



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.
Задонченко В.С.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Чазова И.Е.
Шевченко Н.М.
Школьникова 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)
Ревшвили 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)
Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 1 (81)

2010

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-
индекс): Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 5 *Олесин А.И., Козий А.В., Семенова Е.В., Литвиненко В.А., Шабров А.В.*
Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование)
- 13 *Молчанова Н.Н., Загретдинов И.А., Терегулова А.М., Мингазитдинова Л.Н., Муталова Э.Г., Новикова Л.Б.*
Ремоделирование периферических артерий как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии и абдоминальном ожирении
- 18 *Гончаров А.П., Волов Н.А., Шайдюк О.Ю.*
Синдром обструктивного апноэ во сне у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса
- 24 *Сугак А.Б., Алексеева Е.И., Дворяковский И.В.*
Характеристика поражения миокарда у детей с ювенильными артритами по данным эхокардиографии
- 30 *Кочмашева В.В., Беликов Е.С., Дергунова М.А.*
Морфологическая картина констриктивного перикардита

ORIGINAL ARTICLES

- 5 *Olesin A.I., Koziy A.V., Semenova E.V., Litvinenko V.A., Shabrov A.V.*
Clinical assessment of life-threatening ventricular arrhythmia predictors in patients with ventricular extrasystolia and no morphological heart pathology (a prospective study)
- 13 *Molchanova N.N., Zagretdinov I.A., Teregulova A.M., Mingazitdinova L.N., Motalova E.G., Novikova L.B.*
Peripheral artery remodelling as endothelial dysfunction predictor in patients with arterial hypertension and abdominal obesity
- 18 *Goncharov A.P., Volov N.A., Shaydyuk O.Yu.*
Obstructive sleep apnoea syndrome in patients with Functional Class IV effort angina
- 24 *Sugak A.B., Alekseeva E.I., Dvoryakovskiy I.V.*
Echocardiography patterns of myocardial pathology in children with juvenile arthritis
- 30 *Kochmasheva V.V., Belikov E.S., Dergunova M.A.*
Morphological features of constrictive pericarditis

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 35 *Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В.*
Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста
- 42 *Люсов В.А., Кокорин И.А., Кокорин В.А., Волов Н.А., Гончаров А.П.*
Кардиоверсии дефибрилляторами с би- и монофазной формами разрядов у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

STUDY METHODS

- 35 *Malev E.G., Reeva S.V., Timofeev E.V., Zemtsovsky E.V.*
Modern methods of mitral valve prolapse diagnostics and prevalence assessment in young people
- 42 *Lusov V.A., Kokorin I.A., Kokorin V.A., Volov N.A., Goncharov A.P.*
Cardioversion with bi- and monophasic defibrillators in patients with paroxysmal atrial fibrillation

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 47 *Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Секерко С.А., Соловьева К.В.*
Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца: оценка эффективности телмисартана и эналаприла в лечении

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 47 *Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Sekerko S.A., Solovyeva K.V.*
Left ventricular diastolic dysfunction in coronary heart disease: assessment of telmisartan and enalapril effectiveness

- | | |
|--|--|
| <p>54 <i>Медведев И.Н., Скорятин И.А.</i>
Динамика активности тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертензией с дислипидемией на фоне симвастатина</p> <p>59 <i>Джанашия П.Х., Маркелова И.В., Крылова Н.С., Авдеева Е.В., Назаренко В.А., Николенко С.А.</i>
Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией</p> | <p>54 <i>Medvedev I.N., Skoryatina I.A.</i>
Platelet hemostasis dynamics in simvastatin-treated patients with arterial hypertension and dyslipidemia</p> <p>59 <i>Dzhanashiya P.Kh., Markelova I.V., Krylova N.S., Avdeeva E.V., Nazarenko V.A., Nikolenko S.A.</i>
Ivabradin and atenolol effectiveness comparison in patients with hypertrophic cardiomyopathy</p> |
|--|--|

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

- | | |
|--|---|
| <p>65 <i>Воевода М.И., Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю., Семаева Е.В., Полонская Я.В., Иванова М.В.</i>
Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири</p> <p>70 <i>Афанасьева Г.Н., Панова Т.Н., Дедов А.В.</i>
Артериальная гипертензия и ее осложнения в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в г. Астрахани за период 1983-2005 гг.</p> <p>73 <i>Магомедов О.М., Магомедова П.О., Магомедов Г.М.</i>
Кардиоваскулярные осложнения при лечении рака молочной железы</p> | <p>65 <i>Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Chernyavsky A.M., Tsybal S.Yu., Semaeva E.V., Polonskaya Ya.V., Ivanova M.V.</i>
High prevalence of metabolic syndrome in Siberian men with coronary atherosclerosis</p> <p>70 <i>Afanasyeva G.N., Panova T.N., Dedov A.V.</i>
Arterial hypertension and its complications in 1983-2005 cardiovascular mortality among Astrakhan City citizens</p> <p>73 <i>Magomedov O.M., Magomedova P.O., Magomedov G.M.</i>
Cardiovascular complications in breast cancer treatment</p> |
|--|---|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|---|---|
| <p>77 <i>Люсов В.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., Бенеvская М.А., Кудинова М.А.</i>
Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда</p> <p>82 <i>Драпкина О.М., Козлова Е.И.</i>
Новые способы оптимизации противоишемической терапии</p> <p>85 <i>Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Мусина Н.П.</i>
Азбука кардиолога начинается с аспирина</p> | <p>77 <i>Lusov V.A., Volov N.A., Lebedeva A.Yu., Benevskaya M.A., Kudinova M.A.</i>
Anxiety and depression diagnostic methods in patients with acute myocardial infarction</p> <p>82 <i>Drapkina O.M., Kozlova E.I.</i>
New methods of anti-ischemic therapy optimisation</p> <p>85 <i>Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Musina N.P.</i>
Cardiologists' alphabet starts with Aspirin</p> |
|---|---|

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- | | |
|--|---|
| <p>88 <i>Гуревич М.А., Архипова Л.В.</i>
Особенности течения и фармакотерапии ИБС у пожилых</p> | <p>88 <i>Gurevich M.A., Arkhipova L.V.</i>
Clinical course and pharmacotherapy of coronary heart disease in elderly patients</p> |
|--|---|

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

- | | |
|---|--|
| <p>92 Российский национальный конгресс кардиологов 5-7 октября 2010г, г. Москва (Информационное письмо)</p> <p>95 План мероприятий ВНОК на 2010 год</p> | <p>92 Information Letter
Russian National Cardiology Congress, October 5-7th 2010, Moscow</p> <p>95 Society of Cardiology of the Russian Federation: events in 2010</p> |
|---|--|

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

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф"

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Олесин А.И.^{1*}, Козий А.В.², Семенова Е.В.¹, Литвиненко В.А.², Шабров А.В.¹

Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета с курсом клинической фармакологии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики¹; 442-й окружной военный клинический госпиталь ЛЕНВО МО РФ², Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования – клиническая оценка комплексного определения предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА) у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при проспективном исследовании.

С 1997 по 2002 гг. наблюдалось 199 пациентов нейроциркуляторной дистонией (НЦД), осложненной ЖЭ II – V класса по Лауну в возрасте от 18 до 35 лет (в среднем – 27,3±2,6 года). У всех больных, помимо общеклинического обследования, определяли поздние потенциалы желудочков (ППЖ), дисперсия интервала QT (QTd), турбулентность ритма сердца (TRC) ЖЭ, а также показатели, отражающие возможный механизм развития ЖЭ.

Результаты исследования показали, что у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, выявление показателей, отражающих наличие ЖЭ, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, является предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). Положительная прогностическая значимость показателей, свидетельствующих о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, для развития ИБС и ГБ составили, в среднем, 74% и 44% соответственно, причем при назначении препаратов III класса для устранения ЖЭ и (или) развитии неустойчивой желудочковой тахикардии риск развития ИБС увеличивался, в среднем, до 93%. Выявление у пациентов НЦД показателей, отражающих наличие ЖЭ, обусловленной задержанной постдеполяризацией, является предиктором развития заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с положительной прогностической значимостью, составившей, в среднем, 61%. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений TRC ЖЭ не превышала 30%. Показатели и предикторы, характеризующие механизм развития ЖЭ и риск возникновения ЖЖА у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, высоко коррелировали (r > 0,50) с факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, желудочковая экстрасистолия, отсутствие структурных изменений сердца, прогнозирование заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время известно, что желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) выявляется у пациентов без структурных изменений сердца [1,7]. В большинстве случаев она протекает благоприятно, однако ЖЭ может быть одним и единственным проявлением начала развития различных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой системы, таких, как ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ) и т. д. [1,7]. Для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖЖА) у пациентов с ЖЭ используются такие предикторы, как определение дисперсии интервала QT (QTd), поздних потенциалов желудочков (ППЖ), турбулентности ритма сердца (TRC) ЖЭ и т. д. [1,7]. В доступной нам литературе не было обнаружено сведений о возможности использования предикторов возникновения ЖЖА у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца, в том числе в зависимости от механизма

ее развития, для прогнозирования развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования – клиническая оценка комплексного определения предикторов ЖЖА у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при проспективном исследовании.

Материал и методы

С 1997 по 2002 гг. наблюдалось 199 пациентов с нейроциркуляторной дистонией (НЦД), осложненной ЖЭ II – V класса по Лауну в возрасте от 18 до 35 лет (в среднем – 27,3±2,6 года). Критерием включения явились наличие синусового ритма, отсутствие структурных изменений сердца. Контрольную группу составили 62 здоровых пациента без нарушений сердечного ритма (НСР) в возрасте от 18 до 33 лет (в среднем – 25,3±1,8 года).

Диагноз НЦД устанавливался после исключения заболеваний кардиоваскулярной системы и наличия экстракардиальной патологии, самостоятельно или опосредованно приводящих к развитию ЖЭ (ИБС, ГБ, гиперлипидемия, ревматизм, кардиомиопатии, пороки сердца, миокардит, постмиокардитический кардиосклероз, ожирение, метаболический синдром, желудочковые парасистолы, наличие синдрома удлиненного или укороченного QT, ранней реполяризации, тиреотоксикоз, анемии различного генеза, хронические заболевания легких, легочное сердце, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта – такие, как язвенная болезнь, эрозивный гастрит, грыжа пищеводного отдела диафрагмы, дискинезии, аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей и т. д.), а также препаратов или токсических продуктов, способных индуцировать развитие ЖЭ. У всех пациентов учитывалось наличие факторов риска развития заболеваний кардиоваскулярной системы – таких, как отягощенная наследственность, гиподинамия, избыточные психоэмоциональные нагрузки, злоупотребление кофе, вредные привычки (курение, употребление алкоголя (в пересчете на 96° спирт) и т. д.

Всем обследуемым пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее стресс-эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления с помощью системы “Кардиотехника” (АОЗТ “ИНКАРТ” НИИ кардиологии МЗ России, Санкт-Петербург), исследование центральной и внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографа SIM-5000 по общепринятой методике с определением сердечного индекса (СИ), фракции выброса левого желудочка (ФВлж), максимальных скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А) с расчетом их соотношения, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММлж) [9]. Кроме того, всем больным проводилось определение ТРС по методике G. Schmidt et al. [11]. Для оценки ТРС определялись два показателя: начало турбулентности (turbulence onset) ТО – учащение синусового ритма вслед за экстрасистолией, наклон турбулентности (turbulence slope) (TS) – интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Для расчета ТРС использовали записи ЭКГ, которые содержали 3-5 синусовых R-R интервалов, идущих подряд до экстрасистолы и 15-20 синусовых интервалов R-R, следующих подряд сразу за компенсаторной паузой, причем максимальный индекс преждевременности экстрасистолического комплекса должен составлять 20%, а постэкстрасистолическая пауза – по крайней

мере, на 20% длиннее синусового интервала R-R. Показатель ТО рассчитывается как отношение разницы между суммами значений первых двух синусовых R-R интервалов, следующих за экстрасистолой, и последних двух синусовых R-R интервалов перед ней к сумме двух синусовых R-R интервалов до экстрасистолы, выраженное в процентах. Для определения TS (единица измерения – в мс/RR) рассчитывается наклон изменений R-R интервалов с помощью прямых линий регрессии для каждых 5 R-R интервалов из 20 следующих за компенсаторной паузой (RR [1]~RR [5], RR [2]~RR [6] ... RR [16]~RR [20]). За значение TS принимали максимальный положительный регрессионный наклон. Данные одного больного усреднялись с использованием стандартных статистических методов. За наличие патологических значений ТРС принимались: ТО > 0%, TS < 2,5 мс/RR [11]. Всем пациентам определялись ППЖ по методике M.V. Simpson (1981) [3,10,11] и QTd (автоматическим методом) по методу C.P. Day et al. (1990) [1,7] путем оценки разницы между максимальным и минимальным интервалом QT (в мс) при одновременной регистрации 12 стандартных отведений ЭКГ с помощью прибора “Полиспектр” (фирма “Нейрософт”, г. Иваново). При QTd от 30 мс до 80 мс (норма < 30 мс) расценивали как средний, от 80 мс до 100 мс – высокий и более 100 мс – очень высокий риск развития ЖЖА [1,7]. Для выявления ППЖ проводилась запись сигналусредненной ЭКГ с использованием X, Y, Z отведений. Усреднялось от 100 до 400 комплексов P-QRST с последующей фильтрацией в полосе частот 40-250 Гц. Критериями наличия ППЖ явилось: увеличение фильтрованного комплекса QRS более 114 мс, длительность низкоамплитудного комплекса в конце комплекса QRS (LAS-40) более 38 мс, среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного QRS-комплекса (RMS-40) менее 20 мкВ [8]. Наличие ППЖ определяли, если имелись, как минимум, два из перечисленных критериев [8]. Кроме того, рассчитывался индекс, отражающий риск развития ЖЖА (РРЖЖА) по формуле [5]: $РРЖЖА = A \div B$, где РРЖЖА – риск развития ЖЖА (в относительных единицах), А – линейное отклонение (ЛО) скорректированного предэктопического интервала (ПДИкор.) ЖЭ (в мс) не менее чем в 20 экстрасистол, рассчитанное отдельно для левоЖЭ (ЛЖЭ) и правоЖЭ (ПЖЭ), В – количество ЖЭ, используемых для исследования (выраженное в количестве ЖЭ в час), причем значения этого индекса < 0,5 отражают высокий риск развития ЖЖА с прогностической значимостью, составляющей, в среднем, 96% [4,5,6].

Всем пациентам была рекомендована модификация образа жизни, включающая отказ от вред-

Таблица 1

**Характеристика больных, жалобы, частота и характер желудочковой экстрасистолии, эффективность
противоаритмической терапии у пациентов без структурных изменений сердца**

Группы больных	Контрольная группа (n = 62)	Группа сравнения (n = 83)	Основная группа (n = 116)
Показатели			
Мужчины	42(67,74%)	61(73,49%)	80(68,97%)
Женщины	20(32,26%)	22(25,51%)	36(31,03%)
Возраст: 18-22 лет	15(24,19%)	17(20,48%)	24(20,69%)
Возраст: 23-28 лет	19(30,65%)	23(27,71%)	25(21,55%)
Возраст: 29-35 лет	28(45,16%)	43(51,81%)	67(57,76%)
Индекс массы тела <19,5 ед.	17(27,42%)	28(33,73%)	41(35,34%)
Отягощенная наследственность по ГБ, ИБС и т. д.	34(54,84%)	48(57,83%)	71(61,21%)
Употребление поваренной соли > 5 г/сутки	18(29,03%)	29(34,94%)	44(37,93%)
Употребление алкоголя	46(74,19%)	64(77,11%)	92(79,31%)
Курение	33(53,23%)	46(55,42%)	73(62,93%)
Избыточные психо-эмоциональные нагрузки	29(46,77%)	39(46,99%)	52(44,83%)
Гиподинамия	17(27,42%)	28(33,73%)	38(32,76%)
“Перебои” в работе сердца	-----	45(54,22%)	61(52,59%)
“Колющие” боли в левой половине грудной клетки	-----	66(79,52%)	86(74,14%)
Одышка при физической нагрузке	-----	64(77,11%)	82(70,69%)
Головокружение	-----	9(10,84%)	11(9,48%)
Повышенная утомляемость	-----	37(44,58%)	54(46,55%)
Солдаты	8(12,90%)	11(13,25%)	18(15,52%)
Студенты, курсанты	15(24,19%)	14(16,86%)	14(12,07%)
Служащие, офицеры	24(38,72%)	31(37,35%)	41(35,34%)
Ответственные работники, бизнесмены	15(24,19%)	23(27,83%)	43(37,07%)
ЖЭ II класса	-----	46(55,42%)	68(58,62%)
ЖЭ III-IV классов	-----	37(44,58%)	48(41,38%)
ЛЖЭ	-----	25(30,12%)	50(43,10%)
ПЖЭ	-----	58(69,88%)	66(57,75%)
Кардиопротективная терапия	-----	59(71,08%)	63(54,31%)
Препараты II (IV) классов	-----	24(28,92%)	21(18,10%)
Препараты III класса	-----	-----	32(27,59%)*
Рецидивирование ЖЭ после отмены терапии	-----	26(31,33%)	71(61,21%)*
Развитие неустойчивой ЖТ после отмены терапии	-----	-----	37(31,90%)*

Примечание: * – достоверность различия показателей в сравнении с контрольной группой (при $p < 0,05$), прочерк – показатели не регистрировались.

ных привычек. Для устранения ЖЭ вначале проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, триметазидин, седативная терапия, полиненасыщенные жирные кислоты, а при отсутствии эффекта – препараты II (IV) класса: анаприлин в дозе 60-120 мг в сутки, метопролол или атенолол в дозе 100-150 мг в сутки соответственно, дилтиазем в дозе 180-240 мг в сутки, верапамил в дозе 160-240 мг в сутки, а при их неэффективности – III класса: соталол в дозе 160-320 мг в сутки и в последнюю очередь – кордарон в дозе 600 – 800 мг в сутки. Длительность применения антиаритмических средств составила не менее 2 – 5 дней, а кордарона – 8-10 дней. Для исключения аритмогенного действия противоаритмической терапии всем пациентам при ее назначении до или вначале приема и при даль-

нейшем применении не реже 1 раза в 2-4 дня на протяжении 7-14 дней проводилось суточное мониторирование ЭКГ [1,7]. Критерием положительного эффекта явилось уменьшение ЖЭ на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парной, групповой ЖЭ и пробежек, при их наличии, ЖТ по данным суточного мониторирования ЭКГ [1,2,7]. Противоаритмическая терапия проводилась на протяжении 3-6 месяцев. Затем через 7-10 дней после ее отмены, при применении кордарона – через 30-45 дней – проводилось суточное мониторирование ЭКГ и при возобновлении ЖЭ продолжалась противоаритмическая терапия.

Контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ проводили 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ – не реже 1 раза в 3 месяца.

Таблица 2

Состояние гемодинамики, поздних потенциалов желудочков, дисперсии интервала QT, турбулентности ритма сердца желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца после первого обследования в зависимости от выявленных заболеваний при проспективном наблюдении

Группы больных	Контрольная группа n = 62	Группа сравнения n = 83	ИБС n = 34	ГБ n = 31	Заболевания ЖКТ n = 51
Показатели	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
СИ, л×мин/м ²	3,56±0,12	3,45±0,11	3,54±0,09	3,49±0,10	3,52±0,12
ФВлж, %	68,78±1,23	68,47±1,21	67,28±1,54	65,83±2,33	69,35±2,37
Е/А	1,22±0,02	1,17±0,02	1,28±0,01	1,27±0,02	1,28±0,03
ИММлж, г/м ²	110,36±0,27	109,23±0,21	111,52±0,32	108,76±0,41	111,97±0,36
Tot QRS, мс	123,27±7,14	121,11±6,21	131,15±2,10*	122,34±4,56	123,23±3,54
LAS-40, мс	42,48±7,23	41,34±6,92	67,36±4,28*	49,50±5,89	42,75±4,86
RMS-40, мкВ	33,86±2,67	31,78±2,41	21,12±2,58*	25,74±7,31	34,10±7,83
QTd, мс	44,65±12,57	48,76±11,34	64,75±7,81*	53,46±12,47	45,23±6,75
ТО, % (норма < 0%)	-----	0,11±0,27	0,17±0,55	0,14±0,49	-0,27±0,55
TS, мс/RR (норма > 2,5 мс/RR)	-----	16,34±2,78	11,60±2,66	15,34±2,85	15,78±2,47
РРЖА, ед	-----	1,34±0,12	0,56±0,24*	0,69±0,26	1,78±0,47

Примечание: * – достоверность различия показателей у больных в сравнении с контрольной группой, ♦ – в сравнении с группой сравнения (при $p < 0,05$), прочерк – показатели не регистрировались.

Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно. Длительность наблюдения обследованных пациентов составила от 1 года до 10 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ЭВМ с использованием критерия “t” Стьюдента, χ^2 и стандартных пакетов программ Statistica, версия 5.773.

Результаты и обсуждение

У 122(61,31%) пациентов ЖЭ купировалась после модификации образа жизни и при использовании кардиопротективной терапии, у 48(24,12%) пациентов – при применении препаратов II (IV) классов, а у остальных – с помощью препаратов III класса (соталол, кордарон). После отмены противоаритмической терапии (через 3 – 6 месяцев от ее начала) ЖЭ рецидивировала у 97(48,74%) больных, причем у 37(38,14%) из них отмечалось развитие неустойчивой ЖТ и для ее устранения были эффективны препараты III класса.

