интегринов,  $\alpha$ -дистрогликана, которые связываются с ламинином. Для недифференцированных, секреторных, эпителиодных ГМ характерна экспрессия  $\alpha 4\beta 1$  интегринов, молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1. Важно отметить, что участие  $\alpha 4\beta 1$ -интегринов и VCAM-1 необходимо для дифференцировки ГМ артерий [25]. Установлено, что  $\alpha 4\beta 1$ -интегрин часто встречается при атеросклерозе артерий [25]. Семейство  $\alpha v$ -интегринов ГМ сочетается с повреждением и изменением структуры стенок артерий с образованием неоинтимы, атеросклеротических бляшек [1,16,25].

В настоящее время обсуждается роль  $\alpha v\beta 3$ -интегринов в развитии апоптоза ГМ, что может лежать в основе рестенотических поражений артерий [6,25].

Таким образом, становится очевидным тот факт, что ГМ сосудистой стенки имеют мультифункциональные потенции. С одной стороны, это связано с развитием ГМ сосудов из разных клеточных источников в эмбриогенезе, а с другой, морфологическими, фенотипическими вариантами строения, определяющими активность данных клеточных популяций. ГМ сосудов являются комплексной структурой, способной принимать участие в целом ряде врожденной и приобретенной сосудистой патологии.

Установлено, что ГМ сосудов играют важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, фибриллопатий (синдром Марфана, марфаноподобные заболевания), коллагенопатий, рестенотических, послеоперационных изменений сосудов [3,10].

Изучение роли ГМ сосудов в генезе врожденных и приобретенных заболеваний сердца и сосудов позволит оптимизировать тактику терапевтического и хирургического (в том числе эндохирургического) лечения, уточнить прогноз данных заболеваний.

30. Ross R // N. Engl. J. Med.-1999.-Vol.340.-P.115-126.
31. Satinz J., Aihajzen A. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2006.-Vol.26.-P.281-286.
32. Senbusch J., He W. // J. Cell Biol.-2002.-Vol.157.-P.873-882.
33. Vogelli K., Jin S., Martin G. // Nature.-2006.-Vol.443.-P.337-339.
34. Waldo K., Hutson M., Ward C. // Dev. Biol.-2005.-Vol.281.-P.78-90.
35. Waldo K., Kumiski D., Wallis K. // Development.-2001.-Vol.128.-P.3179-3188.
36. Ward C., Stadt H., Hutson M. // Dev. Biol.-2005.-Vol.284.-P.72-83.
37. Wilm B., Ipenberg A. // Development.-2005.-Vol.132.-P.5317-5328.

Поступила 15/07-2009

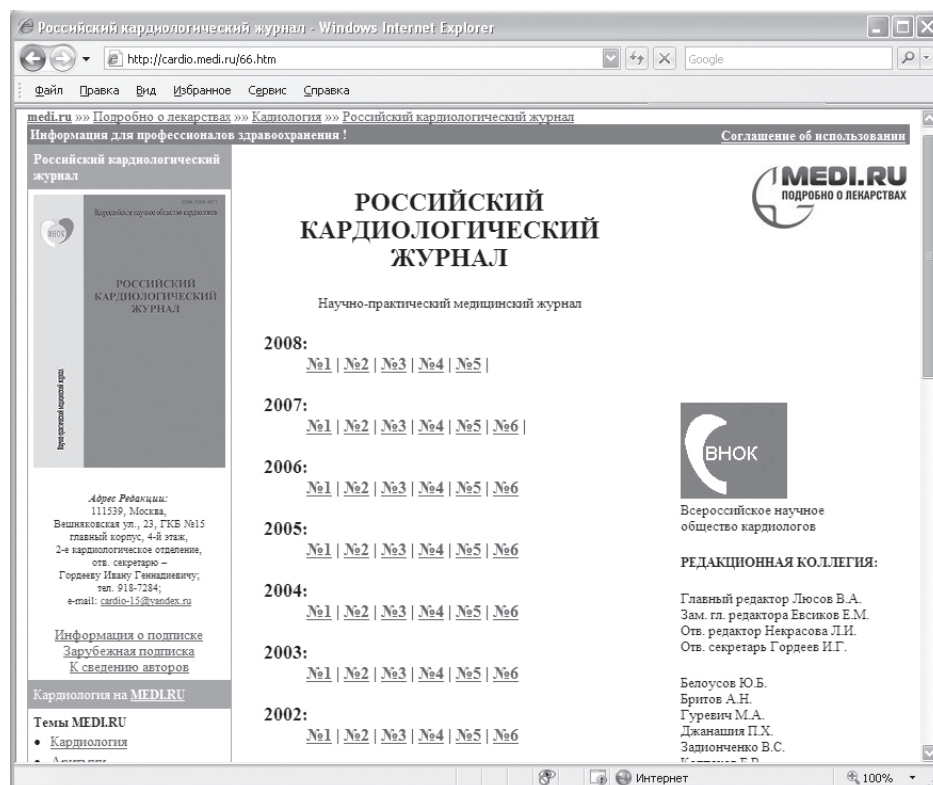
© Тодоров С.С., 2009

Тел.: 863-2321840

E-mail: s.todorov@rniiap.ru

[Тодоров С.С. — зав. патологоанатомическим отделением, ассистент кафедры патологической анатомии].

## CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов



## ЛЕКЦИИ

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Гуревич М. А.

Московский областной НИИ клинической медицины им М.Ф. Владимирского, кафедра терапии ФУВ

Фибрилляция предсердий (ФП) одна из наиболее частых форм нарушения сердечного ритма. Ее частота в популяции составляет 0,4-1,0 [1]. Частота ФП нарастает с возрастом, так на возрастную группу 65-85 лет приходится около 70% случаев этой аритмии, средний возраст пациентов составляет 75 лет. Около трети госпитализированных с нарушениями сердечного ритма составляют больные с ФП [2]. ФП служит причиной 15-20% всех инсультов [3]. Она способствует увеличению смертности — у мужчин в 1,5 раза, женщин в 1,9 раза [4]. ФП способствует развитию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным классического Фрамингемского исследования [5], прослеженные в течение 38 лет (!) лица с ХСН составляли когорту из 20,6% мужчин и 26 % женщин с ФП.

У 60 % больных ФП связана с органическим поражением сердца: заболевания клапанного аппарата, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), особенно при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), гипертрофическая и дилатационная КМП или врожденная патология сердца (дефект межпредсердной перегородки и др.). ФП также является осложнением после коронарного шунтирования, митральной вальвулопатии, коррекции клапанного аппарата и т. д. У некоторых больных ФП может быть связана с наличием алкогольной миокардиодистрофии.

Редкими являются рестриктивная КМП, амилоидоз сердца, гемохроматоз и эндомикардиальный фиброз, сердечные опухоли, констриктивный перикардит.

ФП регистрируется при таких заболеваниях сердца как пролапс митрального клапана (с митральной регургитацией), кальцификация митрального отверстия, тиреотоксикоз.

При отсутствии обнаруженной патологии, включая заболевания сердца, щитовидной железы, хронических обструктивных заболеваний легких, дисфункции СУ, феохромоцитомы, возможно рассматривать ФП как идиопатическую форму. На долю идиопатической формы среди всех разновидностей ФП приходится до одной трети, причем она может быть как в пароксизмальной (устойчивой), так и постоянной форме.

Существуют две стратегии лечения ФП:

- ритм — контроль — фармакологическая кардиоверсия или электроимпульсная терапия (ЭИТ) с последующей профилактической антиаритмической терапией;

- частота — контроль — назначение препаратов, влияющих на проводимость в атриовентрикулярном узле (АВ), без купирования приступов аритмии.

Достоверных различий в группах ритм- контроль и частота — контроль по сердечно-сосудистой смертности (26,7% и 25,2 %), количеству инсультов, ухудшению течения ХСН, не зарегистрировано [6].

Для молодых больных с ФП без выраженных органических поражений миокарда, по-видимому, преимущество имеет стратегия контроля ритма.

Это обусловлено тем, что подавляющее число пациентов с ФП в возрасте свыше 65 лет страдают АГ, ИБС [7].

Таблица 1

Современная классификация фибрилляции предсердий

| Терминология                           | Клинические проявления                                                                    | Характер аритмии                           | Лечебная тактика                                                           |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Первый эпизод (впервые выявленная)     | Симптомная. Бессимптомная (впервые выявленная). Неизвестной давности (впервые выявленная) | Может рецидивировать или не рецидивировать | ААТ для профилактики не является необходимой, если симптомы не выражены    |
| Пароксизмальная                        | Купирующаяся самостоятельно, продолжительностью < 7 дней (обычно <48 часов)               | Рецидивирующая                             | Профилактика рецидивов. Контроль ЧСЖ и антикоагулянты (при необходимости)  |
| Персистирующая                         | Длящаяся > 7 дней, требующая кардиоверсии                                                 | Рецидивирующая                             | Контроль ЧСЖ и антикоагулянты (при необходимости) и/или кардиоверсия и ААТ |
| Перманентная (хроническая, постоянная) | Некупирующаяся. Купирующаяся, но рецидивирующая. Попытка кардиоверсии не предпринимается  | Существует постоянно                       | Контроль ЧСЖ, при необходимости — антикоагулянты                           |

Таблица 2

## Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП до 7 дней

| Препараты*                         | Путь введения      |
|------------------------------------|--------------------|
| <b>С доказанной эффективностью</b> |                    |
| Пропафенон, этацизин               | Перорально или в/в |
| Амиодарон                          | Перорально или в/в |
| <b>Менее эффективные</b>           |                    |
| Дизопирамид                        | в/в                |
| Прокаинамид                        | в/в                |

**Примечание:** \* указаны только препараты, используемые в РФ.

По-видимому, справедливо положение о том, что необходимо достаточно быстрое прекращение неэффективной ААТ (стратегия ритм — контроль), так как это способствует увеличению риска развития тяжелых аритмогенных эффектов.