При проспективном наблюдении все обследуемые пациенты были разделены на две группы. В основную группу было включено 116(58,29%) пациентов с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта при последующем наблюдении в течение 1-10 лет после первого обследования. Остальные пациенты составили группу сравнения, у которых, как и у пациентов контрольной группы, не наблюдалось структурных изменений сердца при первом и пос-

ледующих обследованиях, а также отсутствие развития заболеваний сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 34(29,31%) пациентов основной группы была выявлена ИБС, в том числе 8(33,33%) из них перенесли инфаркт миокарда (ИМ), причем у 22(64,71%) из 34 больных диагноз был верифицирован с помощью коронарной ангиографии (у них был выявлен стеноз средних и мелких коронарных артерий), у 31(26,72%) – ГБ, у 51(43,97%) – заболевания ЖКТ: у 16(31,37%) из них – язвенная болезнь, у 18(35,29%) – эрозивный гастрит, а у остальных – недостаточность кардиального отдела или грыжа пищеводного отдела диафрагмы. Характеристика больных, частота ЖЭ, эффективность противоаритмической терапии у пациентов без структурных заболеваний сердца представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, у больных основной группы отмечалось достоверно чаще назначение препаратов III класса, рецидивирование ЖЭ и развитие неустойчивой ЖТ после отмены противоаритмической терапии в сравнении с группой сравнения, в то время как достоверного различия по полу, возрасту, социальному положению, отягощенной наследственности, наличию вредных привычек, жалоб, частоты ЖЭ в сравнении с остальными обследованными пациентами выявлено не было. Состояние гемодинамики, ППЖ, QTd, TPC ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца в зависимости от выявленных заболеваний при проспективном обследовании представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, у больных с развитием ИБС при проспективном

обследовании после первого обследования были достоверно больше Tot QRS, LAS-40, QTd и достоверно меньше RMS-40, РРЖЖА в сравнении с остальными обследованными пациентами. Развитие неустойчивой ЖТ коррелировало со значениями РРЖЖА < 0,5 ($r = 0,82$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс ($r = 0,78$), Tot QRS > 121 мс ($r = 0,58$), ТО > 0% ($r = 0,42$), QTd > 80 мс ($r = 0,22$). Развитие ИБС коррелировало с назначением препаратов III класса ($r = 0,95$), развитием неустойчивой ЖТ ($r = 0,92$), со значениями РРЖЖА < 0,5 ($r = 0,83$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс ($r = 0,69$), ТО > 0% ($r = 0,39$), выявленными ППЖ ($r = 0,32$), в то время как с остальными изучаемыми показателями корреляция не превышала 0,30. Значения РРЖЖА < 0,5 у этих больных коррелировали с наличием избыточных психо-эмоциональных нагрузок ($r = 0,75$), гиподинамией ($r = 0,68$), курением более 1 пачки в день ($r = 0,52$), употреблением поваренной соли > 5 г/сутки и алкоголя > 550 мл/неделю ($r = 0,43$ и $r = 0,35$ соответственно), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,32$), в то время как с остальными изучаемыми факторами риска корреляция не превышала 0,30. Развитие ГБ коррелировало со значениями РРЖЖА < 0,5 ($r = 0,77$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,59$), ТО > 0% ($r = 0,41$), в то время как с остальными изучаемыми показателями корреляция не превышала 0,30. Значения РРЖЖА < 0,5 и ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс у больных ГБ коррелировало с наличием избыточных психо-эмоциональных нагрузок ($r = 0,82$), гиподинамией ($r = 0,69$), употреблением поваренной соли > 5 г/сутки и алкоголя > 550 мл/неделю ($r = 0,68$ и $r = 0,55$ соответственно), курением более 1 пачки в день ($r = 0,49$), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,35$), в то время как с остальными изучаемыми факторами риска корреляция не превышала 0,30. Развитие заболеваний ЖКТ коррелировало с рецидивированием ЖЭ после отмены кардиопротективной терапии ($r = 0,96$), со значениями ЛО ПДИкор. мономорфной ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,86$), наличием полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. > 10 мс ($r = 0,53$) с положительной прогностической значимостью, составившей, в среднем, 78,12%, 69,34% и 47,56% соответственно, а также индекса массы тела < 19,5 ед. ($r = 0,85$), избыточных психо-эмоциональных нагрузок ($r = 0,76$), курением более 1 пачки в день ($r = 0,72$), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r = 0,67$), в то время как с остальными изучаемыми показателями и факторами риска корреляция не превышала 0,40. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС для использованной противоритмической терапии препаратами III класса, развития неустойчивой ЖТ, значений

РРЖЖА < 0,5, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс составила 94,12%, 91,89%, 82,93%, 65,31% соответственно, в отношении развития ГБ для значений РРЖЖА < 0,5, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс составила 49,06%, 39,29% соответственно, в отношении развития заболеваний ЖКТ для значений ЛО ПДИкор. полиморфной ПЖЭ > 10 мс, ЛО ПДИкор. мономорфной ПЖЭ < 10 мс составила 90,91%, 80,39% соответственно. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для остальных изучаемых показателей – таких, как выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ, а также для факторов риска развития этих заболеваний не превышала 30%.

В настоящее время классическая генетика продемонстрировала, что наследуемость заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, ГБ, составляет около 40% [1,7]. Наличие различных факторов риска или их ассоциаций в сочетании с наследственной предрасположенностью вначале приводит к дисбалансу вегетативной нервной системы, причем чаще – при преимущественной активизации симпатического звена, в том числе с развитием, в ряде случаев, ЖЭ, что вначале расценивается как НЦД или соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, а затем – к реализации формирования этих заболеваний с развитием соответствующей симптоматики [1,7].

Результаты настоящего исследования показали, что у 61,31% пациентов НЦД ЖЭ купировалась после модификации образа жизни и при использовании кардиопротективной терапии, у 24,12% пациентов – при применении препаратов II (IV) классов, а у остальных – с помощью препаратов III класса (соталол, кордарон). После отмены терапии (через 3 – 6 месяцев от ее начала) ЖЭ рецидивировала у 48,74% пациентов, причем у 38,14% из них отмечалось развитие неустойчивой ЖТ и для устранения этой аритмии были назначены препараты III класса. У 58,29% наблюдавшихся пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, при проспективном наблюдении отмечалось развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта в течение 1-10 лет после первого обследования. У 29,31% из них была выявлена ИБС, причем 33,33% из них перенесли ИМ, у 26,72% – ГБ, у 43,97% – заболевания ЖКТ, представленные в 31,37% случаях язвенной болезнью, а у остальных – эрозивным гастритом и (или) недостаточностью кардиального отдела или грыжей пищеводного отдела диафрагмы. У остальных обследованных пациентов не было выявлено как структурных изменений сердца при первом и последующих обследованиях, так и заболеваний сердечно-сосудистой системы или ЖКТ.

В настоящее время известно, что развитие ЖЭ может быть вызвано различными механизмами, в частности механизмом ранней или задержанной постдеполяризации, re-entry. ЖЭ, обусловленная механизмом задержанной постдеполяризации, связана с меньшей гиперполяризацией клеточных мембран, в сравнении с аритмиями с механизмом re-entry и ранней постдеполяризации, что отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов: в 90% случаев она купируется с помощью кардиопротективной или антиангинальной терапии (у больных ИБС) в сочетании с препаратами II (IV) классов или соталолом [3,4,6], в то время как дальнейшее увеличение гиперполяризации мембран, вероятно, обусловлено более глубокими метаболическими нарушениями или в результате органического поражения миокардиоцитов, что характерно для ЖЭ, обусловленной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry [10]. При развитии ЖЭ, обусловленной этими механизмами, как правило, наблюдается практически одинаковый ПДИ ЖЭ [4,5,6], она часто трансформируется в ЖЖА [5,6], а для ее устранения наиболее эффективны препараты III класса или кардиохирургические вмешательства [3,4,5,6]. Следует отметить, что, согласно полученным нами ранее клинико-экспериментальным данным, наличие ЖЭ, связанной с механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, косвенно подтверждается значениями ЛО ПДИкор. ЖЭ < 10 мс, рассчитанных отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, индекса РРЖЖА < 0,5 и высоким риском развития ЖЖА, а ЖЭ, обусловленной механизмом задержанной постдеполяризации – наличие мономорфной и полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. < 10 мс и > 10 мс соответственно.

Сходные данные, свидетельствующие о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, были получены в настоящем исследовании.

Параметры, отражающие наличие ЖЭ, обусловленной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, у пациентов НЦД высоко коррелировали при проспективном исследовании с развитием ИБС и ГБ. В частности, развитие ИБС коррелировало ($r=0,95-0,69$) с назначением препаратов III класса, развитием неустойчивой ЖТ, со значениями РРЖЖА < 0,5, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 94,12%, 91,89%, 82,93%, 65,31% соответственно, а развитие ГБ – коррелировало ($r=0,77-0,59$) со значениями РРЖЖА < 0,5 ($r=0,77$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс ($r=0,59$) с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 49,06%, 39,29% соответственно.

Наличие ЖЭ, связанных с механизмами ранней

постдеполяризации и re-entry, у пациентов НЦД, по-видимому, обусловлено изменениями на клеточном уровне, включающие развитие фиброза, изменение ориентации кардиомиоцитов с последующей их гибелью посредством некроза и апоптоза в результате развития структурных изменений, в том числе в мелких коронарных артериях, которые обычно не определяются при применении общеклинических, в том числе инструментальных, исследований [1,7], что косвенно подтверждается результатами нашего исследования: ЖЭ, вызванная этими механизмами, высоко коррелировала ($r=0,82-0,49$) с наличием избыточных психо-эмоциональных нагрузок, гиподинамией, курением более 1 пачки в день, употреблением поваренной соли > 5 г/сутки и алкоголя > 550 мл/неделю.

Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ не превышала 30%.

ППЖ, QTd идентифицируют отсроченное, фрагментированное ПВ, которое представляет собой анатомический субстрат предрасполагающий к формированию петли re-entry [1,2,7,8]. ТРС ЖЭ отражает вегетативную реакцию (преимущественно барорецептивную) сердечно-сосудистой системы в ответ на развитие ЖЭ [10,14]. Однако, несмотря на высокую специфичность (около 90%) этих показателей у пациентов ЖЭ без структурных изменений сердца, их положительная прогностическая ценность в отношении развития внезапной смерти и фатальных ЖА достаточно низкая (< 30%) и соответствует IIб классу доказательств [2,7].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

ЖЭ, как предиктор развития заболеваний ЖКТ, по-видимому, связана с обратимым характером нарушения функции кардиомиоцитов, что характерно для механизма задержанной постдеполяризации и обусловлено преимущественно к дисбалансом вегетативной нервной системы и минимальными метаболическими изменениями кардиомиоцитов, что подтверждается результатами нашего исследования: рецидивирование ЖЭ после отмены кардиопротективной терапии ($r=0,96$), наличие мономорфной и полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. < 10 мс и > 10 мс соответственно ($r=0,86$ и $0,53$ соответственно), индекса массы тела < 19,5 ед. ($r=0,85$), избыточных психо-эмоциональных нагрузок ($r=0,76$), курением более 1 пачки в день ($r=0,72$), употреблением более 5 чашек кофе в день ($r=0,67$), в то время как с остальными изучаемыми показателями и факторами риска корреляция не превышала 0,40.

Таким образом, у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, выявление показателей, отражающих наличие ЖЭ, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, является предиктором развития ИБС и ГБ. Положительная прогностическая значимость показателей, свидетельствующих о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, для развития ИБС и ГБ составили в среднем 74% и 44% соответственно, причем при назначении препаратов III класса для устранения ЖЭ и (или) развитии неустойчивой ЖТ риск развития ИБС увеличивался в среднем до 93%. Выявление у пациентов НЦД показателей, отражающих наличие ЖЭ, обусловленной задержанной постдеполяризацией, является предиктором развития заболеваний ЖКТ с положительной прогностической значимостью, составившей в среднем 61%.

Выводы

1. У 58,29% пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, при проспективном наблюдении отмечалось развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы или желудочно-кишечного тракта в течение 1-10 лет после первого обследования. У 29,31% из них была выявлена ИБС, причем 33,33% из них перенесли ИМ, у 26,72% – ГБ, у 43,97% – заболевания ЖКТ, представленные в 31,37% случаях язвенной болезнью, а у остальных – эрозивным гастритом и (или) недостаточностью кардиального отдела или грыжей пищеводного отдела диафрагмы.

2. У пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, выявление показателей, отражающих наличие ЖЭ, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, является предиктором развития ИБС и ГБ. Положительная прогностическая значимость показателей, свидетельствующих о наличии ЖЭ с этими механизмами развития, для раз-

вития ИБС и ГБ составили в среднем 74% и 44% соответственно, причем при наличии положительного эффекта препаратов III класса для ее устранения риск развития ИБС увеличивался в среднем до 93%. Выявление у пациентов НЦД показателей, отражающих наличие ЖЭ, обусловленной задержанной постдеполяризацией, является предиктором развития заболеваний ЖКТ с положительной прогностической значимостью, составившей в среднем 61%.

3. Развитие ИБС у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, коррелировало ($r = 0,95-0,69$) с назначением препаратов III класса, развитием неустойчивой ЖТ, со значениями РРЖЖА $< 0,5$, ЛО ПДИкор. ЛЖЭ < 10 мс с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 94,12%, 91,89%, 82,93%, 65,31% соответственно, а развитие ГБ коррелировало ($r = 0,77-0,59$) со значениями РРЖЖА $< 0,5$ ($r = 0,77$), ЛО ПДИкор. ЛЖЭ или ПЖЭ < 10 мс ($r = 0,59$) с положительной прогностической значимостью этих показателей, составивших 49,06%, 39,29% соответственно. Развитие заболеваний ЖКТ у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, коррелировало с рецидивированием ЖЭ после отмены кардиопротективной терапии ($r = 0,96$), выявлением мономорфной и полиморфной ПЖЭ со значениями ЛО ПДИкор. < 10 мс и > 10 мс соответственно ($r = 0,86$ и $0,53$ соответственно).

4. Положительная прогностическая значимость в отношении развития ИБС, ГБ, заболеваний ЖКТ для выявленных ППЖ, QTd > 80 мс, патологических значений ТРС ЖЭ не превышала 30%. Показатели и предикторы, характеризующие механизм развития ЖЭ и риск возникновения ЖЖА у пациентов НЦД, осложненной ЖЭ, высоко коррелировали ($r > 0,50$) с факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Литература

1. Клиническая кардиология. Пер с англ. /Под ред. В.Н. Хирманова. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: “Издательство БИНОМ” – “Невский Диалект”, 2002. – 672 с.
2. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2005. – 252 с.
3. Олесин А.И., Шабров А.В., Голуб Я.В. и др. Оценка эффективности лечения желудочковых нарушений сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от механизма их развития // Кардиология.-2000.- №1.-С.64-68.
4. Олесин А.И., Шабров А.В., Синенко В.И. и соавт. Возможность дифференцированного лечения желудочковых нарушений сердечного ритма в зависимости от механизма их развития. // Кардиология.-2005.-№5.-С.75-76.
5. Олесин А.И., Шабров А.В., Козий А.В. и др. Способ прогнозирования внезапной смерти у больных с лево- и правожелудочковой экстрасистолией – Патент Российской Федерации № 2312591, опубликован 20.12.2007 г., Бюллетень изобретений № 35.
6. Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и соавт. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование) // Российский кардиологический журнал.-2009.-№1.-С.24-30.
7. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8/ed Libby P. et al. – Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2007. – 2183 p.
8. Breithardt G., Cain M.E., el-Sherif N. et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology.// Eur. Heart J. - 1991. - Vol.12., N 4. – P. 473-80.
9. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Пер. с англ. Под ред. В.В. Миткова. – М.: Видар, 1999. – 512 с.
10. Физиология и патофизиология сердца: Т.1: Пер. с англ./ Под ред. Н.Сперлакисиса. – М.: Медицина, 1990. – 624 с.
11. Schmidt G., Malik M., Berthel P. et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor mortality after acute myocardial infarction // Lancet. – 1999. – Vol. 353, N 2. – P.130-196.

Abstract

The study aim was a prospective clinical assessment of life-threatening ventricular arrhythmia (LTVA) predictors in patients with ventricular extrasystolia (VE) and no morphological heart pathology.

From 1997 to 2002, 199 patients, aged 18-35 years (mean age $27,3 \pm 2,6$ years), with neuro-circulatory dystonia (NCD) and Lown Class II-V VE, were followed up. All participants underwent general clinical examination and the assessment of late ventricular potentials (LVP), QT interval dispersion (QTd), VE heart rate turbulence (HRT), and potential pathogenetic VE mechanisms.

In NCD patients with VE due to early post-depolarization and re-entry mechanisms, VE was a predictor of coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH), with positive predictive values (PPV), respectively, of 74% and 44%. If these patients received Class III medications for VE treatment, and/or unstable ventricular tachycardia was developed, the risk of CHD increased up to 93%. In NCD patients with VE due to delayed post-depolarisation mechanism, PPV for gastrointestinal disease (GID) was 61%. For LVP, $QTd > 80$ ms, and pathological VE HRT values, PPV in regard to future CHD, AH, or GID was under 30%. The predictors reflecting the mechanisms of VE development and LTVA risk were highly correlated ($r > 0,50$) with traditional cardiovascular and gastrointestinal risk factors.

Key words: Ventricular arrhythmias in patients without morphological heart pathology – predicting cardiovascular disease.

Поступила 19/10-2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: olesin58@mail.ru

[Олесин А.И. (*контактное лицо) – д.м.н., профессор кафедры, Козий А.В. – врач-кардиолог 17 отделения, заочный аспирант кафедры, Семенова Е.В. – аспирант, Литвиненко В.А. – начальник кардиологического центра, Шабров А.В. – академик РАМН з. д. н. РФ проф. д.м.н. заведующий кафедрой].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ КАК ПРЕДИКТОР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

Молчанова Н.Н., Загретдинов И.А., Терезулова А.М., Мингазитдинова Л.Н.* , Муталова Э.Г., Новикова Л.Б.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Резюме

Проведено изучение степени выраженности ригидности сонной (ОСА) и бедренной (ОБА) артерии, почечных артерий (МПА); их эластичности, а также состояние вазодилататорной функции эндотелия у 60 пациентов с артериальной гипертонией (АГ) с ожирением, и 20 больных с гипертонической болезнью (ГБ). В ходе исследования выявлены выраженные структурно-функциональные изменения периферических артерий со снижением их эластичности, усилением упругости сосудистой стенки, ранние атеросклеротические изменения в ОСА, ОБА у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР) по сравнению с больными ГБ. Ригидность периферических сосудов зависит от степени АГ, давности заболевания, уровня липидов сыворотки крови. Установлены нарушения функции эндотелия с нарастанием факторов метаболизма у больных АГ, что подтверждается наличием достоверной корреляционной связи между уровнем иммунореактивного инсулина (ИРИ) и пробой на реактивную гиперемии плечевой артерии ($r=-0,238$; $p=0,04$).

Ключевые слова: артериальная гипертония, ригидность сосудистой стенки, эндотелиальная функция, ожирение, инсулинорезистентность.

Артериальная гипертония остается серьезной проблемой здравоохранения развитых стран. Актуальность данной проблемы сохраняется в связи с крайне высокой частотой нарушений мозгового и коронарного кровообращения, поэтому исключительное значение придается выявлению поражения жизненно важных “органов-мишеней” (сердце, почки, сосуды) (Российские рекомендации ВНОК, 2004).

Прогноз отягощается при сочетании АГ с метаболическими нарушениями. В настоящее время отмечено частое сочетание АГ с ожирением, гиперхолестеринемией, инсулинемией. Эпидемиологическими исследованиями показана тесная связь между ожирением, атеросклерозом и АГ [1,3]. В то же время не совсем ясным и противоречивым остается характер поражения крупных сосудов, его взаимосвязь с указанными выше факторами при АГ. Повышенный риск атеросклеротического поражения сосудов обнаруживается еще до клинических проявлений гипертонической болезни. Эти данные указывают на то, что сосудистые изменения развиваются постепенно, в течение длительной скрытой стадии заболевания, где не уточнена роль таких факторов нарушения метаболизма как ожирение, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Связь между факторами риска атеросклероза и толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий доказана в экспериментальных и клинических исследованиях [11,13].

Согласно современным данным, одной из ведущих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний является дисфункция эндотелия, а функциональное и морфологическое состояние сосудистой стенки тесно связано с активностью ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Ангиотензин II является антагонистом оксида

азота (NO), влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток, увеличивая продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки. С другой стороны ангиотензин II увеличивает содержание анионов супероксида O_2 , который является одним из возможных окислителей липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [14,15]. Ангиотензину II, кроме мощного вазодилатирующего действия, отводится значительная роль в процессе ремоделирования сосудов как стимулятора гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов.

В свою очередь, метаболические нарушения стимулируют систему РААС, вызывая целый каскад эффектов как повышение гидравлического давления в клубочках почек, гипертрофию кардиомиоцитов, стимуляцию эндотелия, способствуя росту сердечного выброса и общего периферического сопротивления [6,7]. Эти процессы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, инициируют атеросклероз.

В связи с этим, целью данной работы явилось изучение связи ремоделирования периферических сосудов с факторами метаболизма как ожирение, инсулинемия и параметрами, характеризующими функциональное состояние эндотелия у женщин с артериальной гипертонией.

Материал и методы

Обследовано 80 пациентов с АГ, из них 20 больных с гипертонической болезнью II стадии и 60 – с ожирением. Для оценки ожирения использовалась классификация ВОЗ (1999), в которой избыток массы тела оценивался по значениям индекса массы тела (индекс Кетле), где нормальные значения индекса массы тела (ИМТ)

в интервале 18–25 кг/м², избыток массы тела – в интервале 25,1–29,9 кг/м², ожирение – ИМТ в пределах 30 кг/м² и более.

Больные с ГБ имели нормальный или несколько повышенный ИМТ, в среднем – 25,3±0,28 кг/м², средний возраст – 50,8±2,2 лет; вторую группу составили 60 женщин, имеющие АГ с ожирением (ИМТ-30 кг/м² и более), из них 42 пациента (70%) только с ожирением, в среднем ИМТ составило 30,6±0,73 кг/м² и у 18 пациентов (30%) ожирение сочеталось с ИР (ИМТ- 31,8±0,91 кг/м²), средний возраст составил соответственно 49,34±2,48 лет и 50,3±3,22 лет. Из числа обследованных были исключены больные с сахарным диабетом, ИБС, инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Определяли также объем талии (ОТ), бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ для диагностики типа ожирения.

Изучалось содержание липидов в сыворотке крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ХСЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП), триглицериды (ТГ).

Изучение углеводного обмена проводилось путем определения концентрации глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом с помощью стандартных наборов “BIOALA-TEST”, оральный глюкозотолерантный тест проводился по стандартной схеме с введением 75 г глюкозы per os. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определялся натощак и в оральном глюкозотолерантном тесте с помощью стандартного набора “INSULIN RIA DSL-1600”. Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась как снижение отношения концентрации глюкозы в крови (мг/дл) к уровню ИРИ (мкЕд) ≤ 6. Метаболические нарушения выставлялись на основании критериев АТР III (Adult Treatment Panel III).

Для оценки структурно-функциональных изменений периферических артерий проводили дуплексное сканирование артерий с помощью линейного ультразвукового датчика 3–12 МГц на аппарате Philips Envizor с оценкой ТИМ общей сонной артерии, общей бедренной артерии, магистральной почечной артерии в В-режиме по общепринятой методике (P. Pignolli, 1986). За нормальную величину ТИМ принимали значение меньше 1 мм, значение ТИМ 1–1,2 мм – как утолщение интимы, 1,3 мм и более – критерий атеросклеротической бляшки.

Из количественных показателей определяли систолический (Ds) и диастолический (Dd) диаметры артерий, пиковую систолическую скорость (Vs), максимальную конечную диастолическую скорость (Vd), индекс периферического сопротивления (Ri).