Вначале остановимся на принципах фармакотерапии пароксизмальной и персистирующей форм ФП.

Ведущая цель лечения больных пароксизмальной формой ФП — прекращение или уменьшение симптомов аритмии и сокращение риска тромбоэмболических осложнений. Восстановление СР у пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формой ФП возможно с помощью электрической или медикаментозной КВ.

Проведение КВ необходимо, когда ФП приводит к острой СН, гипотензии, нарастанию стенокардии. КВ нередко ассоциирована с риском возникновения тромбоэмболий, если не проведена профилактическая антикоагулянтная терапия до КВ; риск увеличивается также при длительности ФП свыше двух суток. Не выявлено различий в риске тромбоэмболий при фармакологической или электрической КВ. Антикоагулянтная терапия используется в обоих методах восстановления СР.

Большинство пациентов с пароксизмальной (устойчивой) формами ФП нуждаются в ААТ. Длительная ААТ назначается для предупреждения эпизодов ФП, улучшается функция ЛЖ и в результате увеличивается толерантность к физической нагрузке.

Важной целью терапии является уменьшение риска тромбоэмболических осложнений и уменьшение или исчезновение их симптомов.

В цели антиаритмической терапии входят: снижение частоты пароксизмов; уменьшение продолжительности пароксизмов; снижение опасности пароксизмов; сокращение проаритмических и токсических эффектов.

Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой ФП предпринимается: для восстановления СР; повышения эффективности электрической КВ; профилактики ранних рецидивов ФП после КВ; поддержания СР после КВ.

Медикаментозная терапия играет существенную роль в восстановлении СР, определены ААП с доказанной эффективностью восстановления СР. Показана высокая (до 75%) купирующая эффективность различных ААП (табл.2).

При возникновении пароксизмальной ФП продолжительностью менее 7 дней у пациентов с нормальной функцией ЛЖ показано назначение ААП IС класса —пропафенона и этацизина. Их эффективность составляет около 75% в течение 6-8 часов. Эти ААП возможно назначать как внутривенно, так и перорально. Болюсные дозы пропафенона при внутривенном введении составляют 2 мг/кг (в течение 5-15 мин), с продолжаемой длительной инфузией 0,007 мг/кг в 1 мин. Пропафенон -150-300-900 мг.

Характеристика ААП I С подкласса (этацизин, аллапинин, пропафенон).

Уменьшают максимальную скорость деполяризации (МСД) и незначительно влияют на потенциал действия, увеличивают эффективный рефрактерный период АВ-соединения.

Точка приложения-сердечные ушки, система Гиса-Пуркинье и сократительный миокард желудочков.

Возможность применения этацизина:

- желудочковая экстрасистолия;
- профилактика и купирование приступов желудочковой тахикардии;
- купирование и профилактика наджелудочковой тахикардии;
- профилактика и купирование пароксизмов мерцательной аритмии.

Одним из эффективных профилактических препаратов при ПМА является этацизин — 75 мг/сут (по ½ табл 3 раза в день).

Препарат достаточно хорошо переносится, возможны аллергическая реакция; головокружения, сухость во рту.

Возможны расширение комплекса QRS (до 0.12 с и больше), удлинение интервала PQ (до 0,22- 0,24 с), проаритмии (появление или нарастание количества экстрасистол, пробежек наджелудочковой тахикардии, учащение пароксизмов МА/ТП, не носящие характера жизнеугрожающих). Доза этацизина увеличивается до терапевтической (150-250 мг/сут).

Основа стратегии “таблетки в кармане” состоит в приеме однократной пероральной дозы лекарственного средства — пропафенона и этацизина — в начале пароксизма ФП, чтобы улучшить качество жизни и сократить госпитализацию.

При пароксизмальной ФП цель лечения состоит в том, чтобы купировать эпизод или предотвратить рецидив. У больных с персистирующей ФП цель лечения — достигнуть фармакологической КВ, избегая потребности в электрической КВ, либо понижая порог дефибрилляции и предотвращая ранний рецидив ФП.

У больных с ФП без органических заболеваний сердца препараты IC класса могут быть назначены амбулаторно. Для ряда пациентов без признаков дисфункции синусового или АВ узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или органической болезни сердца, назначение “таблетки в кармане” пропafenона или этацизина является выбором. Этацин — 75 мг (по 0,5 табл x 3 р), увеличение дозы до 150-250 мг/сут, в/в 50 мг.

Стратегия “таблетки в кармане” является выполнимым и относительно безопасным методом для некоторых пациентов с ФП, однако начать терапию при выписке из стационара необходимо строго индивидуально.

Для купирования эпизода ФП пропafenон принимался внутрь однократно в разовой дозе в соответствии с весом пациента (600 мг при весе пациента 70 кг и более, 450 мг при весе менее 70 кг). Общая суточная доза не должна превышать 900 мг. Препарат эффективен в 70% эпизодов ФП.