На основании результатов ультразвукового исследования геометрических параметров артерий и уровня артериального давления (АД) были рассчитаны индексы артериальной эластичности по измерению способности артерии изменять свой диаметр в ответ на изменение внутриартериального давления крови: артериальный комплайнс (АС) как отношение абсолютного прираще-

ния внутреннего объема сегмента артерии к пульсовому изменению АД, измеряется в мм²/кПа; индекс упругости (SI) как логарифм отношения систолического давления (САД) к диастолическому давлению (ДАД), разделенному на циркулярное артериальное напряжение (CAS); модуль упругости Петерсона (Ер) как пульсовое изменение давления, разделенное на CAS, измеряется в кПа; модуль упругости Юнга (УЕМ) как отношение наружного радиуса артерии к толщине стенки, разделенное на CAS, измеряется в кПа.

Эти индексы отражают различные аспекты артериальной эластичности: АС выражает буферную емкость артерии, зависит от размера сосуда, эластичности стенки; Ер – показатель упругости артерии, зависящей от толщины стенки и ее внутренних эластических свойств; УЕМ- показатель артериальной эластичности независимый от размера сосудистой стенки; SI- показатель эластических свойств сосуда независимо от влияния на него внутрисосудистого АД.

Изучение функции эндотелия проводили путем определения уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) радиоиммунологическим методом с помощью тест-наборов фирмы Amersham. В оценке баланса депрессорных и прессорных механизмов сосудистой регуляции использовали эндотелий-зависимую вазодилатацию – пробу с гиперемией (ЗЭВД) и нитроглицерином (НЗЭВД) плечевой артерии по методике Celermajer D.S. (1992) в модификации Ивановой О.В. (1997). Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Дисфункция эндотелия верифицировалась при расширении сосуда на пробу достоверно меньше нормальной величины.

Фактор Виллебранда (ФВ) является основным маркером эндотелиального риска, изучался по его функциональной активности в тесте с ристомицином и количественно определялся с помощью иммуноферментного анализа методом “ELISA”.

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики и корреляционного анализа, коэффициент достоверности различий между средними величинами рассчитывали с использованием t – критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Показатели дуплексного сканирования периферических сосудов в обеих группах различались по ТИМ в сравнении с контрольной группой (рис. 1).

У больных ГБ показатели ТИМ ОСА значительно отличались от контрольной группы (p<0,05), увеличиваясь до 0,85 мм (при контроле 0,69 мм), при ожирении этот показатель превышал контрольную величину на 39,1% (p<0,01) и составил 0,96 мм, при сочетании ожирения с ИР ТИМ ОСА увеличился на 89,8% (p<0,001). Пиковая систолическая и диастолическая скорости ОСА снижались соответственно, где Vs до 74,32±16,14

Таблица 1

Показатели эластичности крупных артерий больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Показатели	Контроль (n = 20)	Артериальная гипертония		
		ГБ (n = 20)	Ожирение	
			- ИР (n = 42)	+ ИР (n = 18)
АС ОСА, мм/кПа	1,78 ± 0,25	1,58 ± 0,14	1,23 ± 0,24**●	1,11 ± 0,10**●
АС ОБА, мм/кПа	1,40 ± 0,31	1,44 ± 0,22	1,34 ± 0,15	1,14 ± 0,12*
SI ОСА	2,75 ± 0,27	3,23 ± 0,3*	3,98 ± 0,22**	4,03 ± 0,24**
SI ОБА	4,26 ± 0,53	3,97 ± 0,48	3,98 ± 0,50	4,56 ± 0,32
Ер ОСА, кПа	52,20 ± 1,84	82,8 ± 3,18*	96,81 ± 5,73**	99,32 ± 7,26**
Ер ОБА, кПа	120,07 ± 21,18	128,40 ± 23,06	133,41 ± 24,16	124,19 ± 16,36
УЕМ ОСА, кПа	233,69 ± 18,38	374,23 ± 15,6*	454,43 ± 27,26*	521,16 ± 38,02**
УЕМ ОБА, кПа	1030,89 ± 251,9	795,43 ± 106,8	912,35 ± 192,4	1254,61 ± 232,8*

Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01 по отношению к контролю, ● – p < 0,05 по отношению к группе с ГБ.

см/с и 70,8±14,6 см/с соответственно (при контроле 82,64±16,8 см/с) и Vd до 21,5±4,5 см/с и 20,12±5,38 см/с (при контроле 23,8±4,6 см/с). Утолщение ТИМ ОБА менее выражено и было значимо при наличии метаболических нарушений. У пациентов с ожирением ТИМ увеличивалась на 21,0%, при сочетании с ИР – на 28,1% (0,69 мм и 0,83 мм соответственно при контроле 0,57 мм, p<0,05). Выявленные структурные изменения в артериях свидетельствуют о наличии раннего атероматозного процесса в артериальном дереве у больных АГ с ожирением и в сочетании с ИР, причем отмечена большая подверженность бедренной артерии (прирост на 63,1% p< 0,01).

При оценке структурных изменений стенки сосуда выявлено значимое снижение эластичности ОСА. У пациентов с ГБ АС снижался на 12,6%, а с наличием ожирения – на 44,7% (p<0,01) и на 60,3% при сочетании с ИР (p<0,01) без значимых различий между собой (табл. 1).

Выявлены различия АС у больных с ожирением по отношению к данным показателям больных ГБ. Так, при ожирении АС снижался на 28,4% (p<0,05), а при сочетании с ИР – на 42,3% (p<0,01) по сравнению с группой больных ГБ. Снижение эластических свойств ОСА выражалось также в увеличении модулей упругости Петерсона и Юнга. У больных ГБ Ер увеличился на 57,6% и УЕМ на 64,7% (p<0,01), что указывало на значимое повышение упругости артериальной стенки независимо от ее толщины. Более выраженные нарушения стенки ОСА у больных с ожирением выявили высоко значимое увеличение Ер на 84,3% (p<0,01) и УЕМ – на 94,4% (p<0,01), а при сочетании с ИР – на 90,3% и в 2,2 раза соответственно. Параллельно нарастал индекс упругости Si как независимый от уровня АД показатель. В группе больных ГБ он составил 2,23±0,3 (p<0,05), повысился на 29,4%, при ожирении – 2,98±0,22 (p<0,01) и увеличился на 44,5%, при сочетании с ИР- 4,03±0,24 (при контроле 27,5±0,27). Более тяжелые нарушения структуры сосудистой стенки у больных с метаболическими нарушениями подтверждаются наличием достоверных связей между ТИМ и ИМТ (r=0,55; p=0,001) и ИР (r=0,45; p=0,01) и свидетельствуют о том, что такие факторы как ожирение и ИР приводят к более выраженным структур-

ным изменениям сосудистой стенки ОСА. Эти изменения возникают как за счет нарушения внутренних эластических свойств стенки, так и геометрических свойств, связанных с ее утолщением, то есть ремоделированием. Индексы эластичности ОБА также менялись, но выявлено значимое их изменение только у больных ожирением в сочетании с ИР (p<0,05).

Изучение почечного кровотока показало достоверное снижение пиковой систолической и диастолической скоростей в МПА с увеличением индексов (табл. 2).

Значимые различия в Pi и Ri отсутствовали для всех групп больных, что указывало в целом на сохранение внутривисцерального периферического сопротивления. При оценке нарушения почечного кровотока значимые изменения были выявлены преимущественно у больных АГ с ожирением и ИР по сравнению с контрольной группой. У этих больных отмечены значительные изменения эластичности МПА по показателям упругости артерий (табл. 3).

Снижение АС у больных с ожирением более значимо было выявлено в МПА и уменьшилось на 60,8%, при сочетании с ИР составило 0,36±0,01 мм/кПа (контроль 0,74±0,16 мм/кПа), или ниже на 82,6% по отношению к контрольной группе, что в 2 раза больше показателей ОСА (42,3%). Индекс Si наоборот больше возрос в ОСА (44,5% и 48,1%) и был значим для показателей МПА и только у больных АГ с ИР (3,30±0,03, p<0,05).

Более значимое снижение АС МПА указывает на нарушения буферной емкости артерии вследствие

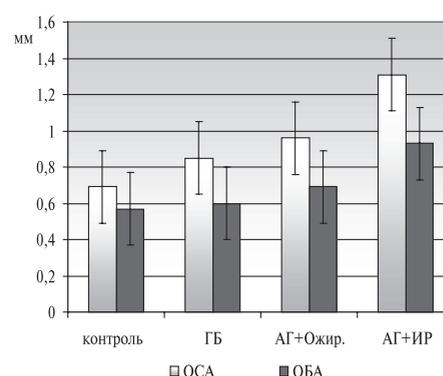


Рис. 1. Величина ТИМ у больных артериальной гипертонией в различных группах.

Таблица 2

Гемодинамические показатели МПА у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Показатели	Контроль (n = 20)	Артериальная гипертония		
		ГБ (n = 20)	Ожирение	
			- ИР (n = 42)	+ ИР (n = 18)
Vs, см/с	0,67 ± 0,14	0,573 ± 0,08*	0,536 ± 0,08*	0,523 ± 0,07*
Vd, см/с	0,26 ± 0,05	0,214 ± 0,05*	0,204 ± 0,04*	0,201 ± 0,03*
S/D	2,63 ± 0,23	2,60 ± 0,18	2,55 ± 0,43	2,70 ± 0,52
Pi	1,07 ± 0,12	1,06 ± 0,11	1,06 ± 0,20	1,216 ± 0,22*
Ri	0,62 ± 0,03	0,60 ± 0,04	0,59 ± 0,05	0,65 ± 0,10

Примечание: *-p<0,05, Vs- скорость систолическая, Vd- скорость диастолическая, Pi- пульсационный индекс, Ri- индекс резистентности.

потери эластичности стенки и связано с пульсовыми изменениями артериального давления, индекс Si, как независимый показатель эластичности, больше возрастал в ОСА. Однако, оба показателя были достоверно выше у больных с ИР, то есть имеет место более выраженное снижение эластичности и развитие ригидности артерий с развитием ИР.

Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии была значительно ниже у больных АГ по сравнению со здоровыми. ЗЭВД у больных ГБ составила 9,5±0,12% (при контроле – 14,3±0,34; p<0,05), у пациентов с АГ и ожирением – 8,34±0,25% и высоко значимо снижалась в сочетании с инсулинорезистентностью (6,95±0,17%; p<0,001). Параллельно менялся показатель НЗЭВД с 14,1±1,72% до 13,2±2,14% и 12,5±2,06% соответственно (при контроле 19,6±0,09; p<0,01).

Таким образом, ЗЭВД плечевой артерии была значительно ниже у больных с ожирением, при сочетании с ИР, по отношению к больным ГБ (6,95±0,17% и 9,5±0,12%; p<0,01) или на 37,5%. Более тяжелые нарушения функционального состояния эндотелия сосудов у больных АГ с ИР подтверждаются и наличием достоверной корреляционной связи между уровнем ИРИ и ЗЭВД (r=-0,238; p=0,04), выявлена отрицательная корреляционная связь между исходным диаметром и относительным приростом диаметра плечевой артерии у контрольной группы (r=-0,286; p=0,038), у больных АГ достоверной связи между этими показателями не выявлено (p=0,240).

Исследование эндотелина-1 выявило его нарастание у больных ГБ на 30% (49,16±6,62 пг/л и 35,1±12,18 пг/л, p<0,01) по отношению к контрольной группе. У больных АГ с ожирением он увеличивался на 51,4% (53,2±5,86 пг/л), а при сочетании с ИР – на 70,4% (60,86±4,68 пг/л).

В целом, у больных АГ с ожирением и инсулинорезистентностью ЗЭВД и НЗЭВД плечевой артерии были меньше, чем у пациентов с ГБ. Эти данные интересны,

так как, по данным ряда исследований, нарушение функции эндотелия сосудистой стенки является первым звеном в развитии атеросклероза [15].

Маркером повреждения сосудистой стенки является повышенная продукция фактора Виллебранда (ФВ). Этот показатель высоко значимо увеличился у больных АГ с ожирением (119,38 ± 4,57% при контроле 85,80±1,68%, p<0,01) и возрос при сочетании с ИР на 49,5% по сравнению с контрольной группой (p<0,001) и на 15,4% (p>0,05) по отношению к больным ГБ. Хотя ФВ возрастал с развитием инсулинемии, однако изменения больше обусловлены АГ, что согласуется с данными многих исследований [2,5,8] и свидетельствует о высоком уровне этого показателя тромбогенного риска с максимальными значениями у нелеченных больных [9]. Не выявлено влияния сахарного диабета, стенокардии на уровень ФВ. Получена прямая зависимость средней силы ФВ с ИРИ (r=0,48; p=0,002) и ТГ (r=0,67; p=0,01). Таким образом, у больных АГ отмечается усиление упругости крупных периферических артерий с утолщением их стенки. У женщин с метаболическими нарушениями эти изменения нарастают, на что указывают линейные корреляционные связи между показателями эластичности и метаболическими факторами. Наиболее сильной была прямая зависимость модуля упругости Петерсона (Ер) и ИМТ (r=0,62; p=0,001) у больных с ожирением и индексом упругости Si с ИР (r=0,68; p=0,001). Между ТИМ ОСА и уровнем ТГ в обеих группах выявлена прямая зависимость средней силы (r=0,38 и r=0,47 при p=0,01). Влияние нарушений углеводного обмена на структурно-функциональные свойства сосудов отразилось в установлении прямой связи средней силы модуля упругости Юнга (УЕМ) с уровнем базальной гликемии (r=0,40; p=0,01) и ИР (r=0,36; p=0,05). Влияние гликемии на сосудистую стенку реализуется через ряд механизмов, основным из которых является гликозилирование белков и образование конечных продуктов с после-

Таблица 3

Показатели эластичных свойств ОСА и МПА у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями

Показатели	Контроль (n=20)	ОСА		Контроль (n=18)	МПА	
		АГ + ожир.	АГ+ИР		АГ + ожир.	АГ+ИР
АС, мм/кПа	1,78 ± 0,06	1,23 ± 0,24*	1,11 ± 0,10**	0,74 ± 0,16	0,46 ± 0,04**	0,36 ± 0,01**
Si	2,75 ± 0,27	3,98 ± 0,22*	4,03 ± 0,24**	2,77 ± 0,03	3,06 ± 0,05	3,30 ± 0,03*

дующим повышением проницаемости эндотелия, активацией макрофагов, усилением окисления [7, 10]. Причем, влияние инсулина на свойства сосудистой стенки затронуло, в первую очередь, собственные эластические свойства, о чем свидетельствуют повышение модуля YEM, что указывает на изменение функциональных свойств стенки под влиянием инсулинемии независимо от толщины артериальной стенки. Взаимосвязь гликемии с эластичностью отчетливо проявляется на ОСА, что может быть объяснено особой структурой ее стенки, содержащей больше белковых субстратов (эластин, коллаген). Полученная положительная связь ИРИ и АС ОСА и отрицательная ИРИ с ТИМ ОСА ($r=0,29$; $r=-0,37$; $p=0,05$; $p=0,01$) свидетельствуют о снижении эластичности стенки артерии с возрастанием уровня инсулина.

Полученные данные подчеркивают самостоятельную роль инсулинемии в развитии изменений сосудистой стенки независимо от уровня артериального давления.

Влияние инсулинемии и ИР отмечено также на эндотелиальную функцию. Проба с реактивной гиперемией была высоко значимо ниже у больных АГ с ИР ($p=0,001$), индекс резистентности увеличился в 1,7 раза. Это обосновывает повышение уровня эндотелина-1. Получена сильная связь между уровнем эндотелина-1 и АС ($r=0,82$; $p=0,001$) и ТИМ ОСА ($r=0,83$; $p=0,001$), что подтвержда-

ет значимость ремоделирования сосудов в эндотелиальной дисфункции. Полученная определенная связь метаболических нарушений с усилением упругости крупных артерий утолщением их стенки в условиях ожирения, инактивации инсулина, нарушения липидного обмена позволяет считать, что сосудистое действие АГ приводит к изменению стенки в виде ее упругости со снижением эластичности. Эти изменения, в большей степени связанные с ИР, разнообразны: ускорение развития атеросклеротического процесса в артерии; митогенный эффект на толщину и структуру стенки, развитие эндотелиальной дисфункции сосудов со снижением вазодилатации и нарастанием гиперкоагуляционного синдрома.

Выводы

1. При ожирении и инсулинорезистентности у больных АГ выявлены выраженные функционально-структурные изменения в ОСА, ОБА, МПА по сравнению с контролем. Структурные изменения сосудистой стенки увеличиваются при инсулинемии.

2. У больных АГ выявляется дисфункция эндотелия плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином, повышается активность эндотелина-1 и ФВ с их нарастанием и с развитием инсулинорезистентности.

Литература

1. Ахметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. Архив.-2001; 8: 69-72.
2. Лапотников В.А. Гемостаз при атеросклерозе, гипертонической болезни и сахарном диабете: Автореф. дисс....докт. мед. наук.- Л. 1991.
3. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Абдоминальное ожирение у больных артериальной гипертензией, атерогенные нарушения в системах транспорта липидов и обмена углеводов // РМЖ- 2001; 5(1): 111-115.
4. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология- 2005; 2: 59-62.
5. Туев А.В., Некрутенко Л.А. Артериальная гипертензия. – 2001. – 354 с.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – Москва, 2004. – 168 с.
7. Чазов И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. – М, 2005. – 784 с.
8. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Сравнительная оценка влияния терапии эналаприла малеатом и вальсартаном на функцию сосудистого эндотелия и активность сосудисто-
- тромбоцитарного гемостаза у больных эссенциальной гипертензией // Актуал. пробл. артериальной гипертензии.- М. – 1999. – С. 241-245.
9. Blann A.D., Nagvi J., Waite M. et al. Von Willebrand factor antigen and hypertension // Clin. Sci.- 1992; 82(3): 203-209.
10. Blann A.D., Mc Collum C.N., Waite M. et al. Raised levels of Von Willebrand factor antigen (vWFag) may indicate to the endothelium in hypertension in man and rat // J. Physiol.-1991; 35: 30-36.
11. Blumenthal J.A., Sherwood A., Babyak M.A. et al Effect of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial // JAMA.- 2005; 293(13): 1626-34.
12. Cardillo C., Panza J.A. Impaired endotheliced regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension // Vasc. Med.- 1998; 3(2): 138-144.
13. Ghiadoni L., Huang V., Magagna A. et al. Effect of acuta blood pressure reduction on endothelial function in the brachial arteries of with essential hypertension // J. Hypertens.- 2001; 19: 547-51.
14. Jonhn S., Schieder R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholest. // J. Hypertens.-2000; 1(4): 363-374.
15. Katusic Z.C., Vanhoutte P.M. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor // Amer. J. Physiol. – 1989; 257: 33-37.

Abstract

The stiffness, elasticity, and endothelial vasodilatation of common carotid artery (CCA), femoral artery (FA) and renal arteries (RA) were examined in 60 patients with arterial hypertension (AH) and obesity, as well as in 20 patients with essential AH (EAH). Comparing to EAH individuals, patients with AH, obesity and insulin resistance (IR) demonstrated reduced elasticity, increased stiffness and early atherosclerotic changes in CCA and FA. Peripheral artery stiffness depended on AH stage, duration and blood lipids. Endothelial dysfunction was linked to metabolic disturbances, as demonstrated by a significant correlation between immuno-reactive insulin (IRI) and reactive hyperemia test for brachial artery ($r=-0,238$; $p=0,04$).

Key words: Arterial hypertension, vessel stiffness, endothelial function, obesity, insulin resistanc

Поступила 23/09-2010

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ IV ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Гончаров А.П., Волов Н.А.* , Шайдюк О.Ю.

ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Несмотря на высокие темпы развития современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается лидером среди причин смертности населения как в России, так и в мире в целом: по данным отчета ВОЗ за 2009 г., смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в России составляет 645 на 100 тыс. населения. Согласно данным ВОЗ, ишемическая болезнь сердца возглавляет список причин смертности среди населения мира, составляя 12,2%, несмотря на то, что за последние 20 лет смертность от ИБС снизилась на 47% [9]. При этом, роль таких высокотехнологических методов диагностики и лечения ИБС как диагностическая коронарография с последующей реваскуляризацией, не велика. Основную роль в снижении смертности от ИБС сыграла борьба с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ее вклад составил 2/3 от общей смертности от ИБС [15]. К сожалению, положительной динамики смертности от ИБС удалось достичь только благодаря значительному снижению летальности от острого инфаркта миокарда. В то же время поступление пациентов с жалобами на боли в грудной клетке, с диагнозом нестабильная стенокардия, вырос примерно на 40%. Более того, в странах с развивающейся экономикой в ближайшие годы ожидается значительный рост числа таких пациентов. Современная терапия ИБС, отказ от курения, здоровое питание, физическая активность позволяют добиться значительных успехов в лечении этих пациентов, однако все наши усилия на сегодняшний день не позволяют остановиться на этом. Внимание врачей сосредоточено на выявлении новых факторов риска ИБС и методов их коррекции. Среди них в последнее время все большее внимание получает синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС).

На сегодняшний день проведен ряд популяционных исследований среди различных географических регионов и этнических групп. Эти исследования показали чрезвычайно высокую распространенность СОАС, а также тесную связь СОАС и ожирения. Само же по себе ожирение является широко известным фактором риска развития ряда патологических состояний – таких, как СОАС, ИБС, сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, метаболический синдром. Поскольку за последние 20 лет снизилось количество курящих и возросло число пациентов с лишним весом, несколько изменился и патогенез ИБС. Рост числа пациентов с лишним весом приобрел эпидемический характер, борьба с которым является одним

из приоритетных направлений в отечественном и мировом здравоохранении.

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, обратимым снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1] и является наиболее распространенным нарушением дыхания во время сна. Несмотря на достаточно широкую распространенность СОАС в популяции, заболевание остается мало диагностируемым – более 80% случаев с СОАС средней и тяжелой степени остаются не выявленными, соответственно не проводится адекватное лечение, что приводит к ухудшению качества жизни таких пациентов, повышению риска развития у них инсулинорезистентности, заболеваний сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии. В РФ врачи плохо информированы о СОАС, кроме того, неудовлетворительная материально-техническая база ЛПУ не позволяет проводить диагностику и лечение этого заболевания на современном уровне. За последние несколько лет ситуация изменилась, чему способствует появление доступных приборов для скрининга пациентов с СОАС и снижение цен на аппараты СРАР-терапии (СРАР-continuous positive airway pressure – один из основных методов лечения СОАС).

Учитывая данные мировой литературы о влиянии СОАС на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, нами была проведена работа по изучению СОАС у пациентов со стенокардией напряжения IV функционального класса (ФК). Данная группа пациентов была выбрана как наиболее уязвимая категория больных с ИБС. Предполагалось, что влияние факторов риска будет наиболее заметно у пациентов этой группы.