Сравнение купирующего эффекта этацизина и пропafenона через 4 и 6 часов после приема болюсных доз показало, что более выраженный эффект отмечался у пациентов, принимавших пропafenон. По данным исследования “Прометей” при пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропанорма SR был восстановлен у 84% пациентов. Для купирования ПФП можно также использовать амиодарон 200-600 мг/сут (эффективность — 60-85%), дизопирамид 300-400 мг/сут (45-54%), хинидин 600 мг/сут (45-50%), Д-соталол 160-320 мг/сут (40%), аллапинин 75-100 мг/сут (45%).

Стратегия “таблетка в кармане” снижает количество обращений за медицинской помощью, что способствует улучшению психологического статуса больных.

Можно заключить, что использование данного метода представляется эффективным и безопасным способом купирования редких эпизодов ФП после отбора пациентов по клиническим признакам и результатам стационарной терапии.

По-видимому, у пациентов с ФП препараты I C класса — пропafenон и этацин — целесообразно использовать при: отсутствии органических заболеваний сердца; минимальных изменений сердца; отсутствии факторов, приводящих к проаритмии; артериальной гипертензии без выраженной гипертрофии или ишемии.

При противопоказаниях для лечения ААП IC класса (блокада ножек пучка Гиса, ИБС с выраженными изменениями миокарда, инфаркт миокарда) рекомендуется применение препаратов III класса.

Таблица 3

### Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП больше 7 дней

| Препарат                              | Путь введения      |
|---------------------------------------|--------------------|
| Препараты с доказанной эффективностью |                    |
| Амиодарон                             | Перорально или в/в |
| Пропафенон, этацин                    | Перорально или в/в |
| Недостаточно изученные препараты      |                    |
| Дизопирамид                           | в/в                |
| Новокаионамид                         | в/в                |
| Соталол                               | Перорально или в/в |

Возможно использование амиодарона внутривенно: болюс 5мг/кг в течение 15 — 20 мин. с последующим инфузионным введением 500- 900 мг в течение 12 часов. Эффективность составляет 50- 60 %.

Побочные эффекты проявляются, в основном, гипотензией.

Использование амиодарона предпочтительнее у пациентов с СН, ИБС и после операции реваскуляризации.

Хинидин обычно назначается после дигоксина или верапамила, применяемых для контроля частоты сокращений желудочков (ЧСЖ). Хинидин, по-видимому, эффективен как для фармакологической КВ недавно возникшей ФП, но доказательной дозы недостаточно. В исследованиях было показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП эффективность хинидина в дозе 1200 мг в сутки составляла 55 — 60 %, при устойчивой форме — 25 %. Осложнения: гипотензия, удлинение QT-интервала, что может предшествовать желудочковой тахикардии torsade de pointes, учащение ЧСЖ, тошнота, диарея, лихорадка, дисфункция печени, тромбоцитопения, угнетение автоматизма СУ.

Новокаионамид: введение внутривенно, применение ограничено из-за возможной гипотензии, умеренной эффективности, развития проаритмий. Дозирование: 10- 15 мг/кг, вводится по 100 мг каждые 5 минут, а затем поддерживающая доза в/в. Осложнения те же, что и у хинидина.

Дизопирамид может быть эффективным при назначении его внутривенно. Побочные эффекты включают сухость слизистых оболочек, запор, задержку мочи и снижение сократительной способности левого желудочка. Последнее снижает степень выбора для фармакологической КВ.

Для внутривенной КВ показаны пациенты: с впервые возникшей ФП; редкими пароксизмами (в анамнезе не было поддерживающей терапии); недавним началом ФП; отсутствием возникновения torsade de pointes; низкой вероятностью быстрого рецидива.

При длительности ФП более 7 суток снижается эффективность ААП (не более 50%). Эти пациенты нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии до КВ.

Таблица 4

## Рекомендуемые дозы препаратов, используемых для поддержания синусового ритма у больных с ФП

| Препарат                | Ежедневная доза          | Потенциальные побочные эффекты                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Амиодарон               | 100-400 мг               | фоточувствительность, легочная токсичность, невропатия, гастроэнтерические расстройства, брадикардия, torsade de pointes (редко), печеночная токсичность, дисфункция щитовидной железы, глазные осложнения |
| Дизопирамид             | 400-750 мг               | torsade de pointes, СН, глаукома, задержка мочи, сухость во рту                                                                                                                                            |
| Пропафенон, этацин      | 450-900 мг<br>150-200 мг | желудочковая тахикардия, СН, преобразование в трепетание предсердий с быстрым проведением через AV узел                                                                                                    |
| Соталол, бета-блокаторы | 160-320 мг               | torsade de pointes, СН, брадикардия, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)                                                                                                            |