Цель работы: определить влияние синдрома обструктивного ночного апноэ на клиническое течение стенокардии напряжения IV ФК.

С учетом цели работы, были сформулированы следующие задачи:

1. Определить влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на клиническое течение заболевания. Провести ретроспективную оценку частоты коронарных событий в течение 1 года после выписки.

2. Оценить влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на течение стенокардии напряжения по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Таблица 1

Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Минимальная ЧСС	50,33±1,68	46,83±1,18	48,30±1,74	45,75±3,32
Минимальная ЧСС день	51,60±2,02	51,15±1,55	52,73±2,48	48,22±2,34
Минимальная ЧСС ночь	51,60±2,38	48,69±1,71	50,29±1,37	44,33±3,65
Максимальная ЧСС	97,80±4,35	96,57±4,23	105,05±3,66	108,50±4,38
Максимальная ЧСС день	100,00±4,31	93,38±2,74	103,53±4,22	107,56±5,17
Максимальная ЧСС ночь	91,00±3,44	87,15±3,37	93,14±4,19	99,11±5,74
Средняя ЧСС	67,07±3,08	60,87±1,80	68,10±2,27	66,42±1,86
Средняя ЧСС день	68,60±2,69	66,69±2,39	71,00±2,90	70,33±1,88
Средняя ЧСС ночь	63,00±2,92	60,28±2,13	63,93±2,27	63,89±1,93
Число НЖЭС/сут	195,90±118,11	347,00±279,09	230,50±89,43	810,70±673,02
Число ЖЭС/сут	10,64±4,78	322,33±255,62	170,94±118,62	68,80±33,96
SDNN день	100,10±8,86	91,31±7,03	95,27±4,47	112,25±9,39
SDNN ночь	85,90±8,07	94,92±6,18	95,00±6,92	120,75±13,83*
pNN50 день	5,29±1,52	10,59±3,64	3,71±1,00	10,10±2,55
pNN50 ночь	7,90±1,97	12,09±3,64	6,53±1,36	21,83±5,30

Примечание: *p<0,05 – различия достоверны между группами 1 и 4.

3. Оценить вариабельность ритма сердца у больных стенокардией напряжения с и без синдрома обструктивного апноэ во сне.

4. Оценить степень влияния синдрома обструктивного апноэ во сне на некоторые биохимические показатели (уровень липидов и С-реактивного белка в крови).

Материал и методы

Исследование проведено на базе 2-го отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ГКБ №15 им О.М.Филатова г.Москвы.

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 30 до 70 лет, страдающие ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения IV ФК (по Канадской классификации), подписавшие форму информированного согласия. В исследование не включались: пациенты с некоторыми заболеваниями ЛОР-органов, дыхательной недостаточностью любой этиологии, застойной сердечной недостаточностью III – IV ФК (по классификации NYHA), пациенты

с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий, пациенты с нарушением внутрисердечной проводимости и блокадой ножек пучка Гиса, пациенты с AV-блокадами 2-3 степеней, пациенты с имплантированным искусственным водителем ритма, пациенты с любой тяжелой сопутствующей патологией, способной повлиять на исход заболевания.

Исследовано 72 пациента со стенокардией напряжения IV ФК в возрасте от 45 до 70 лет. Средний возраст составил 60,7±8,1 лет. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС: аспирин, препараты из группы β-адреноблокаторов, статинов, нитратов длительного действия, при необходимости – клопидогрель, ингибиторы АПФ.

Всем пациентам был проведен кардиореспираторный мониторинг аппаратом ApneaLink (ResMed, Германия) с последующим анализом в программе ApneaLink 6.01. Параллельно осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ с использованием холтеровского монитора Schiller MT-100 (Швейцария) с последующим анализом в программе Schiller MT-200



Рис. 1. Состав групп, распределение по индексу апноэ/гипопноэ.



Рис. 2. Доля ночной ишемии миокарда от общей.

Таблица 2

Динамика отклонений сегмента ST по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Число эпизодов депрессии сегмента ST	1,64±0,73	4,56±1,12	5,18±1,84	8,60±3,07*
Число эпизодов депрессии сегмента ST день	1,30±0,60	3,85±0,78	3,93±1,20	4,56±2,62
Число эпизодов депрессии сегмента ST ночь	0,50±0,28	2,23±0,48	2,46±0,80	3,44±1,70
Общая продолжительность депрессии сегмента ST (мин)	34,82±18,15	118,00±36,86	100,82±64,85	51,10±18,64
Продолжительность депрессии сегмента ST день (мин)	31,30±23,78	102,46±23,78	67,13±41,68	29,22±12,74
Продолжительность депрессии сегмента ST ночь (мин)	7,00±4,46	57,38±17,87	50,50±28,49	27,56±9,57*
Максимальная амплитуда депрессии сегмента ST (мм)	0,86±0,32	1,28±0,21	0,85±0,18	1,52±0,33
Средняя амплитуда депрессии сегмента ST (мм)	0,48±0,21	0,69±0,14	0,48±0,11	0,81±0,19

Примечание: $p < 0,05$ – различия достоверны между группами 1 и 4.

1.81. Аппараты были синхронизированы по времени. В зависимости от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), пациенты были разделены на 4 группы (ИАГ 0-4, 5-14, 15-29, ≥ 30), что соответствует принятой клинической классификации СОАС. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии.

Процесс исследования пациентов занимал около суток: утром собирался подробный анамнез пациента, проводился его осмотр, после чего устанавливался аппарат для холтеровского мониторирования ЭКГ. Вечером того же дня, перед сном, на пациента устанавливался аппарат для проведения кардиореспираторного мониторинга. Утром следующего дня с пациентов снимались оба аппарата, после чего, натощак, проводился забор крови для оценки липидного обмена и уровня С-реактивного белка. Через год после проведения описанных процедур производился телефонный звонок пациенту для сбора информации о наличии коронарных событий у него за прошедшее время. Коронарным событием считались: вызов скорой медицинской помощи и/или госпитализация по поводу острого коронарного синдрома.

При анализе холтеровского мониторирования оценивались следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС): минимальная, максимальная, средняя; число эпизодов, длительность и амплитуда депрессии сегмента ST; нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), желудочко-

вая экстрасистолия (ЖЭС); показатели вариабельности сердечного ритма: SDNN, pNN50. Все изучаемые показатели были разделены на дневные (с 07:00 до 22:00) и ночные (остальное время).

Кроме того, у всех пациентов оценивались следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды, аполипопротеин A₁ (АпоA₁), аполипопротеин В (АпоВ), рассчитывался индекс атерогенности и отношение АпоВ/АпоA₁. Также оценивались значения С-реактивного протеина.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета Статистика – приложение Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

В полученной выборке практически 80% пациентов имели расстройство дыхания во сне различной степени тяжести (рис.1). Уже после разделения пациентов на группы, в соответствии с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне, было отмечено, что с ростом индекса апноэ/гипопноэ у пациентов достоверно увеличивается число приступов стенокардии. Кроме того, увеличивается длительность приступов стенокардии в ночное время и число приемов пациентами пероральных нитратов короткого действия. Пациенты с СОАС средней и тяжелой степени чаще отмечают ощущение перебоев в работе сердца в ночное время. Жалобы пациентов нашли подтверждение по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

Не получено достоверных данных о влиянии СОАС на частоту сердечных сокращений, однако отмечается тенденция к уменьшению минимальной ЧСС и росту максимальной ЧСС параллельно с ростом степени СОАС. При этом не выявлено изменения средней ЧСС (табл. 1).

При анализе вариабельности сердечного ритма была отмечена тенденция к нарастанию активности симпатической системы пропорционально увеличению ИАГ в дневное время и ее достоверный рост

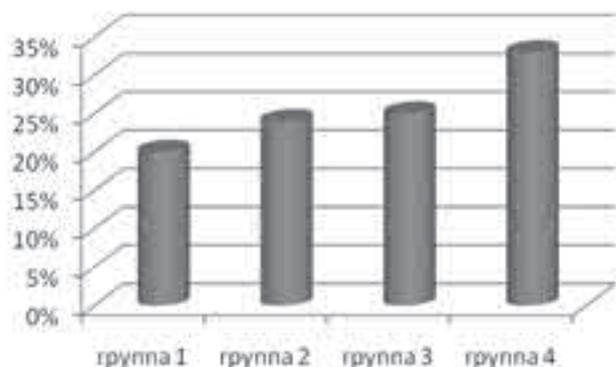


Рис. 3. Коронарные события в течение 1 года.

Таблица 3

Показатели липидного обмена и С-реактивного белка

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Общий холестерин	4,70±0,22	5,03±0,20	5,17±0,33	5,32±0,20*
Холестерин ЛПНП	2,75±0,27	2,95±0,19	3,11±0,24	3,17±0,17
Холестерин ЛПВП	1,09±0,06	1,11±0,05	1,10±0,04	0,99±0,05
Холестерин ЛПОНП	0,86±0,14	0,78±0,08	1,03±0,14	1,09±0,20
Индекс атерогенности	3,50±0,30	3,59±0,25	3,85±0,35	4,39±0,19*
Триглицериды	1,93±0,28	2,07±0,30	2,20±0,31	1,93±0,22
Аполипопротеин А ₁	1,38±0,01	1,37±0,01	1,25±0,02	1,06±0,05**
Аполипопротеин В	0,99±0,07	1,17±0,04	1,17±0,06	1,24±0,05**
С-реактивный белок	5,92±1,40	3,41±0,72	5,10±1,11	4,35±1,18

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различия достоверны между группами 1 и 4.

ночью. Что же касается показателей активности парасимпатической нервной системы, то они также растут от первой группы к четвертой.

У пациентов с СОАС отмечено большее число НЖЭС за сутки, и чем выше степень СОАС, тем большее число НЖЭС в сутки было зарегистрировано. Однако различия между группами были недостоверны. По значению ЖЭС между группами достоверного различия также получено не было. При анализе распределения ЖЭС и НЖЭС в течение суток было выявлено достоверное увеличение числа эпизодов нарушения ритма среди пациентов с СОАС из группы 4, по сравнению с пациентами из группы 1 (табл. 1).

Полученные данные по влиянию СОАС на ЧСС и вариабельность сердечного ритма в целом соответствуют данным зарубежной и отечественной литературы [4].

Апноэ приводит к гипоксемии и, иногда, к гиперкапнии, тяжесть которых зависит от исходного уровня сатурации и длительности периода апноэ. В этот момент происходит активация парасимпатической нервной системы, что приводит к развитию брадикардии и является защитным механизмом, служащим для снижения потребления сердцем кислорода.

Эпизоды брадикардии могут сопровождаться развитием внутрисердечных блокад и остановками синусового узла. Предполагается, что фаза быстрого сна может быть одним из патогенетических факторов, способствующих мощной парасимпатической стимуляции, провоцирующей развитие сердечных блокад во время сна. Гипоксически-гиперкапнический стимул в сочетании с резким повышением внутригрудного давления индуцирует частичное пробуждение мозга и восстановление дыхания. Реакция ЭЭГ-активации является фактором, вызывающим высокий “всплеск” симпатической активности, которая возвращается к исходному или сниженному уровню через 1-2 с после восстановления дыхания. Как известно, неблагоприятные

эффекты гиперактивности симпатико-адреналовой системы заключаются в увеличении потребности миокарда в кислороде, уменьшении сердечного выброса вследствие артериолярной и коронарной вазоконстрикции, аритмогенном действии катехоламинов. В результате в вентиляционную фазу в течение нескольких секунд отмечается стремительное увеличение ЧСС, при этом часто регистрируются пароксизмальные нарушения ритма сердца и появляются эктопические очаги автоматической активности миокарда. В исследованиях были выявлены избыточные продукция и экскреция адреналина и норадреналина при СОАС во время не только сна, но и бодрствования. Дополнительным аргументом в пользу влияния СОАС на вегетативный баланс являются работы, в которых была отмечена нормализация метаболизма катехоламинов на фоне эффективной терапии СОАС [3].

В ряде опубликованных ранее работ подчеркивается преобладание симпатикотонии у пациентов с СОАС, данные же нашей работы свидетельствуют об активации как симпатической, так и парасимпатической нервных систем. Эти данные также присутствуют в литературе [2,3], однако встречаются значительно реже. И.М.Воронин и А.М.Белов объясняют это принципом “акцентированного антагонизма”, когда аритмогенное влияние одного из отделов автономной нервной системы оказывает максимально неблагоприятный эффект при повышенной активности другого отдела [2].

При анализе отклонений сегмента ST относительно изолинии было выявлено, что у пациентов с СОАС достоверно чаще отмечается депрессия сегмента ST на ЭКГ, по сравнению с пациентами без СОАС. Рост числа эпизодов депрессии сегмента ST отмечается как в дневное, так и в ночное время. Однако общая продолжительность депрессии сегмента ST на ЭКГ не зависит от наличия у пациента СОАС (табл. 2). При анализе соотношения длительности депрессии сегмента ST в ночное время к общему времени депрессии сегмента ST обнаруживается,

что с ростом ИАГ растет доля ночной ишемии миокарда от общей (рис.2). Отмечена тенденция к нарастанию средней и максимальной амплитуды депрессии сегмента ST с увеличением ИАГ. Динамика отклонения ST-сегмента относительно изолинии также попала во внимание исследователей. Роль сна в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ИБС в настоящее время далека от полного понимания. С одной стороны, сон может выполнять защитную роль, т. к. в это время происходит снижение АД, уменьшение ЧСС и потребности миокарда в кислороде, с другой – это неоднородное состояние и в фазу быстрого сна, когда происходит активация симпатической нервной системы, возможно развитие различных сердечно-сосудистых осложнений. Предполагается, что комбинированное воздействие артериальной гипертензии, гипоксемии и гиперсимпатикотонии во время сна может, во-первых, способствовать развитию атеросклероза, и, во-вторых, утяжелять собственно течение ИБС. Роль сна, как вероятного пускового фактора ишемии миокарда, в настоящее время еще далека от полного понимания. Гемодинамические изменения во время сна могут потенциально воздействовать на баланс потребность – доставка кислорода к миокарду посредством уменьшения перфузионного давления в фазу медленного сна и увеличения потребности миокарда в кислороде через увеличение ЧСС и АД в фазу быстрого сна. Роль вегетативной модуляции тонуса коронарных артерий во время сна – своего рода “вегетативный стресс-тест”. Тем не менее в западной литературе тесная связь между СОАС и стенокардией не вызывает сомнения [5].

При анализе нарушений липидного обмена было выявлено, что уровень общего холестерина достоверно нарастал от 1 к 4 группе пациентов. Отмечена тенденция к увеличению липопротеидов низкой плотности у пациентов с СОАС. Достоверной разницы по уровням липопротеидов очень низкой и высокой плотности между группами получено не было. Индекс атерогенности достоверно увеличивается с ростом ИАГ. Также отмечено достоверное снижение уровня аполипопротеина A₁ и рост уровня аполипопротеина В от 1 к 4 группе. Следует отметить, что эти изменения происходили в рамках границ нормальных значений АпоА₁ и АпоВ. Однако отношение АпоВ/АпоА₁, являющееся независимым предиктором развития коронарных событий, достоверно увеличивалось от 1 к 4 группе. При анализе уровня триглицеридов и С-реактивного белка достоверных отличий между группами получено не было (табл.3).

На сегодняшний день проведен ряд исследований на тему влияния СОАС на обмен липидов. В результате проведенных исследований выяснились следующие закономерности: частота приступов апноэ-гиппноэ связана со снижением уровня

холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови; СРАР-терапия привела к повышению уровня ЛПВП приблизительно на 5,8 % за 6 месяцев лечения. Было также показано позитивное влияние СРАР-терапии на уровень триглицеридов крови (ТГ). Снижение уровня ТГ и увеличение уровня холестерина ЛПВП коррелировало с уменьшением индекса апноэ-гиппноэ [6]. Рост уровня аполипопротеина В соответственно с ростом ИАГ также находит подтверждение в литературе [14]. Крайне скудны данные о влиянии СОАС на уровень аполипопротеина А₁, достоверно повышающемся с ростом ИАГ, по данным нашего исследования. Также немногочисленны и данные о влиянии СОАС на уровень апоВ [10].

На сегодняшний день нет единого мнения о влиянии нарушений дыхания во время сна на уровень С-реактивного белка в крови. Часть исследователей считает, что существует прямая связь между ИАГ и уровнем С-реактивного белка в крови, что подтверждается снижением уровня последнего при проведении СРАР-терапии [8]. Другие склоняются к мнению, что прямой связи между тяжестью СОАС и уровнем СРР нет, а изменение происходит за счет изменения индекса массы тела (ИМТ). Т.е. тяжесть СОАС находится в прямой связи с ИМТ, а уровень С-реактивного белка коррелирует не с ИАГ, а непосредственно с ИМТ [13].

В завершение исследования проводилась ретроспективная оценка частоты наступления коронарных событий для включенных пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что с ростом индекса апноэ/гиппноэ у больных со стенокардией напряжения IV ФК растет частота коронарных событий в течение 1 года (график). Полученные данные согласуются с таковыми недавно завершеного исследования SHHS (Sleep Heart Health Study), согласно которому наличие у пациента синдрома обструктивного апноэ во сне тяжелой степени повышает риск смерти на 40% по сравнению с пациентами без СОАС [7].

Выводы

1. Синдром обструктивного апноэ во сне – широко распространенное заболевание, имеющее множество точек приложения в организме пациента, что усугубляет течение основного заболевания и достоверно приводит к увеличению как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Проведенное нами исследование показало негативное влияние на клиническое течение стенокардии напряжения IV ФК.
3. Наличие у пациента со стенокардией напряжения СОАС увеличивает число коронарных событий в течение 1 года.

Литература

1. Бузунов Р.В., Ерошина В.А., Легейда И.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. Учебное пособие для врачей. Москва 2007 г. с.7.
2. Воронин И.М., Белов А.М. Математический анализ сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ и гипопноэ во время сна// Вестник аритмологии, №20, 2000г.
3. Ерошина Е. В., Сидоренко Б. А. Синдром обструктивной апноэ сна и нарушения ритма сердца// Кардиология – 2006. – Том 46, № 10. - С. 44-50.
4. Жук В.С., Баранова Ю.В., Алексеева Н.С. и др. Вегетативная регуляция сердечного ритма у пациентов с синдромом сонного апноэ// Вестник аритмологии №35, приложение с, 2004г.
5. Ahmed, A.H., et al., Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions// Exp Clin Cardiol, 2007. 12(4): p. 189-96.
6. Borgel, J., et al., Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels// Eur Respir J, 2006. 27(1): p. 121-7.
7. Caroline Cassels. Sleep-Disordered Breathing Strongly Linked to Increased Risk for Mortality. Medscape Medical News © 2009 Medscape, LLC. August 20, 2009 (UPDATED August 21, 2009).
8. Chung, S., et al., Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome// Sleep, 2007. 30(8): p. 997-1001.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000// N Engl J Med. 2007;356:2388–98.
10. Jamie C. Lam MBB, Sidney C. et al. The University of Hong Kong, Hong Kong, preeffect of obstructive sleep apnea on lipid profile in Chinese subjects chest / 128 / 4 / october, 2005 supplement.
11. Kim, H.C. et al., CpG island methylation in familial colorectal cancer patients not fulfilling the Amsterdam criteria// J Korean Med Sci, 2008. 23(2): p. 270-7.
12. Lavie, P., et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors// Sleep, 1995. 18(3): p. 149-57.
13. Ohayon, M.M., C. Guilleminault, Sleep-disordered breathing and C-reactive protein: a commentary// Sleep, 2007. 30(6): p. 679; discussion 680.
14. Savransky, V., et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis// Am J Respir Crit Care Med, 2007. 175(12): p. 1290-7.
15. Simon Capewell, DSc, Martin O'Flaherty, MD. Trends in cardiovascular disease: Are we winning the war? //CMAJ. 2009 June 23; 180(13): 1285–1286.

Поступила 23/09-2009

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Сугак А.Б. *, Алексеева Е.И., Дворяковский И.В.

НИИ педиатрии РАМН; Научный центр здоровья детей, Москва

Резюме

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) и ювенильный спондилоартрит (ЮСА) относятся к хроническим аутоиммунным заболеваниям, которые сопровождаются широким спектром внесуставных проявлений, в том числе поражением сердечно-сосудистой системы. Наиболее доступным неинвазивным методом, позволяющим выявить бессимптомное поражение миокарда, является эхокардиография. В динамике было обследовано 185 детей с ЮРА и 43 ребенка с ЮСА. Для системного варианта ЮРА была характерна высокая распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка сердца (48,2%), дилатации его полости (32,9%) и нарушения диастолической функции (30,6%) при сохранной систолической функции. Соответствующие признаки поражения миокарда при суставном варианте ЮРА выявлялись в 11%, 13% и 15% случаев, что требовало наблюдения и, возможно, пересмотра суждения о диагнозе, свидетельствуя о системности аутоиммунного процесса. При ЮСА наиболее часто отмечалось снижение общей сократимости левого желудочка сердца (27,9%), для выявления причин которого необходимы дальнейшие углубленные исследования.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный спондилоартрит, эхокардиография, левый желудочек сердца.

Ювенильный хронический или идиопатический артрит представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний суставов, которые объединяет тенденция к хроническому прогрессирующему течению. Существует несколько классификаций ювенильных артритов, однако принципиальным является разделение хронических артритов у детей на ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) и ювенильный спондилоартрит (ЮСА). Эти группы имеют самостоятельные механизмы иммунопатогенеза, разную молекулярно-генетическую основу заболевания и разные мишени иммунной атаки: синовиальная выстилка при ЮРА и хрящевые клетки при HLA B27-ассоциированных артритов.

Ювенильный ревматоидный артрит и ювенильный спондилоартрит относятся к хроническим аутоиммунным заболеваниям и сопровождаются широким спектром внесуставных проявлений, в том числе поражением сердечно-сосудистой системы. В последнее десятилетие установлено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от застойной сердечной недостаточности, у пациентов с ревматическими болезнями значительно превышает смертность в популяции [14]. Однако в большинстве случаев поражение сердца длительное время клинически протекает бессимптомно. В связи с этим особенно важным представляется выявление ранних стадий миокардиальной дисфункции и поиск путей их медикаментозной коррекции. На сегодняшний день существует множество методов для выявления поражения сердца, но наиболее доступным и неинвазивным является эхокардиографическое исследование, которое позволяет не только обнаружить характерное для ревматических болезней поражение кла-

панов и перикарда, но и оценить состояние систолической и диастолической функции миокарда.

Цель настоящего исследования – установить распространенность и выявить особенности поражения миокарда у детей с ювенильными артритов по данным эхокардиографии.