Таблица 5

## Предрасполагающие факторы к развитию желудочковой проаритмии

|                                                                         |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Провоцирующие моменты, требующие назначения препаратов IA и III классов | I C класса                                       |
| Удлинение QT интервала (QTc > 460 мс)                                   | Продолжительность QRS > 120 мс                   |
| СУQT*                                                                   | Сопутствующая ЖПТ                                |
| Структурная болезнь сердца, существенная ГЛЖ                            | Органическая болезнь сердца                      |
| Снижение ЛЖ функции                                                     | Снижение ЛЖ функции                              |
| Гипокалиемия / гипомагниемия                                            |                                                  |
| Женский пол                                                             |                                                  |
| Почечная дисфункция                                                     |                                                  |
| Брадикардия                                                             |                                                  |
| 1. Медикаментозная дисфункция СУ и АВ узла                              |                                                  |
| 2. Медикаментозная конверсия CP                                         |                                                  |
| 3. Эктопические коротко-длинные R-R интервалы                           | Быстрая желудочковая реакция                     |
| 1. В течение нагрузок                                                   |                                                  |
| 2. В течение быстрого AV проведения                                     |                                                  |
| Быстрое увеличение дозы                                                 | Быстрое увеличение дозы                          |
| Большая доза (соталол), накопление лекарственного средства              | Большая доза, накопление лекарственного средства |
| Дополнительные препараты                                                |                                                  |
| 1. Мочегонные                                                           |                                                  |
| 2. Другие препараты, удлиняющие интервал QT                             | Дополнительные препараты                         |
| 1. Отрицательные инотропные препараты                                   |                                                  |
| Проаритмии в анамнезе                                                   |                                                  |
| Ятрогенное удлинение QT                                                 | Ятрогенное расширение (больше чем 150 %) QRS     |

**Примечание:** \* синдром удлиненного QT.

Препараты и рекомендуемые дозировки для поддержания синусового ритма, потенциальные побочные эффекты представлены в табл.4.

Амиодарон является эффективным препаратом для сохранения CP у пациентов с ФП, его назначение

сопряжено с относительно высокой частотой побочных эффектов по сравнению с плацебо.

Исключением является его использование у пациентов с СН. Он имеет определенные преимущества по сравнению с другими препаратами в отношении относительной пользы при СН. Назначение амиодарона ограничивается экстракардиальными побочными эффектами. Применение низких доз амиодарона (100-200 мг/сут) может быть эффективным и вызывает меньше побочных эффектов.

Бета-блокаторы (кардиоселективные) имеют преимущество в контроле частоты желудочковых сокращений в случае возникновения рецидива ФП во время лечения, поскольку уменьшают или устраняют симптомы, ассоциированные с ФП.

Антиаритмический эффект метопролола-сукцината продемонстрирован у больных с пароксизмальной формой ФП, получено достоверное уменьшение количества рецидивов ФП на фоне приема этого препарата — исследование METAFER [8].

Метопролол может использоваться в/в по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин; первый прием внутрь через 15 мин. после в/в введения.

Роль дигоксина в подавлении рецидивов ФП не подтверждена. Его применение обычно не уменьшает симптомы, связанные с рецидивом пароксизмальной ФП.

Небольшие рандомизированные исследования показали определенную эффективность дизопирамида в профилактике рецидивов ФП после КВ. Проведенное сравнительное исследование пропафенона и дизопирамида показало их эффективность, но пропафенон лучше переносится. Осложнения при лечении дизопирамидом связаны с антихолинергическим действием: сухость во рту, нарушения мочеиспускания, нечеткое зрение, запоры. Эти негативные эффекты послужили причиной прекращения приема препарата у 17%.

Проведенные исследования, особенно UK PSVT показали высокую эффективность протекторного действия пропафенона. Оптимальной дозой считается 600 мг/сутки, при увеличении дозы до 900 мг возростала эффективность, но регистрировалось больше внесердечных побочных эффектов.

Таблица 6

## Препараты, используемые для контроля частоты сердечных сокращений у больных с ФП

| Препарат*   | Доза, в/в                                                                                       | Начало действия, в/в     | Доза, перорально                                                                                    | Начало действия, перорально |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Верапамил   | 5-10 мг (0,075- 0,15 мг/кг) в течение 2 мин                                                     | 3-5 мин                  | 120-360 мг/сут (в том числе и с замедленным высвобождением)                                         | 1-2 часа                    |
| Пропранолол | 5-10 мг (до 0,15 мг/кг) в течение 5 мин                                                         | 5 мин                    | 80-240 мг/сут                                                                                       | 1,0-1,5 часа                |
| Дилтиазем   | 20 мг (0,25 мг/кг) в течение 2 мин; продолжительная инфузия 5-15 мг/час                         | 2-7 мин                  | 180-360 мг/сут (в том числе и с замедленным высвобождением)                                         | 2-4 часа                    |
| Метопролол  | 2,5-5 мг в течение 2 мин (можно ввести до 3-х доз по 5 мг)                                      | 5 мин                    | 25-100 мг дважды в день                                                                             | 4-6 часов                   |
| Дигоксин    | 0,25 мг каждые 2-4 часа до суммарной дозы не более 1,5 мг<br>Поддерживающая доза 0,125 -0,25 мг | 1-2 часа                 | 0,25 мг дважды в день 2 дня<br>Поддерживающая доза 0,125- 0,375 мг/сут                              | 2 дня                       |
| Амиодарон   | 150 мг за 10 мин (15 мг/мин), затем инфузия до 1,2 – 1,8 г/сут (50 мг/час)                      | 30-40 мин (урежение ЧСС) | 800 мг/сут- 1 нед,<br>600 мг/сут- 1 нед,<br>400 мг/сут- 4-6 нед<br>Поддерживающая доза – 200 мг/сут | 1-3 недели                  |