Материал и методы

Всего было обследовано 228 детей с ювенильными артритов в возрасте от 1 года 8 мес до 18 лет 5 мес. Дети были разделены на две основные группы – пациенты с ювенильным ревматоидным артритом (185 детей) и пациенты с ювенильным спондилоартритом (43 ребенка). Больные ювенильным ревматоидным артритом были разделены на подгруппы в зависимости от варианта течения – 85 детей с системным вариантом и 100 детей с суставным (олигоартикулярным и полиартикулярным) вариантом. Диагноз ставился в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (1990г.).

Исследование проводилось в течение 4-х лет. 146 пациентов (64%) обследованы в динамике от 2 до 10 раз на разных этапах болезни (608 исследований). Стаж заболевания составлял от 1 месяца до 15 лет, то есть в исследование вошли как пациенты с дебютом болезни, так и дети, получавшие терапию в течение многих лет. Критерием исключения было наличие у пациента поражения клапанов сердца.

Характеристика пациентов с ювенильными артритов представлена в табл. 1.

Выраженная (II-III) степень активности болезни на момент обследования отмечалась у 2/3 пациентов с системным вариантом ЮРА и примерно у полови-

Таблица 1

Характеристика обследованных детей ($M \pm \sigma$)

Показатели	ЮРА		ЮСА (n=43)	Контрольная группа (n=164)
	системный вариант (n=85)	суставный вариант (n=100)		
Мальчики / девочки	40 / 45	21 / 79	37 / 6	87 / 77
Возраст, лет	10,0±4,4**	9,6±4,8	13,3±3,0***	8,7±4,5
Возраст, min-max	1 г 8 мес - 18 л	1 г 8 мес - 17 л 11 мес	6 л 1 мес - 18 л 5 мес	1 г 1 мес - 17 л 6 мес
Масса тела, кг	29,6±14,2*	32,6±16,2	46,8±18,1***	33,4±17,6
Рост, см	125,0±21,2**	133,4±25,9	152,9±18,8***	132,4±27,6
ППТ, м ²	1,00±0,31**	1,09±0,37	1,40±0,35***	1,09±0,40
ИМТ, кг/м ²	18,0±4,3	17,1±3,1	19,2±3,8**	17,7±3,3
Длительность болезни, лет	5,6±4,1	3,8±3,2	4,8±3,4	-

Примечание: n – число пациентов; ППТ – площадь поверхности тела; ИМТ – индекс массы тела; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,01$; *** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,001$.

Таблица 2
Распределение пациентов с ювенильными артритами по активности болезни на момент обследования

Активность	ЮРА		ЮСА
	системный вариант	суставный вариант	
0-I степени	36,5%	55,2%	48,8%
II-III степени	63,5%	44,8%	51,2%

ны пациентов с суставным вариантом ЮРА и ЮСА (табл.2).

Контрольную группу составили 164 условно здоровых ребенка в возрасте от 1 года 1 мес до 17 лет 6 мес (табл.1), не имевших признаков поражения сердечно-сосудистой системы по данным клинического осмотра, результатам эхокардиографии и ЭКГ. Все дети контрольной группы были обследованы однократно.

Регистрировали возраст детей (мес), пол, рост (см), массу тела (кг). Площадь поверхности тела (ППТ, м²) рассчитывали по формуле Du Bois: $ППТ = M^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$, где M – масса тела (кг), P – рост (см). Индекс массы тела рассчитывали по формуле: $ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела (кг), P – рост (м).

Эхокардиографические исследования проводились на ультразвуковых диагностических аппаратах Sonos-5500 (Philips) и Acuson Seguoia 512 (Siemens) мультичастотными секторными датчиками по стандартной методике. Измерения левого желудочка (ЛЖ) сердца проводили в М-режиме в продольно-парастернальной позиции, исследование трансмитрального кровотока проводили в режиме импульсного доплера в четырехкамерной позиции.

Для оценки структуры левого желудочка сердца измеряли конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см), конечно-систолический ($КСР_{ЛЖ}$, см) и конечно-диастолический ($КДР_{ЛЖ}$, см) диаметры ЛЖ, конечно-диастолическую толщину задней стенки ЛЖ ($ТЗС_{ЛЖ}$, см) и рассчитывали конечно-систолический ($КСО_{ЛЖ}$, мл) и конечно-

диастолический ($КДО_{ЛЖ}$, мл) объемы ЛЖ по уравнению Teicholz, диастолический индекс ($ДИ_{ЛЖ} = КДО_{ЛЖ} / ППТ$, мл/м²), массу миокарда по формуле Devereux:

$$MM_{ЛЖ} = 0,81 * [1,04 * (МЖП + ТЗС_{ЛЖ} + КДР_{ЛЖ})^3 - КДР_{ЛЖ}^3] + 0,06, \text{ г}$$

и индекс массы миокарда ЛЖ ($ИММ_{ЛЖ} = MM_{ЛЖ} / \text{рост}^{2,7}$, г/м^{2,7}). Индексация массы миокарда ЛЖ на рост^{2,7} (в метрах) позволяет минимизировать возрастные, половые, расовые различия, а также различия в массе миокарда, связанные с избыточной массой тела [3].

Для оценки систолической функции левого желудочка сердца регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), рассчитывали фракцию выброса ($ФВ_{ЛЖ}$, %), ударный объем ($УО = КДО_{ЛЖ} - КСО_{ЛЖ}$, мл), минутный объем ($МО = УО * ЧСС$, л/мин), ударные ($УО/ППТ$, мл/м² и $УО/М$, мл/кг) и сердечные ($МО/ППТ$, л/мин/м² и $МО/М$, л/мин/кг) индексы.

Для оценки диастолической функции левого желудочка сердца при доплеровском исследовании трансмитрального кровотока регистрировали скорость раннего (Е, м/сек) и позднего (А, м/сек) диастолического наполнения ЛЖ, рассчитывали отношение скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А).

Статистический анализ полученных данных проводили в программе STATISTICA 5.0 с помощью метода описательной статистики, t-теста для определения достоверности различий, корреляционного и регрессионного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ состава подгрупп выявил эпидемиологические особенности различных вариантов ЮРА и ЮСА, а также влияние болезни на росто-весовые (антропометрические) показатели пациентов.

В подгруппе детей с системным вариантом ЮРА средний возраст пациентов был достоверно выше, чем в контрольной группе, в то время как масса тела и рост были достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл.1). Это обусловлено частым отставанием в физическом развитии детей с системным вариантом

Таблица 3

Структурно-функциональные показатели левого желудочка сердца у детей с ювенильными артритами и детей контрольной группы (M±σ)

Показатели	ЮРА		ЮСА (n=85)	Контрольная группа (n=164)
	системный вариант (n=309)	суставный вариант (n=214)		
ДИ _{лж} , мл/м ²	68,1±13,3***	61,7±11,0	67,4±11,3**	63,8±8,4
ММ _{лж} /рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	37,1±11,5***	28,4±7,5	30,5±6,5	29,2±6,9
ФВ _{лж} , %	68,2±5,9**	67,3±4,6	65,1±5,1***	66,8±4,3
ЧСС, уд/мин	96,7±21,8***	88,5±17,3*	80,1±15,7	83,7±18,5
УО/ППТ, мл/м ²	46,1±9,3***	41,6±8,2	43,7±7,5	42,7±6,1
УО/кг, мл/кг	1,7±0,5***	1,5±0,5	1,4±0,3*	1,5±0,4
МО/ППТ, л/мин/м ²	4,4±1,3***	3,7±1,1	3,5±1,0	3,6±1,0
МО/кг, л/мин/кг	0,17±0,07***	0,14±0,06	0,11±0,04*	0,13±0,06
Е, м/сек	0,915±0,161***	0,964±0,176*	0,862±0,122***	1,026±1,060
А, м/сек	0,598±0,162	0,527±0,139*	0,469±0,106***	0,571±0,127
Е/А	1,609±0,398***	1,894±0,387	1,900±0,370	1,862±0,407

Обозначения: n – число исследований; ДИ_{лж} – диастолический индекс; ММ_{лж}/рост^{2,7} – масса миокарда левого желудочка/рост^{2,7}; ММ_{лж}/ППТ – масса миокарда левого желудочка/площадь поверхности тела; ФВ_{лж} – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; УО/ППТ – ударный объем левого желудочка/площадь поверхности тела; УО/кг – ударный объем левого желудочка/килограмм массы тела; МО/ППТ – минутный объем левого желудочка/площадь поверхности тела; МО/кг – минутный объем левого желудочка/килограмм массы тела; Е – скорость раннего наполнения левого желудочка; А – скорость позднего наполнения левого желудочка; Е/А – отношение скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при p<0,05; ** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при p<0,01; *** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при p<0,001.

ЮРА, особенно при большом стаже заболевания. Индекс массы тела в данной подгруппе не отличался от показателя условно здоровых детей, количество мальчиков и девочек в подгруппе было примерно одинаковым.

В подгруппе пациентов с суставным вариантом ЮРА преобладали девочки (79%). Возрастные и антропометрические показатели в данной подгруппе не отличались от показателей контрольной группы, что свидетельствовало о менее агрессивном влиянии суставного варианта болезни на физическое развитие ребенка.

Подавляющее большинство пациентов с ЮСА составили мальчики (86%). Возраст, антропометрические показатели, а также индекс массы тела в данной подгруппе детей были достоверно выше, чем в контрольной группе.

Оценка абсолютных значений структурно-функциональных показателей сердца у детей разного возраста представляет определенные трудности, поскольку размеры полостей сердца и все показатели центральной гемодинамики значительно меняются с ростом ребенка. В нашем исследовании подгруппа детей с системным вариантом ЮРА отличалась достоверно меньшими, а подгруппа детей с ЮСА достоверно большими весо-ростовыми показателями по сравнению с контрольной группой, поэтому для анализа мы использовали относительные и индексированные показатели геометрии и функции сердца.

При сравнительном анализе с контрольной группой были выявлены особенности изменений струк-

турно-функциональных показателей левого желудочка сердца у детей с различными вариантами ЮРА и ЮСА (табл.3).

Для пациентов с системным вариантом ЮРА в целом по группе характерным изменением левого желудочка сердца было расширение его полости и гипертрофия стенок. Систолическая функция была сохранной, причем отмечалось достоверное повышение как ударного, так и минутного индексов по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать об адаптивном характере морфофункциональных изменений сердца при данной патологии. В то же время показатели диастолической функции указывали на наличие нарушения расслабления миокарда левого желудочка сердца.

У пациентов с суставным вариантом ЮРА в целом изменения были наименьшими по сравнению с пациентами с системным вариантом ЮРА и ЮСА – основные структурно-функциональные показатели сердца не отличались от показателей детей контрольной группы, отмечено лишь небольшое увеличение частоты сердечных сокращений. Скорости раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка в этой подгруппе были достоверно ниже, чем в контрольной группе, однако относительный показатель Е/А был в пределах нормы.

С развитием технологий визуализации все чаще стали появляться сообщения о признаках поражения миокарда у пациентов с ревматическими болезнями при отсутствии клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы. У взрослых пациентов

Таблица 4
Перцентильное распределение некоторых структурно-функциональных показателей сердца у детей контрольной группы

Показатель	Перцентили			
	5	25	75	95
ДИ _{лж} , мл/м ²	51,6	58,1	69,1	77,5
ММ _{лж} /рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	18,7	24,2	33,7	40
ФВ _{лж} , %	60,3	63,8	70,2	73,8
Е/А	1,29	1,57	2,05	2,61

Обозначения: n – число исследований; ДИ_{лж} – диастолический индекс; ММ_{лж}/рост^{2,7} – масса миокарда левого желудочка/рост^{2,7}; ММ_{лж}/ППП – масса миокарда левого желудочка/площадь поверхности тела; ФВ_{лж} – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений; УО/ППП – ударный объем левого желудочка/площадь поверхности тела; УО/кг – ударный объем левого желудочка/килограмм массы тела; МО/ППП – минутный объем левого желудочка/площадь поверхности тела; МО/кг – минутный объем левого желудочка/килограмм массы тела; Е – скорость раннего наполнения левого желудочка; А – скорость позднего наполнения левого желудочка; Е/А – отношение скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при p<0,05; ** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при p<0,01; *** – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при p<0,001.

с ревматоидным артритом доплеровское исследование кровотока позволило выявить высокую распространенность бессимптомной диастолической дисфункции при сохранной систолической функции [1, 5]. У больных ревматоидным артритом по сравнению с добровольцами без ревматоидного артрита отмечается достоверно большая частота встречаемости гипертрофии стенок, расширения полости и других вариантов ремоделирования левого желудочка и снижение фракции выброса [1, 13]. Результаты немногочисленных исследований, проведенных у детей с ювенильным ревматоидным артритом [2, 10], не противоречат результатам нашего исследования и также свидетельствуют об увеличении полости левого желудочка у пациентов с ЮРА по сравнению со здоровыми детьми, снижении сократимости и нарушении функции расслабления миокарда. У взрослых пациентов к ремоделированию и дисфункции левого желудочка сердца помимо основного заболевания могут приводить множество традиционных факторов риска (пожилой возраст, менопауза, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и др.), в то время как у детей большинство из этих факторов отсутствуют или встречаются крайне редко. Ведущей причиной дисфункции левого желудочка сердца у пациентов с ревматоидным артритом может быть хроническое вялотекущее аутоиммунное воспаление миокарда [8]. Результаты обследования сердца у детей с ЮРА кос-

венно подтверждают это предположение, однако для более точных выводов необходимо проведение проспективных исследований с учетом и анализом всех возможных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В нашем исследовании у пациентов с ЮСА структурные изменения левого желудочка сердца характеризовались расширением полости и незначительным увеличением толщины его стенок. В отличие от больных ЮРА, в группе пациентов с ЮСА выявлено нарушение общей сократимости миокарда – фракция выброса левого желудочка была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Ударный и минутный индексы, рассчитанные на килограмм массы тела, в группе детей с ЮСА были достоверно ниже, чем в контрольной группе, в то время как те же индексы, рассчитанные на площадь поверхности тела, не отличались от референтных показателей. Относительный показатель диастолической функции Е/А в группе детей с ЮСА был в пределах нормы при достоверном снижении скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ по сравнению с контрольной группой.

Большинство сообщений, посвященных исследованию сердечно-сосудистой системы у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, описывают поражение аорты при данном заболевании. Однако отмечается, что воспалительный процесс может затрагивать не только корень аорты, но и распространяться дальше, на межжелудочковую перегородку, приводя к нарушению проводимости [11]. Исследованию функции сердца у детей с ЮСА посвящены единичные работы с малым числом наблюдений. Так, H.Huppertz et al. [9] при проведении пробы с физической нагрузкой обнаружили у детей с HLA B27-ассоциированным ювенильным артритом скрытую диастолическую дисфункцию. Выявленное в нашем исследовании, не отмечавшееся ранее, нарушение общей сократимости левого желудочка сердца при ЮСА может свидетельствовать о системном характере и более агрессивном течении анкилозирующего спондилоартрита у детей по сравнению со взрослыми.

Исследование геометрии и функции сердца при ювенильных артритах имеет не только научное, но и огромное практическое значение. Проспективные исследования доказали, что асимптоматическое увеличение, гипертрофия стенок и дисфункция левого желудочка сердца являются факторами риска развития застойной сердечной недостаточности [6, 12]. Пациенты с поражением миокарда должны быть отнесены в группу риска, они нуждаются в тщательном наблюдении и, возможно, назначении дополнительного лечения помимо терапии основного заболевания. Для того, чтобы выявить патологические отклонения и оценить эхокардиографические показатели конкретного пациента, необходимы четкие диагностические критерии.

Расширение полости левого желудочка обычно констатируют при увеличении его диастолического диамет-

Таблица 5
Распространенность структурно-функциональных нарушений левого желудочка сердца у детей с ювенильными артритами (абсолютное число пациентов и относительное значение в %)

Ультразвуковой признак	ЮРА		ЮСА (n=43)
	системный вариант (n=85)	суставный вариант (n=100)	
ДИ _{лж} > 77,15 мл/м ²	28 (32,9%)	13 (13,0%)**	8 (18,6%)
ММ _{лж/рост} ^{2,7} > 40,0 г/м ^{2,7}	41 (48,2%)	11 (11,0%***)	5 (11,6%***)
ФВ _{лж} < 60,3%	19 (22,4%)	6 (6,0%)**	12 (27,9%)##
Е/А < 1,29	26 (30,6%)	15 (15,0%)*	6 (14,0%)*

Примечания: n – число пациентов; * – достоверность различий по сравнению с системным вариантом ЮРА при p<0,05; ** – достоверность различий по сравнению с системным вариантом ЮРА при p<0,01; *** – достоверность различий по сравнению с системным вариантом ЮРА при p<0,001; ## – достоверность различий по сравнению с суставным вариантом ЮРА при p<0,001.

ра более 95 перцентиля в соответствии с перцентильными таблицами распределения размеров сердца у мальчиков и девочек. Диастолический индекс чаще используют для оценки состояния сердца в кардиохирургии, но, на наш взгляд, этот показатель также является весьма информативным для оценки ремоделирования сердца при первичном поражении миокарда.

Установлению критериев гипертрофии миокарда у детей посвящены многочисленные работы S.R.Daniels et al., занимающихся изучением проблемы артериальной гипертензии у детей и подростков. По данным этих авторов, 95 перцентиль индекса массы миокарда левого желудочка сердца у девочек составил 36,9 г/м^{2,7}, у мальчиков – 39,4 г/м^{2,7} [4], или 38,6 г/м^{2,7} [3] без учета пола ребенка. Как отмечает В.J.Foster [7], небольшие отличия указанного показателя у здоровых детей в разных исследовательских работах могут объясняться отличиями возрастного состава референтных групп, поскольку индекс массы миокарда увеличивается с уменьшением роста ребенка.

У взрослых нарушение систолической функции констатируют при снижении фракции выброса менее 45-50%. У детей обменные процессы отличаются большей интенсивностью, чем у взрослых, поэтому для них характерны более высокие показатели сердечных и ударных индексов, фракции выброса и ЧСС. Фракция выброса менее 60% в детской популяции отмечается крайне редко, преимущественно у детей, регулярно занимающихся спортом.

В группе условно здоровых детей был проведен анализ перцентильного распределения некоторых морфо-

функциональных показателей левого желудочка сердца (табл.4). За патологическое отклонение принимали уменьшение показателя менее 5 перцентиля и увеличение более 95 перцентиля, в результате чего были установлены следующие критерии нарушения строения и функции левого желудочка сердца у детей:

- расширение полости ЛЖ – увеличение диастолического индекса более 77,5 мл/м² (более 95 перцентиля);
- гипертрофия миокарда ЛЖ – увеличение индекса массы миокарда более 40 г/м^{2,7} (более 95 перцентиля);
- снижение сократимости миокарда – снижение фракции выброса ЛЖ менее 60,3% (менее 5 перцентиля);
- нарушение расслабления миокарда ЛЖ – снижение отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ менее 1,29 (менее 5 перцентиля).

С использованием полученных критериев патологии был проведен индивидуальный анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка сердца у детей с ювенильными артритами (табл.5).

У трети пациентов с системным вариантом ЮРА хотя бы однократно за время наблюдения отмечались расширение полости левого желудочка и нарушение расслабления миокарда, у половины – гипертрофия миокарда. Хотя в целом по группе фракция выброса левого желудочка в данной подгруппе пациентов была выше, чем в контрольной группе, при индивидуальном анализе снижение сократимости миокарда выявлено у 22,4% детей. Для системного варианта ревматоидного артрита характерно поражение миокарда как у взрослых, так и у детей. Дети с выявленными структурно-функциональными изменениями сердца требуют проведения углубленного обследования сердечно-сосудистой системы и тщательного наблюдения в динамике с проведением эхокардиографии 1 раз в 3 мес.

При суставном варианте ЮРА признаки поражения миокарда отмечались значительно реже, чем при системном. Однако и в этой подгруппе пациентов индивидуальный анализ, в отличие от группового анализа, позволил выявить у небольшой части детей расширение полости левого желудочка, снижение сократимости и нарушение диастолической функции. Детям с признаками поражения миокарда необходимо наблюдение в динамике и при повторном выявлении патологических изменений и исключении других возможных причин – пересмотр суждения о диагнозе, поскольку стойкое поражение миокарда является признаком системности аутоиммунного процесса.

У пациентов с ЮСА, в отличие от пациентов с системным вариантом ЮРА, чаще встречалось расширение полости левого желудочка, чем гипертрофия стенки, и наиболее часто, по сравнению с обоими вариантами ЮРА, – снижение общей сократимости миокарда

левого желудочка. Частота встречаемости нарушения диастолической функции у детей с ЮСА была достоверно ниже, чем при системном варианте ЮРА, и была сопоставима с встречаемостью при суставном варианте ЮРА. Выявленные особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка сердца при спондилоартрите у детей свидетельствуют о более широком вовлечении сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при данном заболевании, чем считалось ранее, и требуют дальнейшего исследования.

Выводы

1. Для выявления структурно-функциональных нарушений миокарда необходимо проводить активный эхокардиографический скрининг не только детям с системным вариантом ЮРА, которые традиционно считаются угрожаемыми по развитию заболеваний сердца, но и детям с ЮСА и с суставным вариантом ЮРА.

Литература

1. Колотова Г.Б. Особенности морфофункционального состояния и типы ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2008. — №3. — С. 35-41.
2. Bharti B.V., Kumar S., Kapoor A. et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis // J. Postgrad. Med. — 2004. — V.50(4). — P.262-265.
3. Daniels S.R., Kimball T.R., Morrison J.A. et al. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease // Am.J.Cardiol. — 1995. — V.76(10). — P.699-701.
4. Daniels S.R. Hypertension-induced cardiac damage in children and adolescents // Blood Press. Monit. — 1999. — V.4. — P.165-170.
5. Di Franco M., Paradiso M., Mammarella A. et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — V.59(3). — P.227-229.
6. Drazner M.H., Rame J.E., Marino E.K. et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The Cardiovascular Health Study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — V.43. — P.2207-2215.
7. Foster B.J., Mackie A.S., Mitsnefes M. et al. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children // Circulation. — 2008. — V.117. — P.2769-2775.
8. Giles J.T., Fernandes V., Lima J.A.C. et al. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis // Arthritis Research & Therapy. — 2005. — V.7. — P.195-207.
9. Huppertz H., Voigt I., Muller-Scholden J. et al. Cardiac manifestations in patients with HLA B27-associated juvenile arthritis // Pediatr. Cardiol. — 2000. — V.21(2). — P.141-147.
10. Oguz D., Ocal B., Ertan U. et al. Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis // Pediatr. Cardiol. — 2000. — V.21(4). — P.374-377.
11. Palazzi C., D'Angelo S., Lubrano E. et al. Aortic involvement in ankylosing spondylitis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — V.26 (3 Suppl 49). — S.131-134.
12. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 1997. — V.336. — P.1350-1355.
13. Wislowska M., Sypula S., Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease // Clin. Rheumatol. — 1998. — V.17. — P.369-377.
14. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2003. — V.30. — P.36-40.

Abstract

Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and juvenile spondylarthritis (JSA) are chronic auto-immune disorders, characterised by various extraarticular pathology, including heart pathology. The most available non-invasive method for diagnosing asymptomatic myocardial pathology is echocardiography. The study included 185 children with JRA and 43 children with JSA. The systemic JRA variant was characterised by high prevalence of left ventricular (LV) hypertrophy (48,2%), LV dilatation (32,9%), and LV diastolic dysfunction (30,6%) with unaffected systolic function. The respective percentages in the arthritic JRA variant were 11%, 13%, and 15%, which pointed to the need for follow-up and possible diagnosis revision, due to systemic character of the disease. In JSA, reduced total LV contractility was the most prevalent sign (27,9%). To identify the reasons for the latter, further detailed examination was necessary.

Key words: Juvenile rheumatoid arthritis, juvenile spondylarthritis, echocardiography, left ventriculium.

Поступила 30/08-2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: sugak08@mail.ru

[Сугак А.Б. (*контактное лицо) — ст.науч.сотр. отделения ультразвуковой диагностики, Алексеева Е.И. — д.м.н., профессор, заведующая ревматологическим отделением, Дворяковский И.В. — д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА КОНСТРИКТИВНОГО ПЕРИКАРДИТА

Кочмашева В.В.¹, Беликов Е.С.², Дергунова М.А.²

Свердловская областная клиническая больница №1¹; Свердловское областное патологоанатомическое бюро², Екатеринбург

Резюме

Представлена картина морфологических изменений серозной оболочки сердца при констриктивном перикардите на основании изучения операционного материала, полученного в ходе перикардэктомии у 27 больных констриктивным перикардитом в возрасте от 5 до 77 лет. Этиологическая структура включала инфекционные, неинфекционные и идиопатические перикардиты. Изменения перикарда имели сходный характер в 92,6% наблюдений независимо от этиологии заболевания, в 70,3% случаев присутствовали признаки рецидивирующего или затухающего воспалительного процесса. Продуктивное воспаление распространялось с серозной оболочки на прилежащую жировую клетчатку и миокард. Во всех препаратах обнаружены выраженные дегенеративные изменения рецепторов и нервных проводников перикарда. Полученные данные составили развернутую морфологическую картину констриктивного перикардита и позволили обосновать необходимость длительной поддерживающей терапии при хронических перикардитах.

Ключевые слова: констриктивный перикардит, продуктивное воспаление, этиология, инфильтрация, капиллярит, жировая ткань, рецепторы и нервные проводники.

Констриктивные перикардиты (КП), возникающие под влиянием различных этиологических факторов, приводят к снижению качества жизни, инвалидизации и тяжелым осложнениям [4,6]. Течение продуктивного воспаления в листках перикарда имеет свои особенности, создающие необходимость проведения поддерживающей терапии [7,5]. Однако недостаточно полные знания о характере продуктивного воспаления серозной оболочки сердца нередко приводят к отказу от поддерживающей терапии у больных перикардитом, либо к кратковременному ее назначению. В том и другом случаях течение продуктивного воспаления влечет за собою развитие адгезивного перикардита, который, по мере прогрессирования, ведет к формированию констриктивной формы заболевания. Изучение продуктивного воспаления серозной оболочки сердца осуществляется на морфологическом материале, полученном в ходе оперативного лечения или аутопсий. Учитывая сокращающееся год от года число операций перикардэктомии, морфологические исследования приобретают большое значение для познания особенностей продуктивного воспаления листков перикарда при адгезивном и констриктивном перикардитах.

Цель исследования: уточнить характер морфологических проявлений продуктивного воспаления листков перикарда и прилежащих к перикарду тканей при перикардитах различной этиологии, имеющих значение для лечебной тактики.

Материал и методы

Материалом для морфологического исследования послужили фрагменты перикарда, полученные при операциях перикардэктомии у 27 больных перикар-

дитами в возрасте от 5 до 77 лет, среди которых женщин – 12 (44,4%), мужчин – 15 (55,6%). Длительность заболевания в группе прооперированных больных варьировала от двух месяцев до 15 лет, шесть пациентов из 27 не могли указать времени начала заболевания.

Показанием к оперативному лечению явилась констрикция камер сердца, осложнившая течение хронического перикардита в 26 случаях, острого – в одном. Согласно современной классификации [6], этиологическая структура перикардитов в группе больных, подвергшихся перикардэктомии, включала инфекционные, неинфекционные и идиопатические поражения перикарда (табл.1).

Для изучения использовались фрагменты перикарда и эпикарда, полученные во время операции перикардэктомии. Материал фиксировали 10% нейтральным раствором формалина и подвергали обработке по общепринятой технологии в спиртово-парафиновой батарее. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по методу Ван Гизона. Измерение толщины перикардиальных листков проводилось окулярным микрометром при проведении микроскопии морфологического материала под малым увеличением.

Результаты

Анализ морфологических изменений сердечной сорочки у больных КП показал, что в подавляющем большинстве наблюдений – у 25 (92,6%) прооперированных больных, они носили неспецифический характер. В двух случаях обнаружены специфические изменения перикарда, указывающую на этиологию заболевания. Причём только в одном из них этиология была несомненной – карциноматоз перикарда;

в другом – носила гипотетический характер: массивная лимфоидная инфильтрация перикардиальных листков позволила предположить аутореактивный процесс.

Суть неспецифических изменений листков перикарда, представленных в 25 наблюдениях, определялась наличием клеточной инфильтрации, сосудистой реакцией и состоянием соединительной ткани. Клеточная инфильтрация и сосудистая реакция манифестировали воспалительный процесс в листках перикарда. Активная воспалительная реакция проявлялась лейкостазом, экссудативным компонентом и полиморфно-клеточной инфильтрацией, включавшей нейтрофилы, лимфоциты, плазмоциты, гистиоциты. При затихании воспаления инфильтрация представлена мононуклеарными клетками: лимфоцитами, плазмоцитами, моноцитами (рис.1). Воспалительные изменения листков перикарда во всех наблюдениях сопровождались продуктивным капилляритом, а в пяти случаях – артериолитом (рис.2).

Во всех фрагментах операционного материала наблюдалось разрастание зрелой волокнистой соединительной ткани с признаками гиалиноза, в ряде случаев – склероз и кальциноз, а в одном – оссификация.

На фоне воспаления серозной оболочки сердца клеточная инфильтрация и продуктивный капиллярит распространялись с листков перикарда на прилежащую к серозной оболочке жировую ткань (рис. 3), а в трех препаратах – с субэпикардиальной клетчатки на миокард.

В качестве важной морфологической находки можно отметить грубый периневральный фиброз и атрофию нервных проводников в операционном материале, полученном при перикардэктомии у пациентов с давним и выраженным констриктивным

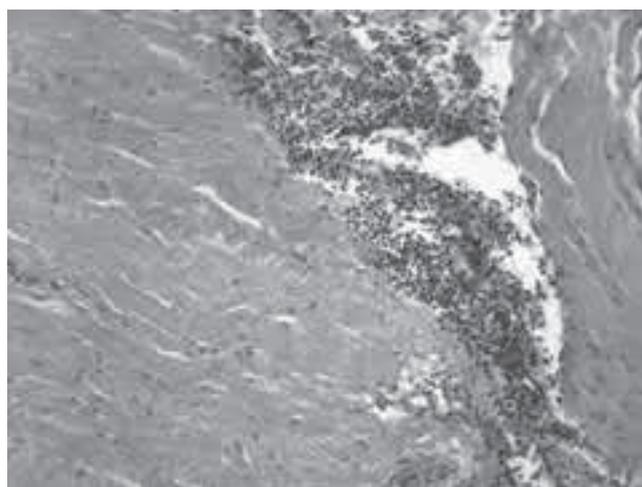


Рис. 1. Соединительная ткань с участками моноцитарной инфильтрации (лимфоциты, плазматические клетки). Окраска гематоксилином и эозином. ×140.

Таблица 1
Этиологическая структура перикардитов в группе больных, подвергшихся перикардэктомии

Этиология	Число наблюдений	%
I Инфекционные перикардиты	7	25,9
1. Вирусный	5	18,5
2. Туберкулезный	2	7,4
II Неинфекционные перикардиты	12	44,4
1. При ревматоидном артрите	1	3,7
2. Постперикардиотомный	2	7,4
3. Аутореактивный	1	3,7
4. Травматический перикардит		
– при прямом повреждении	2	7,4
– при непрямом повреждении	3	11,1
– после облучения средостения	2	7,4
5. Карциноматоз перикарда	1	3,7
III Идиопатический перикардит	8	29,7
Итого	27	100

перикардитом. В исследованных препаратах ткань нервных волокон замещена соединительной тканью с явлениями ее васкуляризации (рис. 4).

По характеру морфологических изменений, выявленных в препаратах перикарда у прооперированных больных, все случаи были разделены на четыре группы.

Первую группу составили 7 случаев (25,9%), в которых наблюдалась морфологическая картина исхода воспаления: разрастание зрелой волокнистой соединительной ткани с признаками склероза, гиалиноза, выраженный периневральный фиброз, атрофия нервных проводников, артериолосклероз. Во всех препаратах присутствовал кальциноз, в одном – оссификация. Клеточной инфильтрации в толще перикарда, периваскулярно и в жировой клетчатке не выявлено.

Во вторую группу вошли три наблюдения (11,1%), в которых выявлена морфология острого воспаления.

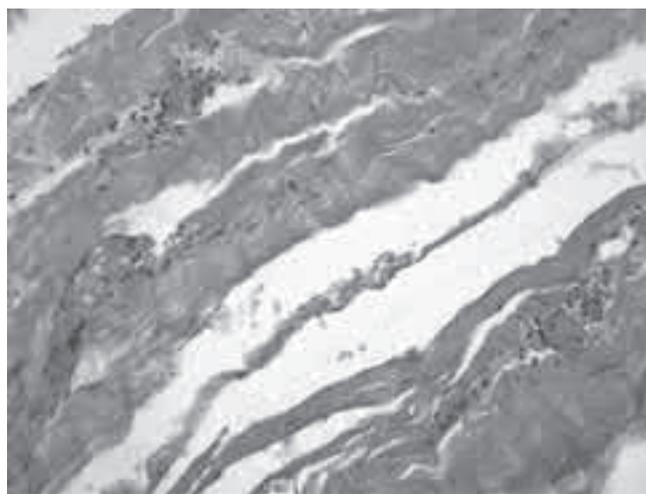


Рис. 2. Стаз крови. Продуктивный капиллярит, продуктивный артериолит (лейкоцитарная инфильтрация стенок сосудов). Окраска гематоксилином и эозином. ×140.

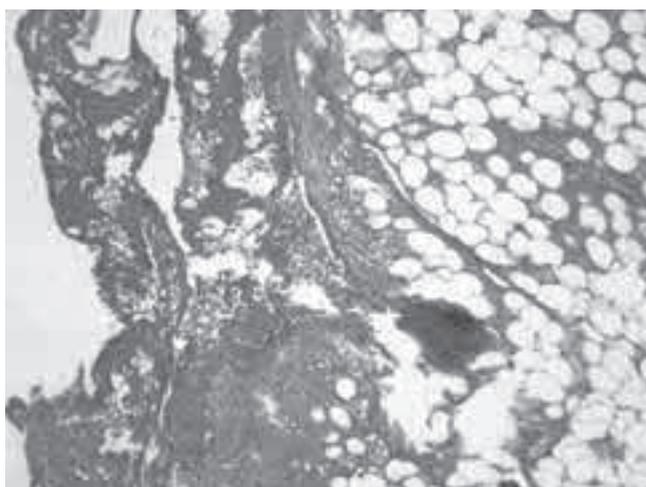


Рис. 3. Фибринозный перикардит. Воспалительная инфильтрация субэпикардальной жировой ткани. Капиллярит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 140$.

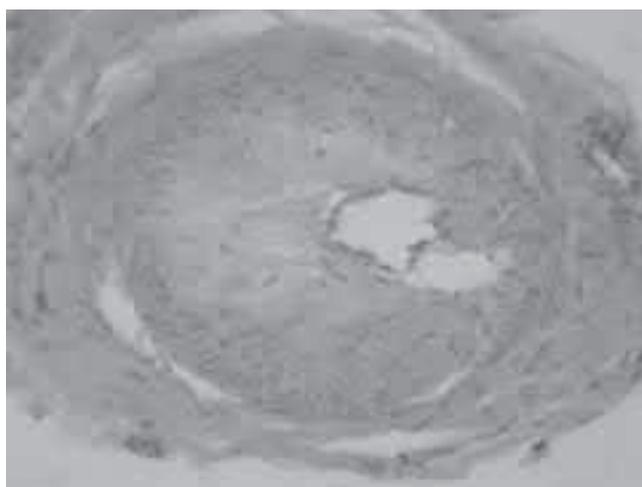


Рис. 4. Периневральный фиброз. Замещение нервного волокна фибробластами. Васкуляризация. Окраска пикрофуксином. $\times 140$.

В перикарде на фоне разрастания зрелой соединительной ткани с гиалинозом наблюдалась очаговая или диффузная клеточная инфильтрация листков перикарда — периваскулярно, в жировой клетчатке. В двух препаратах инфильтрат был представлен нейтрофилами, в одном — мононуклеарными клетками (лимфоцитами, плазмócитами, моноцитами) без гранулоцитов. Кальциноза не было ни в одном случае.

В *третьей группе* — 13 случаев (48,2%) — установлена гистоструктура рецидивирующего перикардита. В перикарде на фоне разрастания зрелой волокнистой соединительной ткани с признаками гиалиноза и кальциноза (в 9 препаратах) наблюдался капиллярит, лейкостаз, экссудативный компонент, полиморфно-клеточная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, плазмócиты, гистиоциты).

В *четвёртую группу* отнесены четыре случая особых форм перикардита:

- морфологическая картина рецидивного течения перикардита и карциноматоза перикарда у женщины 47 лет;

- инородные тела перикарда (более соответствующие шовному материалу) и склероз, гиалиноз, кальциноз, артериолосклероз, скудная очаговая мононуклеарная инфильтрация в толще перикарда у девочки пяти лет, ранее оперированной по поводу врождённого порока сердца;

- фибринозный экссудат в перикарде и жировой ткани, густая мононуклеарная инфильтрация с преобладанием лимфоидных клеток и формированием в отдельных участках лимфоидных фолликулов, что позволило предположить развитие аутореактивного воспалительного процесса у мужчины 49 лет;

- рецидивный перикардит с развитием фиброматоза агрессивного характера у женщины 25 лет.

В группе особых морфологических форм перикардитов в трех случаях из четырех присутствовали при-

знаки воспаления: рецидивного в первом наблюдении, затухающего — во втором и особой формы, лимфоцитарной инфильтрации, — в третьем.

Обсуждение

В подвергшихся анализу морфологических препаратах не выявлено различий морфологической картины перикардита у пациентов с различной этиологией заболевания, что совпадает с данными литературы о сходных гистологических проявлениях констриктивного перикардита, вызванного различными причинами [9].

Результаты гистоморфологического анализа операционного материала позволяют судить об особенностях течения воспалительного процесса в листках перикарда у больных констриктивным перикардитом.

Наиболее значимым нам представляется длительно сохраняющаяся активность воспалительного процесса в перикарде у больных констриктивным перикардитом: у 19 из 27 больных (в 70,4% случаев) выявлены морфологические признаки активного рецидивного воспаления листков перикарда или его стихания. Полученные нами результаты не совпадают с данными литературы о том, что активность воспалительного процесса сохраняется в 30-40% случаях констриктивного перикардита [4]. Гистологическое исследование операционного материала показало, что в 70,3% случаев констриктивного перикардита наблюдалось продуктивное воспаление. Как следует из описания характера клеточной инфильтрации, в исследуемых фрагментах перикарда у пациентов, подвергшихся перикардэктомии, присутствовали признаки хронического воспаления и изменения, свойственные рецидиву воспалительного процесса.

По данным клиники и результатам лабораторных методов исследования в предоперационном периоде

у пациентов не было выявлено признаков воспалительного процесса. Перикардит, по-видимому, носил хронический рецидивирующий характер с латентным течением воспаления в периоды рецидивов. У большинства пациентов анамнестически невозможно было определить начало заболевания, поводом для обращения к врачу служили симптомы медленно прогрессирующей сердечной недостаточности, обусловленные констрикцией сердца. В этих случаях можно предположить изначально латентное течение воспаления в перикарде. В 16 препаратах из 27 (62,9%) найден кальциноз, но только в 7 случаях он сопутствовал морфологическим признакам завершённого воспалительного процесса, в 9 – он сочетался с картиной рецидивного воспалительного процесса. Таким образом, кальциноз не всегда свидетельствовал о завершённом воспалении, более чем в половине случаев (в 56,3%) он встречался на фоне рецидивирующего воспалительного процесса [10]. Обнаруженное в большинстве морфологических препаратов рецидивирующее течение продуктивного воспаления хронического перикардита подчеркивает актуальность проведения поддерживающей противовоспалительной терапии больным хроническим перикардитом.

Воспаление перикардиальных листков, проявляющееся клеточной инфильтрацией, продуктивным капилляритом и отеком межлесточковой ткани, не ограничивалось перикардиальными листками, а распространялось на жировую ткань, располагающуюся под эпикардом, и субэпикардиальные слои миокарда. Причем признаки продуктивного воспаления в жировой ткани выражены не менее, а в некоторых препаратах даже более, чем в серозной оболочке сердца. Вовлечение в воспалительный процесс жировой клетчатки, прилежащей к серозной оболочке сердца, в виде интенсивной клеточной инфильтрации и продуктивного капиллярита, на наш взгляд, имеет большое значение в пролонгировании воспалительного процесса при перикардите. Учитывая активную роль жировой ткани в воспалительном процессе, обнаруженные изменения имеют значение в хронизации воспалительного процесса при перикардите. Согласно современным представлениям о роли жировой клетчатки [3] в воспалении, роль жировой ткани реализуется следующим образом: продуктивный капиллярит, охватывающий концевые капилляры ацинозных долек приводит к гипоксии адипоцитов, которые способны в ответ на гипоксию продуцировать провоспалительный интерлейкин-6. Интерлейкин-6 регулирующий ответ острой фазы воспаления и являющийся единственным цитокином, стимулирующим синтез всех белков острой фазы воспаления, поддерживает и усугубляет воспалительную реакцию, возникшую в серозной оболочке сердца.

В доступной нам литературе мы не обнаружили описания того, что воспаление перикардиальных

листков вызывает выраженные дегенеративные изменения их нервного аппарата (рецепторов и нервных проводников). Найденные изменения объясняют симптомы, возникающие при острых процессах – функциональные нарушения в работе сердца (постоянную, не связанную с нагрузкой тахикардию, изменения артериального давления) и устойчивый болевой синдром [8]. При подострых и хронических перикардитах поражение нервно-рецепторного аппарата перикарда приводит к стойкому снижению адаптивной способности миокарда к нагрузкам в условиях адгезивного перикардита, даже если он не носит констриктивного характера. Известно, что наибольшее количество рецепторов, обеспечивающих работу сердца, сосредоточено не в миокарде, а в обеих листках перикарда и эндокарде. В эпикарде на каждый квадратный сантиметр площади приходится от 104 до 294 нервных окончаний [2]. Нервные волокна проходят через все слои серозной оболочки и образуют в ней густое сплетение. Листки перикарда являются важной рефлексогенной зоной, обеспечивающей опорную функцию перикарда и играют роль в регуляции кровообращения.

Поражение нервно-рецепторного аппарата перикарда можно рассматривать как одну из причин снижения качества жизни у больных перикардитом, а также у лиц, перенесших перикардит и имеющих в исходе заболевания сращение перикардиальных листков [1].

Таким образом, продуктивное воспаление листков перикарда в большинстве наблюдений носит активный характер и сопровождается вовлечением в воспалительный процесс прилежащих к перикарду и эпикарду тканей (жировой клетчатки, миокарда), а также нервного аппарата перикарда, вносящих свой вклад в процессы патофизиологических и патоморфологических изменений при констриктивном перикардите.

Выводы

1. Морфологические изменения серозной оболочки сердца при хроническом перикардите не зависели от этиологии в 92,6% наблюдений, что подтверждалось схожим характером клеточной инфильтрации, сосудистой реакции и состоянием соединительной ткани независимо от причины заболевания.

2. Установлено, что в 70,3% наблюдений присутствовали признаки рецидивирующего или затухающего воспалительного процесса, что убедительно аргументирует необходимость поддерживающей терапии при адгезивных перикардитах.

3. Кальциноз перикарда обнаружен в 62,9% препаратов независимо от стадии воспаления, причем, более чем в половине случаев (в 56,3%) он сочетался с активным или затухающим продуктивным воспалением листков перикарда.

4. Воспалительная инфильтрация, отек, капиллярит так же, как и процессы склерозирования, не ограничивались серозной оболочкой сердца, а распространялись на прилежащие ткани (жировую клетчатку и миокард), причем клеточная инфильтрация и про-

дуктивный капиллярит в жировой клетчатке представлены не менее активно, чем в листках перикарда.

5. Воспаление листков перикарда влекло за собой выраженные дегенеративные изменения их нервного аппарата (рецепторов и нервных проводников).

Литература

1. Абдуллин М.Р., Чемезов С.В., Иванов К.М. Клинико-морфологические изменения сердца при заболеваниях и повреждениях перикарда // Российский национальный конгресс кардиологов: тез. докл. – Москва 9 – 10 октября 2001г.– М., 2001.– С. 4.
2. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. М., Л.: Медгиз, 1947.– Т. 2.– С. 225 – 262.
3. Гитель Е.П., Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза // Клиническая медицина– 2006.– № 6.– С. 10 – 16.
4. Гогин Е.Е. Болезни сердечно-сосудистой системы, ревматические болезни. Диагностика и лечение внутренних болезней: руководство / Под ред. Е.Е. Гогина.– М.: Медицина, 1999.– С.385 – 389.
5. Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Особенности клиники, диагностики и лечения миоперикардитов // Клиническая медицина.– 1999.– № 7.– С. 33 – 36.
6. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда: методические рекомендации ч.1, Европейское кардиологическое общество // Доказательная кардиология.– 1004.– №3.– С. 19 – 32.
7. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда: методические рекомендации ч.2, Европейское кардиологическое общество // Доказательная кардиология – 2004 – №4 – С. 19 – 35.
8. Зайко Н.Н. Патологическая физиология нервной системы. Патологическая физиология: учебник / Под. ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Бюця.– М.: Медпресс-информ, 2006.– С. 571 – 577.
9. Li Z.C., Li X.P. Etiological diagnosis of the patients with pericarditis after pericardiectomy // Human Yi Ke Da Xue Bao. – 2003. – V.28, № 2 – P. 155-158.
10. Madershahain N., Franke U., Bruhin R. et al. Reoperation for calcific constrictive pericarditis 43 years after pericardiectomy // J. Card. Surg.– 2005.– V. 20, № 6.– P. 549 – 551.