**Примечание:** \* приводятся только препараты, используемые в РФ.

Определенные позитивные результаты получены при изучении эффективности препарата IC класса пропafenона у пациентов с частыми пароксизмами ФП.

Эффективность пропafenона у пациентов с частыми пароксизмами ФП выше, чем соталол. Число пациентов, у которых частота пароксизмов ФП значительно уменьшалась, при использовании пропafenона составило 86%, а соталол — 68 %.

Пропafenон не следует применять у пациентов с острым инфарктом миокарда, у лиц с ИБС в случае выраженных изменений миокарда и у пациентов с дисфункцией ЛЖ

Отмечено, что соталол более эффективен у пациентов с рецидивом ФП, поскольку сопровождался более медленной частотой желудочковых сокращений.

Отсутствуют сведения об антиаритмическом эффекте антагонистов кальциевых каналов у пациентов с пароксизмальной ФП, но эти препараты уменьшают ЧСЖ во время приступа, так что симптомы тахисистолии могут сокращаться, несмотря на рецидив ФП (верапамил, дилтиазем).

Риск проаритмий варьирует в зависимости от класса ААП и режима дозирования, имеющих заболевания сердца и наличия исходно существующих желудочковых аритмий.

Факторы, способствующие развитию torsade de pointes в сочетании с ААП, включают женский пол, брадикардию, гипокалиемию или гипомagneмию.

Риск развития torsade de pointes является дозозависимым при использовании соталол.

Предрасполагающие факторы к развитию желудочковых аритмий представлены в табл.5.

Вероятность возникновения проаритмического эффекта (желудочковых аритмий и torsade de pointes) зависит от выбора ААП и тяжести сердечной патологии.

Внесердечные побочные эффекты индивидуальны для каждого препарата и их диапазон от металлического вкуса во рту (пропafenон) до опасного для жизни легочного поражения или токсичности печени (амиодарон). Среди осложнений регистрируются тромбоцитопения, агранулоцитоз, фиброз легкого, реже — риск возникновения этих осложнений при использовании пропafenона, соталол.

Вторая стратегия — частота-контроль — используется при постоянной (перманентной) форме ФП, она заключается в назначении препаратов, влияющих на проводимость в АВ узле с урежением сокращения желудочков без купирования пароксизмов ФП.

Существенной задачей лечения тахисистолической ФП является урежение ЧСС. Она является одной из основных, наряду с профилактикой тромбоэмболических осложнений, в случаях проведения стратегии “ частота — контроль” при постоянной форме ФП.

Не существует целевых уровней и стандартных методов оценки контроля ЧСС при хронической ФП. Эксперты АСС/АНА предполагают, что она должна составлять 60-80 в минуту в покое и 90-115 в минуту во время умеренной физической нагрузки.

В исследовании AFFIRM [9] адекватным считается контроль частоты желудочковых сокращений, при

Таблица 7

**Неантиаритмические препараты, используемые при нарушениях ритма сердца\***

| Группы препаратов                       | Предположительная цель влияния                                          | Доказательная база                                                              |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Ингибиторы АПФ, БАР                     | АГ, ХСН, возможен прямой антиаритмический эффект                        | Данные экспериментов, ретроспективных и проспективных исследований, мета-анализ |
| Антагонисты альдостерона                | АГ, ХСН, возможны прямой анти-тромботический и антиаритмический эффекты | Клинические исследования (уменьшение внезапной сердечной смерти)                |
| Статины                                 | ИБС, противовоспалительный и анти-оксидантный эффекты                   | Данные экспериментов, ретроспективные и наблюдательные исследования             |
| Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты | Липидснижающий эффект, прямое антиаритмическое действие                 | Экспериментальные доказательства, клинические данные о влиянии на ЖТ/ФЖ         |
| Кортикостероиды                         | Противовоспалительное и антиаритмическое действие                       | Непрямые доказательства, небольшие проспективные исследования                   |
| Блокаторы медленных натриевых каналов   | Влияние на метаболизм предсердий, прямое антиаритмическое действие      | Нет данных                                                                      |