Abstract

The features of pericardial morphology in constrictive pericarditis are described, based on the surgery material, which was obtained from 27 patients aged 5-77 years during pericardectomy. Pericarditis aetiology included infectious, non-infectious, and idiopathic variants. Uniform pericardial morphology was observed in 92,6% of the cases, regardless of pericarditis aetiology. In 70,3%, recurrent or fading inflammation was observed. Productive inflammation involved not only pericardial, but also adipose and myocardial tissues. In all samples, severe degeneration of pericardial receptors and conductive nerves was observed. These morphological features of constrictive pericarditis justify the need for long-term supportive therapy in chronic pericarditis.

Key words: Constrictive pericarditis, productive inflammation, aetiology, infiltration, capillaritis, adipose tissue, receptors and conductive nerves.

Поступила 17/08-2009

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Малев Э.Г.^{1*}, Реева С.В.^{1,2}, Тимофеев Е.В.^{1,2}, Земцовский Э.В.^{1,2}

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова¹, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия², Санкт-Петербург

Резюме

В статье представлены результаты эхокардиографического обследования группы практически здоровых лиц молодого возраста. Оценена распространенность классического и неклассического пролапса митрального клапана (ПМК). Показано, что встречаемость первичного миксоматозного ПМК не зависит от пола и возраста, в то время как неклассический пролапс более распространен в группе лиц молодого возраста. Проанализированы различия в морфологии створок митрального клапана у обследованных по сравнению с Фремингемским исследованием. Оценена диагностическая ценность цветного доплеровского М-режима для выявления позднесистолической МР у лиц с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, распространенность, диагностика, оценка, молодой возраст.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наиболее частой клапанной патологией в индустриальных странах и основной причиной операций на митральном клапане при изолированной митральной недостаточности (МН) [5].

В настоящее время различают несколько вариантов ПМК [4]:

- Самостоятельный клинически и прогностически значимый синдром:
 1. Первичный семейный ПМК (familial mitral valve prolapse – ММ 157700);
 2. Первичный миксоматозный ПМК (myxomatous mitral valve prolapse – ММ 607829 или ММ 610840).
- Плейотропное проявление некоторых классифицируемых наследственных нарушений соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.).
- Малая аномалия сердца, часто сопровождающая другие классифицируемые и неклассифицируемые диспластические синдромы.
- Вариант нормы – бессимптомный эхокардиографический феномен, возникающий из-за избыточной длины створок или их высокой эластичности у лиц молодого возраста, особенно у молодых женщин.

Основным методом диагностики пролапса митрального клапана в настоящее время является двухмерная эхокардиография. ПМК диагностируется при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана в парастернальной продольной позиции более, чем на 2 мм (рис. 1). Пограничные степени

прогиба створок (≤ 2 мм) не включают в понятие ПМК, поскольку было выявлено отсутствие связи с утолщением створок, митральной регургитацией, увеличением ЛП, клапанными осложнениями или дальнейшей прогрессией [7]. Использование именно парастернального продольного сечения для диагностики ПМК обусловлено особенностями формы кольца митрального клапана (рис. 2). В горизонтальной плоскости кольцо имеет D-образную или бобовидную форму. В сагиттальной же плоскости – седловидную. Соответственно имеются более высоко и низко лежащие точки кольца митрального клапана. При использовании для диагностики ПМК эхокардиографических сечений, плоскость которых проходит через низко лежащие точки кольца (рис. 3Б), повышается вероятность ложноположительного заключения о наличии ПМК. Так, изолированное смещение передней створки за линию кольца митрального клапана видимое в четырехкамерной верхушечной позиции, является основной причиной его гипердиагностики (рис. 4). Напротив, парастернальное продольное сечение проходит через высоко лежащие точки кольца митрального клапана (рис. 3А и 1), и использование данного сечения повышает специфичность диагностики ПМК.

К сожалению, до настоящего времени критерии эхокардиографической диагностики ПМК остаются не полностью согласованными. Нет единого мнения о глубине минимального выбухания створок в полость ЛП, необходимого для диагностики ПМК. В качестве примера такой несогласованности достаточно привести данные из рекомендаций по ведению клапанных пороков сердца АНА/АСС 2006 [5], где в качестве

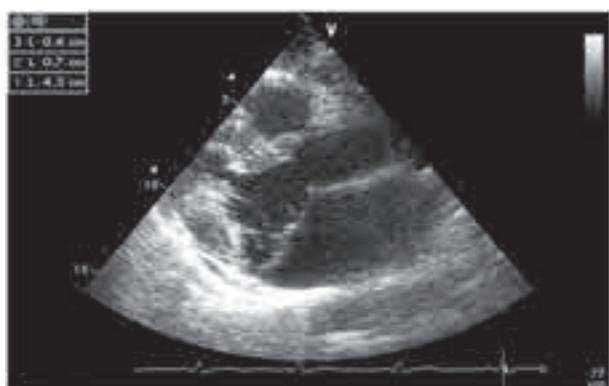


Рис. 1. Смещение створок за линию кольца митрального клапана (обозначена пунктирной линией): передней створки – на 4 мм, задней створки – на 7 мм.

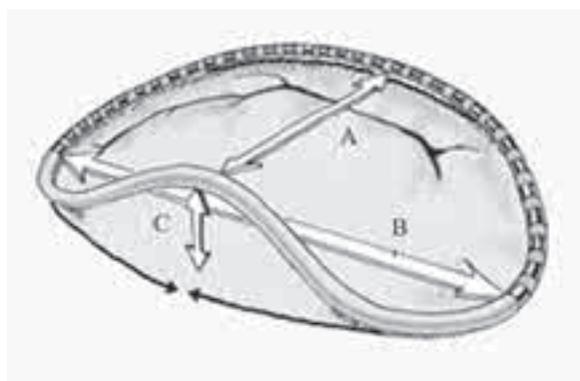


Рис. 2. Форма кольца митрального клапана (показаны расстояния между наиболее высоко- (А) и низко- (В) лежащими точками кольца и разница между самой высокой и низкой точками (С).

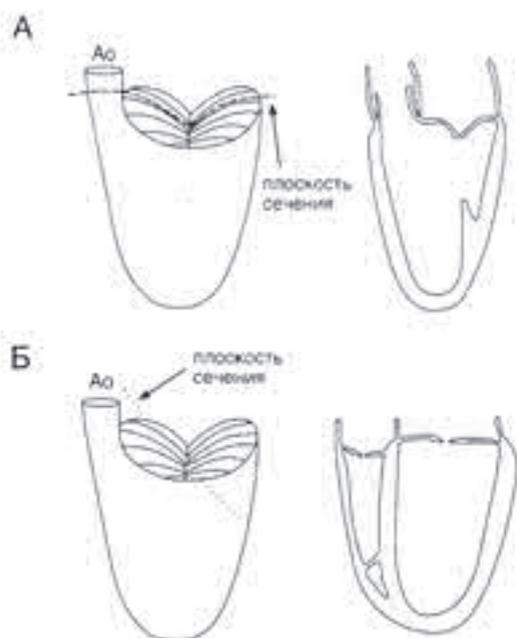


Рис. 3. А – формирование парастерального продольного и Б – верхушечного четырехкамерного эхокардиографического сечения.



Рис. 4. Пример ложноположительной диагностики пролапса передней створки митрального клапана в верхушечном четырехкамерном сечении.

критерия для диагностики ПМК приведено значение **2 мм и более** смещения створок за уровень кольца МК. Однако в работе, на которую ссылаются авторы рекомендаций [7] в качестве критерия ПМК используется смещение створок МК **>2 мм**. Также в руководстве Brawnwald'a [6] в главе, посвященной клапанной патологии, авторы на 1669 странице указывают, что эхокардиографическими критериями ПМК является выбухание створок **более чем на 2 мм**, а на 1672 странице – что выбухание должно быть **по крайней мере 2 мм**. Само собой разумеется, что включение в группу ПМК всех лиц, у которых отмечается выбухание одной из створок на 2 мм, существенно увеличивает данные о распространенности ПМК.

Двухмерная эхокардиография позволяет также провести ряд необходимых для диагностики ПМК измерений, в первую очередь – измерение толщины створок митрального клапана. В зависимости от толщины створки различают классический ПМК – при толщине створок в диастолу более 5 мм (отражает наличие миксоматозной дегенерации створок) и неклассический ПМК – при толщине менее 5 мм [7]. Большинство пациентов с ПМК без утолщения створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции. При толщине створки 5 мм и более достоверно повышается суммарная вероятность внезапной смерти, эндокардита и церебральных эмболий, вероятность развития митральной недостаточности, разрыва хорд, желудочковых нарушений ритма. Наличие утолщенных створок при ПМК повышает риск развития инфекционного эндокардита, хотя в целом его вероятность в популяции пациентов с ПМК является крайне низкой [5].

Наличие или отсутствие МР является еще одним важным признаком и ПМК более вероятен при выявлении высокоскоростной эксцентричной струи в позднюю систолу [5] (рис. 5).

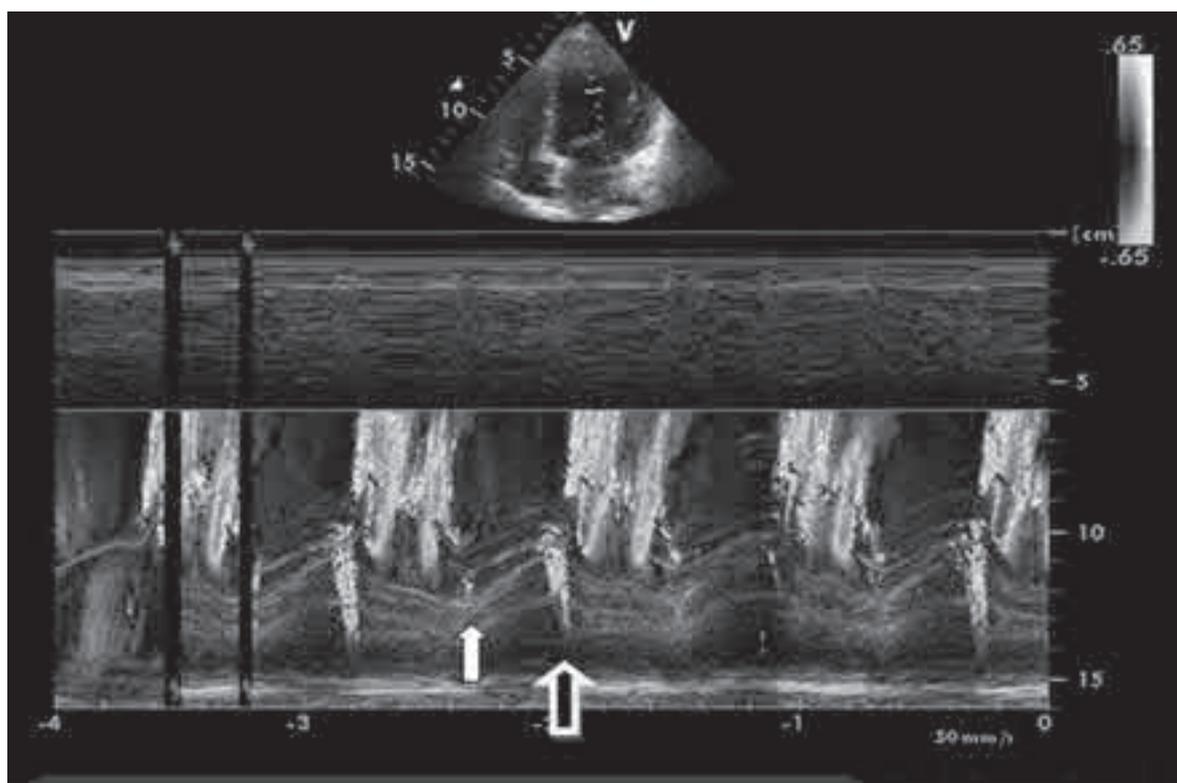


Рис. 5. Цветной М-режим. Определяется физиологическая раннесистолическая (белая стрелка) и обусловленная пролабиранием створок МК позднесистолическая (черно-белая стрелка) митральная регургитация.

Распространенность ПМК ранее оценивалась в пределах 5-15%, в различных подгруппах до 35% [8]. При использовании современных критериев диагностики [5,7] ПМК выявляется при проведении эхокардиографии в 2,4% случаев. Эти данные были получены в ходе обширного популяционного исследования – Framingham Heart Study. В ходе него были проанализированы эхокардиограммы, выполненные в ходе пятого этапа обследования (с 1991 по 1995 годы) второй когорты объектов исследования. Из 3736 обследованных лишь 3491 имели адекватные эхокардиограммы, пригодные для оценки митрального клапана. Только у 83 из них (2,4%) был выявлен пролапс митрального клапана: у 47 (1,3%) – классический, у 37 (1,1%) – неклассический [7]. Однако в это исследование были включены лица от 26 до 84 лет (средний возраст – $56,7 \pm 1,5$ лет), и вопрос о том, пригодны ли данные Фремингемского исследования для оценки распространенности ПМК у лиц молодого возраста, остается открытым.

Цель исследования: оценить распространенность различных форм пролапса митрального клапана в популяции лиц молодого возраста при использовании современных эхокардиографических критериев.

Материал и методы

Нами было обследовано 198 практически здоровых лиц молодого возраста – студентов третьего

курса Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Средний возраст составил $20,1 \pm 1,6$ лет; 72% обследованных были девушки, 28% – юноши.

Всем лицам проводилось антропометрическое и фенотипическое обследование с целью выявления внешних признаков дисплазии соединительной ткани и эхокардиография в 2D, доплеровском и цветном М-режиме (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц).

ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении, с различным наклоном датчика для визуализации срединного, медиального и латерального гребней задней створки. Измерение толщины створок производилось в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении. Длина створок определялась также в диастолу от точки прикрепления к кольцу МК до свободного края, исключая хорды, в срединном сегменте створок, в парастернальном продольном сечении (рис. 6).

Степень МР оценивалась полуколичественно визуально по площади струи. Для оценки времени появления митральной регургитации (ранне- или

Таблица 1

Разница между показателями морфологии створок обследованных в ходе Фремингеймского и нашего исследований

Показатели	Фремингеймское исследование				Обследование лиц молодого возраста				
	Классический ПМК (1)	Неклассический ПМК (2)	Без ПМК (3)	p ¹	Классический ПМК (4)	Неклассический ПМК (5)	Без ПМК (6)	p ²	p ³
Количество обследованных	46	37	217		4	15	179		
Глубина пролапса	3,8±1,0	3,1±0,6			3,50±0,58	3,46±0,63			
Длина ПС	23,9±2,7	22,2±3,0	19,3±2,95	0,0001	23,0±1,4	24,8±2,7	22,6±2,9	0,04	(1-4) 0,52 (2-5) 0,005 (3-6) 0,00001
Толщина ПС	5,0±0,7	3,9±0,6	3,3±0,6		4,0±1,4	3,1±0,7	2,7±0,7	0,01	(1-4) 0,015 (2-5) 0,001 (3-6) 0,00001
Длина ЗС	15,0±1,4	14,0±1,8	12,2±1,5	0,0001	13,8±2,4	14,2±2,7	12,4±2,5	0,01	(1-4) 0,13 (2-5) 0,75 (3-6) 0,33
Толщина ЗС	5,6±0,7	4,1±0,6	3,4±1,5		4,8±1,3	3,4±0,7	3,0±0,7	0,01	(1-4) 0,046 (2-5) 0,0007 (3-6) 0,001
Максимальная толщина створок	5,6±0,7	4,3±0,6	3,6±1,5		5,5±0,6	3,6±0,5	3,2±0,7	0,025	(1-4) 0,78 (2-5) 0,0002 (3-6) 0,001

Примечание: p¹ – значимость различий между группой без ПМК и объединенными группами с классическим и неклассическим ПМК по данным Фремингеймского исследования (Freed L.A. et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1298–304); p² – значимость различий между группой без ПМК и объединенными группами с классическим и неклассическим ПМК по данным нашего исследования (U тест Манна-Уитни), p³ – значимость различий между соответствующими группами обследованных в нашем и Фремингеймском исследованиях.

позднесистолическая) и ее продолжительности использовался цветной доплеровский М-режим. При продолжительности менее 100 мс регургитация оценивалась как приклапанная, больше 100 мс – 1 степени.

Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость различий между малыми выборками и качественными признаками определялась при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, p<0,05). Различия между группами по частоте изучаемого признака определялась по двустороннему точному критерию Фишера (p<0,05). Нормальность распределения

анализируемых признаков оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова. Для расчета нормативов количественных показателей применялось гауссово определение интервала нормы (среднее ± 1,96 стандартных отклонения). Расчет стандартного отклонения из значения стандартной ошибки проводился по формуле $\sigma = m * \sqrt{n}$, где m – стандартная ошибка, n – размер выборки.

Результаты и обсуждение

Пролапс митрального клапана (при использовании эхокардиографического критерия > 2 мм) был выявлен у 19 человек из 198 обследованных (9,6%), что достоверно больше, чем во Фремингеймском исследовании (p<0,0001). Из них шестеро были юноши (31,6%), остальные 13 – девушки (68,4%), что достоверно не отличается (p = 0,71) от исходного полового распределения обследуемой группы (28% юношей и 72% девушек). Таким образом, мы не можем сделать вывод, что ПМК (без деления на классический и неклассический) чаще встречается у женщин. Подобный результат был получен и во Фремингеймском исследовании, где женщины составляли 53% общей популяции и 60% популяции с ПМК.

Однако классический ПМК (с утолщением створок 5 мм и более, свидетельствующим об их миксоматозной дегенерации) выявлен лишь у четырех человек (2,02%), что достоверно не отличается от результатов Фремингеймского исследования (1,3%, p = 0,18) и свидетельствует об отсутствии разницы в распространенности миксоматозного

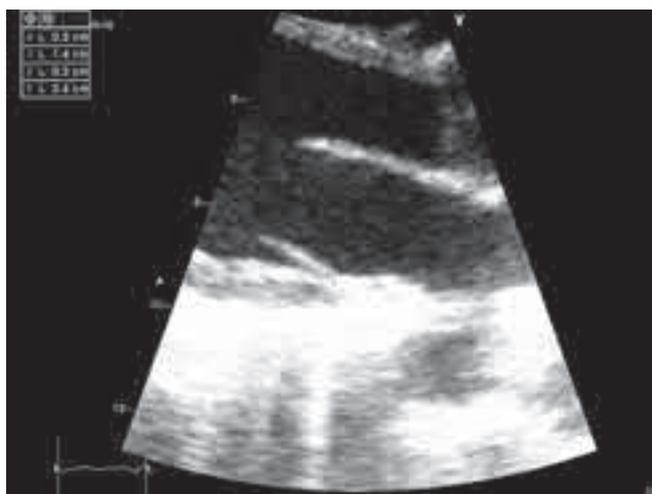


Рис. 6. Измерение длины и толщины створок митрального клапана.

Таблица 2

Нормативы по длине и толщине створок МК по результатам обследования лиц молодого возраста

	Среднее	Стандартное отклонение	1,98 σ	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
Длина ПС	22,6	2,9	5,7	17	28
Толщина ПС	2,7	0,7	1,3	2	4
Длина ЗС	12,4	2,5	4,9	7	17
Толщина ЗС	3,0	0,7	1,4	2	4

Таблица 3

Нормативы по длине створок МК по результатам Фремингеймского исследования

	Среднее	Стандартное отклонение	1,98 σ	Нижняя граница нормы	Верхняя граница нормы
Длина ПС	19,3	2,95	5,8	13	25
Длина ЗС	12,2	2,5	2,9	9	15

ПМК в группах обследованных разного возраста. Из обследованных с классическим ПМК было трое девушек и один юноша, что опять же соответствует исходному половому распределению всей обследуемой группы ($p = 0,89$) и выводам Фремингеймского исследования.

В то же время, неклассический ПМК (без миксоматоза), который можно рассматривать в качестве бессимптомного эхокардиографического феномена или одной из малых аномалий сердца, встречается в обследованной нами молодой популяции значительно чаще (15 человек, 7,6%) по сравнению с популяционным Фремингеймским исследованием (1,1%, $p < 0,0001$). Из обследованных с неклассическим ПМК десять были девушки (75%) и пятеро юноши (25%), что также соответствует половому распределению во всей обследуемой группе и результатам Фремингеймского исследования.

Если же использовать диагностический порог ≥ 2 мм, то признаки ПМК удастся обнаружить еще у 27 человек, т. е. у 46 обследованных. Иными словами, распространенность ПМК при таком диагностическом пороге становится равной 23,2%.

Таким образом, можно предположить, что встречаемость первичного миксоматозного или семейного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от пола и возраста обследуемых.

Немиксоматозный неклассический ПМК, напротив, достоверно чаще встречается у лиц молодого возраста (при этом не подтверждается общепринятый тезис о большей его распространенности среди лиц женского пола) и, вероятно, обусловлен не наследуемой патологией соединительной ткани. Существует еще несколько вероятных патогенетических механизмов, способных объяснить возникновение ПМК. Речь идет о концепции, согласно которой ПМК является результатом нарушения эмбриогенеза линии клеток мезенхимального происхождения, которое приводит к формированию

многих малых аномалий сердца, в том числе и ПМК [9]. Вполне вероятно, что на развитие нарушений эмбриогенеза оказывают влияние загрязнение внешней среды, дефицит микроэлементов и нарушение питания в период беременности. Имеется целый ряд исследований, свидетельствующих о возможной роли дефицита магния (из-за низкого содержания магния в мягкой воде) в развитии первичного ПМК. Известно, что дефицит магния снижает активность магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [1] и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген [2]. Помимо прямого участия ионов магния в процессах коллагенообразования, несомненно роль магния в функционировании вегетативной нервной системы, поскольку дефицит ионов магния способствует повышению уровня катехоламинов плазмы крови [2], т. е. развитию гиперкатехоламинемии, изменению тонуса папиллярных мышц и формированию ПМК. В последнее время появились публикации, указывающие на возможное участие вирусной инфекции в развитии и прогрессировании пролапса митрального клапана [3].

Описанными патогенетическими механизмами (в частности, дефицитом магния) могут быть объяснены и изменения морфологии (длины и толщины) створок, выявленными при эхокардиографическом обследовании лиц молодого возраста по сравнению с популяцией, обследованной в ходе Фремингеймского исследования (табл. 1). Сравнение данных Фремингеймского и нашего исследования стало возможным после расчета нами стандартного отклонения, поскольку в статье Freed L.A. et al. [7] данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка.

В нашем исследовании была выявлена достоверная разница в морфологии створок между обследованными с ПМК (объединенная группа классического и неклассического ПМК) и без ПМК. У субъ-

ектов с ПМК створки были достоверно длиннее и толще (см. графу р²).