**Примечание:** \* адаптировано из Singh B.N., Aliot E., 2007.

Таблица 8

**Группы факторов риска тромбоэмболических осложнений при ФП\***

|                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Менее обоснованные или ненадежные факторы риска<br>Женский пол<br>Возраст от 65 до 74 лет<br>ИБС<br>Тиреотоксикоз                                                     |
| 2. Факторы среднего риска<br>Возраст 75 лет и больше<br>Артериальная гипертензия<br>Сердечная недостаточность<br>Фракция выброса ЛЖ 35% или меньше<br>Сахарный диабет    |
| 3. Факторы высокого риска<br>Инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или системная эмболия в анамнезе<br>Митральный стеноз<br>Искусственный клапан сердца |

**Примечание:** \* адаптировано из ACC/AHA/ESC.

Таблица 9

**Профилактика тромбоэмболических осложнений при ФП\***

| Факторы риска                                                  | Рекомендуемое лечение                                        |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Нет факторов риска                                             | Аспирин (81-325 мг/сут)                                      |
| Один фактор среднего риска                                     | Аспирин (81-325 мг/сут) или Варфарин (МНО 2,0-3,0, цель 2,5) |
| Любой фактор высокого риска или более 1 фактора среднего риска | Варфарин (МНО 2,0-3,0, цель 2,5)**                           |

**Примечание:** \* адаптировано из ACC/AHA/ESC; \*\*при механических клапанах сердца МНО более 2,5.

котором в покое она была 80 и менее в минуту, а во время теста с 6- минутной ходьбой не превышала 110 в минуту. В исследовании RACE [10] критерием ЧСС являлся уровень в покое менее 100 в минуту. Другие авторы установили отсутствие различий в коли-

честве случаев комбинированной конечной точки (смертность, госпитализации и ИМ) у больных с частотой сердечных сокращений  $\leq 80$  и  $\leq 100$  в минуту [11].

При ЧСС в покое более 100 в минуту прогноз был достоверно хуже. По- видимому, можно считать, что частота желудочковых сокращений в покое при длительно сохраняющейся ФП должна быть меньше 100 в минуту. По данным многих клинических исследований, успешный медикаментозный контроль частоты желудочковых сокращений у больных с ФП достигает 80-90%.

В табл.6 приведены препараты, применяемые для контроля частоты сердечных сокращений у больных с ФП.

При лечении ФП в практической работе используются, наряду с ААП, и другие аритмические препараты (табл. 7.)

Следует отметить, что некоторые из них (статины, омега-3-ПЖК) обладают доказанным антиаритмическим действием, другие имеют не доказанное антиаритмическое действие, но оказывают определенный пролонгирующий эффект.

У больных с пароксизмальной (персистирующей) и перманентной (хронической) формами ФП повышается риск развития ишемического инсульта и системных (периферических) эмболий. С ФП связано более половины всех случаев системных тромбоэмболий, возникающих из сердца, причем большая часть этих эмболий приходится на головной мозг [12]. В таблицах 8 и 9 приведены группы факторов риска тромбоэмболических осложнений при ФП, их профилактика и лечение.

Адекватный выбор антиаритмической терапии, знание всевозможных негативных свойств применяемых лекарственных средств, профилактика и терапия тромбоэмболических осложнений при ФП представляют комплекс актуальных проблем клинической кардиологии.

### Литература

1. Fuster V., Rygin L.E., Cannon D.S. et al., 2001.
2. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al., 1995.
3. Hart R.Y., Halperin J.L., 2001.
4. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al., 1998.
5. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al., 1994.
6. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al., 2008.
7. Steinberg J.S., Sadaniantz A., Kron J. et al., 2004.
8. Kuehlkamp V. et al., 1998.
9. Wyse D.Y., Waldo A.L., Di Marco J. P. et al., 2002.
10. Hagens V.E., Crijns H.F., Van Veldhuisen D. J. et al., 2005.
11. Van Yelder, Wyse D.Y., Chandler M.L. et al., 2006.
12. Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, 2003. Поступила 26.05.2009

*Поступила 26/03-2009*

## ИНФОРМАЦИЯ

### ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ-2010”

С 24 по 26 февраля 2010 г. в Центре международной торговли пройдет Всероссийский научно-образовательный форум “Профилактическая кардиология” и одноименная Международная специализированная выставка.

**Организаторами проекта являются** Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Всероссийское научное общество кардиологов, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Национальное научное общество Кардиоваскулярной профилактики и реабилитации, ЗАО “МЕДИ Экспо”.

**Предстоящий форум** (ранее — “Кардиология”) представляет широкие возможности для повышения профессионального уровня врачей практического здравоохранения в области предупреждения, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и является ареной обсуждения самых актуальных диагностических и лечебных вопросов специальности.

В нашей стране, несмотря на позитивные результаты проводимой государством программы оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), смертность от них по-прежнему остается крайне высокой. Именно поэтому основной акцент на форуме будет сделан на профилактику ССЗ, а также будут рассмотрены причины ССЗ и влияние психо-социальных факторов на их распространенность, представлены современные технологии оценки риска ССЗ и их осложнений; отдельное внимание будет уделено метаболическому синдрому и возможностям предупреждения его осложнений — ССЗ и сахарному диабету.

В рамках **Специализированной одноименной выставки** участникам деловой программы и гостям форума будут представлены новейшие лечебные и профилактические кардиопрепараты, лечебное питание и дженерики, широкий спектр современного медицинского оборудования российских и зарубежных производителей: электрокардиографы, кардиостимуляторы, приборы для передачи ЭКГ по телефону, дыхательная аппаратура, доплеровские системы, оборудование для лечения сердечных аритмий и для интервенционной кардиологии, телеметрические системы и многое другое.

**Более подробную информацию** Вы можете узнать на сайтах:  
<http://www.cardiology-congress.ru/>; <http://www.mediexpo.ru/>  
и по тел.: +7 (495) 721-88-66.

## Уважаемые читатели!

Кроме подписки на журналы через ОАО АГЕНТСТВО «РОСПЕЧАТЬ» (подписные индексы **КВТиП**: 81197 - индивидуальные подписчики, 20847 - предприятия и организации; **РКЖ**: 79210 - индивидуальные подписчики, 81196 - предприятия и организации; **зарубежная подписка**: **КВТиП**: 20435 - индивидуальные подписчики, 20849 - предприятия и организации; **РКЖ**: 20436 - индивидуальные подписчики, 20437 - предприятия и организации) и объединенный каталог «ПРЕССА РОССИИ» (подписные индексы **КВТиП**: 42434 - индивидуальные подписчики, 42524 - предприятия и организации; **РКЖ**: 42432 - индивидуальные подписчики, 42433 - предприятия и организации), Вы можете оформить годовую подписку на 2010 год через **издательство журналов\***.

### Подписка через издательство для индивидуальных подписчиков:

| Вид подписки                                     | Количество номеров в год | Стоимость 1 номера | Годовая подписка на 2010 г. |
|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Кардиоваскулярная терапия и профилактика (КВТиП) | 8                        | 140                | 1120                        |
| Российский кардиологический журнал (РКЖ)         | 6                        | 105                | 630                         |
| КВТиП+РКЖ                                        | 14                       | —                  | 1500                        |

\*Стоимость только по России (цены включают НДС)

Подписная кампания по данному предложению проводится до 26 февраля 2010 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_  
(подпись платателя)

Информация о платателъщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес платателя)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) платателя)

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. \_\_\_\_\_  
(подпись платателя)

Информация о платателъщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес платателя)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) платателя)

Фамилия

Имя

Отчество

Почтовый индекс

Адрес доставки

Адрес (подробно)

Контактный тел.

с кодом города

Вид подписки

**Анкета  
читателя**



## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

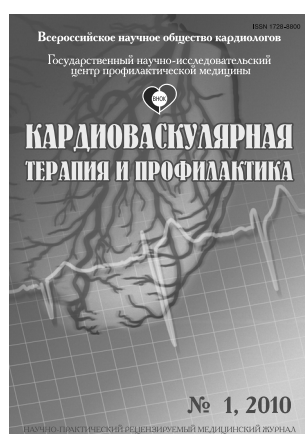
Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов

Главный редактор — Люсов В.А.

Периодичность — 6 раз в год

[www.medi.ru/card](http://www.medi.ru/card)

Оригинальные и экспериментальные исследования, вопросы кардиохирургии и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, лекции и обзоры литературы по проблемам кардиологии, статьи о новых методах диагностики и другая информация для практических врачей.



## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Орган печати Всероссийского Научного Общества Кардиологов

Главный редактор — Оганов Р.Г.

Периодичность — 8 раз в год

[www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal](http://www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal)

Вопросы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью различных методов лечения, лекции кардиологов, оригинальные статьи, научные дискуссии, клинические обзоры и обзоры литературы, рекомендации ВНОК и другая информация для врачей.

### ПОДПИСКА на 2010 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить годовую подписку на 2010 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполните анкету читателя.
2. Заполните квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатите в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя вышлите нам любым из 3-х способов:
  - по почте — 115478, г.Москва, а/я 509;
  - по электронной почте — [nauka@rinet.ru](mailto:nauka@rinet.ru);
  - по факсу — (495) 324-2234

По вопросам подписки  
Обращайтесь в издательство  
по тел.: (495) 324-2234; 323-5388  
e-mail: [nauka@rinet.ru](mailto:nauka@rinet.ru)

Извещение



Форма № ПД-4  
**ООО «Силиция-Полиграф»**

(наименование получателя платежа)

7704622787 № 407 028 108 382 501 307 66  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в Люблинском отделении №7977 СБЕРБАНКА г. Москвы  
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 30101810400000000225  
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Кассир

**ООО «Силиция-Полиграф»**

(наименование получателя платежа)

7704622787 № 407 028 108 382 501 307 66  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

Люблинском отделении №7977 СБЕРБАНКА г. Москвы  
(наименование банка получателя платежа)

БИК 044525225 № 30101810400000000225  
(номер кор./сч. банка получателя платежа)

(наименование платежа)

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Квитанция  
Кассир