При сравнении результатов нашего исследования с Фремингеймским были выявлены достоверные различия в морфологии створок. У лиц молодого возраста без ПМК передняя створка была достоверно длиннее и тоньше чем во Фремингеймском исследовании (см. графу р³). То же касается и пациентов с неклассическим ПМК.

Длина задней створки достоверно не различалась у субъектов всех обследованных групп нашего исследования по сравнению с Фремингеймским. В нашем исследовании во всех обследованных группах толщина створок была достоверно меньше, нежели во Фремингеймском исследовании.

Данные различия между результатами исследований также можно объяснить разницей в разрешающей способности эхокардиографических аппаратов: Hewlett-Packard Sonos 1000 (1992 год выпуска), использовавшегося во Фремингеймском исследовании и Vivid 7 Dimension (2006 год выпуска) — в нашем исследовании. Также различалась и частота датчиков — 2,5 МГц во Фремингеймском исследовании и 3,5 МГц — в нашем исследовании. Использование приборов с большей разрешающей способностью позволяет визуализировать более мелкие структуры и, соответственно, точнее измерять толщину створок, более точно определять кончик створки и соответственно ее длину.

Учитывая значимые расхождения по результатам нашего и Фремингеймского исследований, возникла необходимость определения нормативов по таким показателям морфологии створок, как длина и толщина.

Были проанализированы данные показатели у группы обследованных без ПМК (исключение из общей выборки субъектов с прогибом створок на 2 мм, относимых, по данным ряда авторов, к категории пролапса и/или с прогибом на 1 мм, не привело к изменению значений среднего и стандартного отклонения). Поскольку все анализируемые признаки имели нормальное распределение (критерий Колмогорова-Смирнова), то было выполнено гауссово определение интервала нормы (среднее \pm 1,96 стандартных отклонения) (табл. 2).

Полученные нами нормативы по толщине створок (2-4 мм) совпадают с общепринятыми значениями, при которых толщина створки в 5 и более мм считается ее утолщением и одним из эхокардиографических признаков ее миксоматозной дегенерации [7]. Нормативы по длине створок, напротив, существенно отличаются от нормативов, которые могут быть рассчитаны по результатам Фремингеймского исследования (табл. 3). Несомненно, они являются ориентировочными, должны

уточняться для эхокардиографов с иными характеристиками, и их использование может быть рекомендовано лишь для лиц молодого возраста. Нормирование полученных показателей по росту и площади поверхности тела не привело к изменению частоты выявления удлинения створок у обследованных с ПМК и без ПМК.

Митральная недостаточность у обследованных всех групп была не более чем легкой (приклапанная или 1 степени). Митральная регургитация (МР) выявлялась у 16 из 19 обследованных с ПМК и недостоверно реже — у обследованных без ПМК: 117 из 179 (точный критерий Фишера, $p=0,13$), что свидетельствует о том, что выявление легкой МР само по себе не является специфичным признаком ПМК (специфичность — 35%) и может с меньшей частотой наблюдаться у здоровых обследуемых. Позднесистолическая МР, напротив, наблюдалась достоверно чаще (точный критерий Фишера, $p=0,009$) у обследованных с ПМК — у 10 из 19 по сравнению с лицами без ПМК — у 38 из 179. Специфичность такого признака как позднесистолической МР для диагностики ПМК составляет 79%. Однако, сравнение лиц с ПМК с обследованными, имеющими диагностически незначимое выбухание створок МК за уровень кольца МК (1-2 мм) показало, что достоверного различия между ними по частоте выявления позднесистолической МР нет: у 14 из 48 ($p=0,09$). Специфичность позднесистолической МР в данной ситуации составляет 71%, чувствительность — 47%, положительная предсказательная ценность — 33%, отрицательная предсказательная ценность — 77%. Таким образом, наличие позднесистолической МР вовсе не свидетельствует о наличии ПМК, а отсутствие позднесистолической МР с достаточно высокой долей вероятности говорит об отсутствии ПМК.

Выводы

1. Использование современных эхокардиографических критериев позволяет сделать диагностику ПМК более специфичной и выделить группу лиц с миксоматозным ПМК, требующих дальнейшего наблюдения и проведения первичной профилактики для предупреждения развития осложнений.

2. Встречаемость первичного миксоматозного ПМК, который является генетически обусловленной патологией, не зависит от пола и возраста обследуемых, в то время как неклассический пролапс более распространен в группе лиц молодого возраста.

3. Использование цветного доплеровского М-режима для выявления позднесистолической МР может повысить специфичность диагностики ПМК.

Литература

1. Громова О.А. Возможные молекулярные механизмы влияния дефицита магния и оротовой кислоты на дисплазию соединительной ткани // Эстетическая медицина.- 2008.-т.VII.- №4.-С.3-11.
2. Клеменов А.В. Пролапс митрального клапана. Изд. 2-е, перераб. и доп.- М.: ИД Медпрактика-М. – 2005, 40 с.
3. Митрофанова Л.Б., Карев В.Е., Шляхто Е.В. и др. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция // Архив патологии.- 2005.-т.67. №5.-С.20-23.
4. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов – секция дисплазии соединительной ткани. М., 2009.
5. ACC/ANA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2006; 48, 3: e1-148.
6. Braunwald's Heart Disease: Libby P., Bonow R., Zipes D. A textbook of cardiovascular medicine / 8th ed. W.B. Saunders Company.– 2008.
7. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study // J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1298–1304.
8. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse // N Engl J Med. 1999; 341:1–7.
9. Rosenberg CA, Derman GH, Grabb WC, Buda AJ. Hypomastia and mitral-valve prolapse: evidence of a linked embryologic and mesenchymal dysplasia // N Engl J Med. 1983;309:1230–1232.

Abstract

The paper presents echocardiography examination results in healthy young people. The prevalence of classic and non-classic mitral valve prolapse (MVP) is assessed. The prevalence of primary myxomatous MVP is independent of gender or age, while non-classic MVP is more prevalent in younger individuals. The mitral valve morphology is compared to that observed in the Framingham Study.

The potential of color Doppler M-ultrasound is assessed for late systolic mitral regurgitation diagnostics in MVP.

Поступила 21/10-2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: edwardmalev@hotmail.com

[Малев Э.Г. (*контактное лицо) – вед.науч.сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Реева С.В. – ст.науч.сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Тимофеев Е.В. – мл.науч.сотр. лаборатории соединительно-тканых дисплазий, Земцовский Э.В. – зав.лабораторией].

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

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения – подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.*

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте – 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.

КАРДИОВЕРСИИ ДЕФИБРИЛЛЯТОРАМИ С БИ- И МОНОФАЗНОЙ ФОРМАМИ РАЗРЯДОВ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Люсов В.А., Кокорин И.А., Кокорин В.А., Волов Н.А., Гончаров А.П.
ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Резюме

В данной статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности дефибрилляторами с би- и монофазной формами разрядов у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Показано, что при проведении электрических кардиоверсий бифазными дефибрилляторами эффективность восстановления синусового ритма выше, а суммарная энергия разряда значительно ниже, чем при кардиоверсии монофазными дефибрилляторами. Достоверных различий показателей динамики маркеров некроза миокарда не выявлено.

Ключевые слова: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, электрическая кардиоверсия, би- и монофазные разряды, эффективность, безопасность.

Фибрилляция предсердий – одно из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца, распространенность которого в последние годы увеличивается. Если в 1960 – 1970 годы среди мужчин 65-84 лет фибрилляция предсердий встречалась в среднем в 3,2% случаев, то сейчас фибрилляция предсердий регистрируется среди лиц старше 65 лет в 6,2% случаев среди мужчин и в 4,8% – среди женщин [8].

Частота возникновения фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом и при наличии органической патологии сердца. Так, распространенность фибрилляции предсердий составляет 0,4% среди взрослого населения, возрастая от 0,5% у лиц в возрасте 50-59 лет до 9% у лиц старше 80 лет [2, 7].

Главной целью терапии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий является восстановление синусового ритма. Купирование фибрилляции предсердий приводит к восстановлению АВ-синхронизации и физиологическому контролю над ритмом, улучшению центральной гемодинамики, предотвращению развития дилатации левого предсердия и дисфункции левого желудочка, устранению угрозы тромбоэмболических осложнений, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни больных [14].

Для восстановления синусового ритма применяются антиаритмические средства, электроимпульсная терапия и хирургические методы. Все антиаритмические препараты, используемые для фармакологической кардиоверсии, являются потенциально опасными и могут вызывать различные серьезные кардиальные и внекардиальные побочные эффекты. Кроме того, фармакологическая кардиоверсия бывает эффективна лишь у 40-70% больных [6].

Электрическая кардиоверсия позволяет быстро и, в большинстве случаев, безопасно восстановить синусовый ритм приблизительно у 68-90% больных фибрилляцией предсердий [11].

Длительное время в практическом применении находились дефибрилляторы с монофазной формой импульса. В 1996 г. был создан первый портативный автоматический дефибриллятор, в котором использовались электрические импульсы с энергией в 150 Дж и бифазной экспоненциальной волной разряда. Первые данные о применении в практике бифазных дефибрилляторов были опубликованы в 1998 г. (Cummins R.O. et al.).

Несмотря на широкое применение монофазных и бифазных дефибрилляторов на практике, лишь единичные работы прошлых лет были посвящены сравнительной оценке их эффективности у больных с наджелудочковыми нарушениями ритма. Недостаточно изучены клинические аспекты, посвященные безопасности электрокардиоверсий биполярным импульсом.

Целью нашей работы являлась оценка эффективности и безопасности электроимпульсной терапии дефибрилляторами с бифазной и монофазной формами разрядов у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы

Всего было исследовано 84 больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в возрасте от 28 до 78 лет, поступивших в ГКБ №15 им. О.М.Филатова г. Москвы с пароксизмом фибрилляции предсердий. Средний возраст пациентов составил $58,6 \pm 1,2$ лет. Мужчин было 68 человек, женщин – 16. Диагноз фибрилляции предсердий устанавливался на основании клинической картины, данных анамнеза и электрокардиограммы.

В исследование включались больные с фибрилляцией предсердий, которым планировалось проведение электрокардиоверсии, и подписавшие информированное согласие. Критериями исключения являлись: тяжелая почечная или печеночная недостаточность, злокачественные новообразования III-IV ста-

Таблица 1

Характеристика групп больных

Показатели	1-я группа (Бифазный импульс)	2-я группа (Монофазный импульс)
Количество пациентов:	45	39
мужчин	37	31
женщин	8	8
Возраст, лет	58,7±1,6	58,3±1,7
Фибрилляция предсердий:		
выявлена впервые	11 (24%)	10 (26%)
в анамнезе	34(76%)	29 (74%)
Длительность пароксизма:		
– менее 48 часов	20 (44%)	19 (49%)
– более 48 часов	25 (56%)	20 (51%)
Сопутствующие заболевания:		
Артериальная гипертензия	36 (80%)	29 (74%)
ИБС	27 (60%)	25 (64%)
Заболевания щитовидной железы	12 (27%)	9 (23%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	21 (47%)	18 (46%)
Ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м ²		
Хронические заболевания легких	14 (31%)	11 (28%)
Заболевания почек	12 (27%)	11 (28%)
Сахарный диабет	9 (20%)	9 (23%)
	4 (9%)	5 (13%)

дии, постоянная форма мерцательной аритмии, психические заболевания, гемодинамически значимые первичные поражения клапанного аппарата сердца, размер левого предсердия более 50 мм, инфекционное или токсическое поражение сердца, острый коронарный синдром, гликозидная интоксикация, наличие тромбов в полостях сердца или тромбоэмболический синдром в анамнезе.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 45 пациентов, которым электрическая кардиоверсия проводилась импульсным бифазным дефибриллятором Schiller DEFIGARD 5000 (на основе технологии Multipulse Biowave®). Больным второй группы, которую составили 39 человек, электрокардиоверсия проводилась дефибриллятором Schiller DEFIGARD 3002 с монофазной формой импульса. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, длительности пароксизма и анамнеза фибрилляции предсердий (табл. 1).

Распределение больных на группы было случайным и происходило при помощи жеребьевки.

Всем больным на догоспитальном этапе или при поступлении назначалась антиаритмическая терапия исходя из данных анамнеза, клинической картины и сопутствующей патологии в соответствии с рекомендациями Европейского Общества Кардиологии и Всероссийского Научного Общества Кардиологов. При наличии показаний пациентам проводилась коррекция электролитных нарушений (гипо- или гиперкалиемии). При длительности пароксизма мерцательной аритмии более 48 часов всем больным назначалась антикоагулянтная терапия под контролем показателей свертываемости крови.

Электроимпульсная терапия проводилась на голодный желудок, плотно прижатыми к туловищу пациента электродами размером 12 см, расположенными в переднебоковой позиции. Синхронизированный с комплексом QRS разряд наносился через пропитанные раствором электролитов подушечки во время выдоха.

Для проведения процедуры всем больным обеспечивалась адекватная седация и анестезия внутривенным введением пропофола (диприван). Проводился мониторинг данных артериального давления, ЭКГ, пульсоксиметрия.

Если первый разряд оказывался неэффективным, наносились последующие разряды с увеличением дозы до максимальной величины. Интервал между двумя последовательными разрядами был не менее 1 минуты. Начальный разряд дефибриллятора с монофазной формой импульса, в соответствии с международными рекомендациями, равнялся 200 Дж. Начальный разряд дефибриллятора с бифазной формой импульса равнялся 30 Дж при индексе массы тела больного менее 30 кг/м² и 50 Дж при большем индексе массы тела.

Всем пациентам перед проведением электроимпульсной терапии проводилась эхокардиография (ЭхоКГ). При проведении плановой электрической кардиоверсии всем больным с целью исключения наличия тромбов в полостях сердца выполнялась чреспищеводная ЭхоКГ.

Оценка эффективности, безопасности электрокардиоверсии и клинического течения после процедуры проводилась по следующим показателям: динамика маркеров некроза миокарда, летальность, частота осложнений электроимпульсной терапии, случаев купирования фибрилляции предсердий длитель-

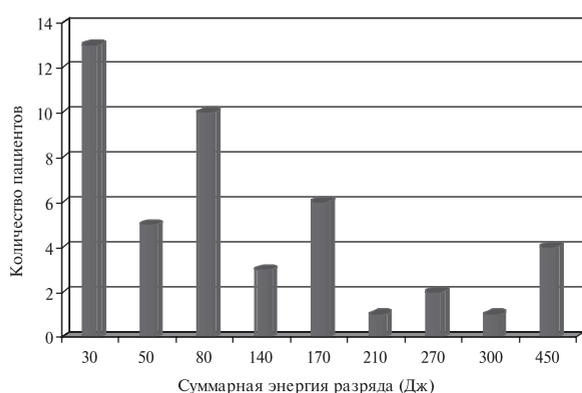


Рис. 1. Суммарная энергия разрядов, полученная пациентами с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при проведении электрокардиоверсии дефибриллятором с бифазной формой импульса.

ностью более чем на 30 мин, удержания синусового ритма в течение 6 месяцев после кардиоверсии.

Исследовались следующие маркеры повреждения миокарда: креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция КФК, белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), тропонин Т. Забор крови на КФК и МВ-КФК проводился непосредственно перед и через 24 ч после электрокардиоверсии. Перед и через 6 часов после электроимпульсной терапии брались анализы крови на качественное определение БСЖК. Использовались иммунохроматографические полоски для быстрого одноэтапного *in vitro* качественного выявления белка, связывающего жирные кислоты, в крови человека ("Медбиофарм", Россия). Анализ крови на качественный анализ тропонина Т производился также непосредственно перед и через 18-20 часов после электрокардиоверсии при помощи тест-полосок "TROPT Sensitive" компании "Roche" (Франция).

Результаты

В первой группе синусовый ритм был восстановлен у 43-х больных из 45 (95,6%). Во второй группе фибрилляция предсердий была купирована у 31-го пациента из 39 (79,5%). Согласно полученным данным, эффективность кардиоверсии достоверно выше в группе с проведенной кардиоверсией дефибриллятором с бифазной формой импульса ($p < 0,05$).

Суммарная энергия разряда, полученная больными второй группы во время электрокардиоверсии, колебалась от 200 до 860 Дж и в среднем составила $438,46 \pm 44,75$ Дж; в первой группе – от 30 до 450 Дж и в среднем составила $127,33 \pm 27,69$ Дж. Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение электрокардиоверсий с целью купирования фибрилляции предсердий дефибриллятором с бифазной формой импульса более эффективно ($p < 0,05$) и суммарная энергия разрядов, наносимых пациенту, достоверно ($p < 0,001$) значительно ниже, чем при использовании дефибрилляторов с монофазной формой импульса (рис. 1, 2).

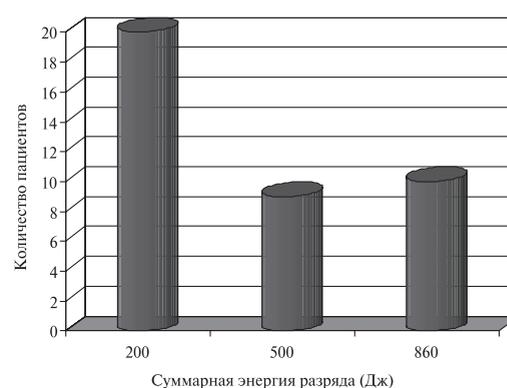


Рис. 2. Суммарная энергия разрядов, полученная пациентами с пароксизмальной фибрилляцией предсердий при проведении электрокардиоверсии дефибриллятором с монофазной формой импульса.

Пол, возраст пациентов, наличия фибрилляции предсердий в анамнезе, данные ЭхоКГ (учитывая критерии исключения) и сопутствующей патологии достоверного влияния на эффективность кардиоверсии не оказывали.

Клинически значимые осложнения электрокардиоверсий встречались у шести пациентов. Дважды после нанесения разряда у больного развивалась фибрилляция желудочков. Показательно, что оба эпизода развились после нанесения разряда с монофазной формой импульса пациентам с ишемической болезнью сердца (в одном случае с постинфарктным кардиосклерозом) и артериальной гипертензией в анамнезе. В обоих случаях сразу же наносился разряд энергией 200 Дж и восстанавливался синусовый ритм.

По одному случаю в каждой группе развивались брадикардия и остановка дыхания.

Среднее значение КФК до электрокардиоверсии в первой группе – $83,3 \pm 5,6$ Е/л (от 36 до 151 Е/л). Средний уровень КФК во второй группе – $86,5 \pm 6,1$ Е/л (от 34 до 277 Е/л). После электроимпульсной терапии средний уровень КФК достоверно ($p < 0,02$) увеличился в обеих группах более чем в 2 раза и стал $206,8 \pm 41,9$ Е/л (от 63 до 985 Е/л) и $237,7 \pm 54,9$ Е/л (от 75 до 1199 Е/л) в первой и второй группах соответственно. Обращает на себя внимание более выраженное увеличение уровня КФК во второй группе, по сравнению с первой, но данный показатель не является достоверным.

Среднее значение МВ-КФК до электрокардиоверсии в первой группе – $11,1 \pm 0,5$ Е/л (от 6 до 16 Е/л). Средний уровень МВ-КФК во второй группе – $11,5 \pm 0,9$ Е/л (от 8 до 25 Е/л). После электроимпульсной терапии средний уровень МВ-КФК недостоверно увеличился в обеих группах и стал $13,2 \pm 1,5$ Е/л (от 7 до 37 Е/л) и $14,1 \pm 1,9$ Е/л (от 7 до 41 Е/л) в первой и второй группах соответственно. Следует отметить, что в 3-х случаях (6,8%) в первой группе и в четырех (10,3%) во второй, отмечалось увеличение МВ-КФК

более чем в 2 раза до клинически значимых величин. В то же время в обеих группах в ряде случаев отмечалось снижение уровня МВ-КФК после электрокардиоверсии. Кроме того, выявлена тенденция к повышению уровня МВ-КФК при увеличении энергии разряда. Но данный показатель недостоверен.

Во всех анализах крови до и после электроимпульсной терапии на качественное содержание тропонина Т и БСЖК результат был отрицательный. Полученные данные позволяют судить о том, что клинически значимое повышение тропонина Т и БСЖК при проведении электрокардиоверсий пациентам с пароксизмальной фибрилляцией предсердий без острого коронарного синдрома отсутствует.

Через 6 месяцев после электрокардиоверсии были получены следующие данные. Рецидивы фибрилляции предсердий встречались реже у больных первой группы (30%) в сравнении с пациентами второй группы (35%), однако данное различие не является достоверным. Кроме того, у двух пациентов из каждой группы (4,6% и 6,4% соответственно) фибрилляция предсердий перешла в постоянную форму, но данный факт также не является достоверным. Всего синусовый ритм сохранялся в течение 6 месяцев у 50 больных (67,6%) из обеих групп.

Обсуждение

Таким образом, в нашем исследовании получены достоверные данные об отсутствии клинически значимого повреждения миокарда, основанные на изучении динамики маркеров повреждения миокарда (МВ-КФК, тропонин Т, БСЖК). По данным некоторых исследований [9], повышенный уровень общей креатинкиназы, наблюдавшийся после электрокардиоверсии, строго коррелировал с количеством нанесенной энергии. Относительно динамики МВ-КФК нет однозначных данных. По результатам одних авторов, у 10% пациентов после электрокардиоверсии наблюдалось небольшое повышение МВ-фракции КФК, которое нельзя было отнести за счет повреждения мышечной ткани [10]. По другим данным, уровень МВ-КФК в сыворотке крови значительно повышался у пациентов, получивших суммарную энергию более 1000 J, по сравнению с теми, кто получил меньший разряд [9]. Нами была выявлена положительная связь между энергией разряда и пиковым уровнем МВ-КФК. Аналогичные результаты были получены Rao A.C. et al. [12].

По данным исследования 72 плановых попыток кардиоверсии со средней силой разряда выше 400 Дж (от 50 до 1280 Дж), не наблюдалось выраженного повышения уровня тропонинов Т и I [4]. Полученные нами результаты полностью согласуются с вышеизложенным.

В исследовании S. Takeda et al. [13], в которое были включены 200 больных, госпитализированных

с разнообразными симптомами (боль и дискомфорт в грудной клетке, одышка, сердцебиение), повышение уровня БСЖК при поступлении отмечалось не только у пациентов с острым коронарным синдромом или с признаками сердечной недостаточности, но и у больных с приступами мерцательной аритмии и наджелудочковой тахикардии. По другим данным (3), у значительной части больных с неосложненными пароксизмами мерцания и трепетания предсердий уровень БСЖК в крови повышен. После электроимпульсной терапии происходит дальнейшее повышение уровня БСЖК, зависящее от суммарной энергии разрядов, полученной больным. Мы изучали данные БСЖК, используя тест-полоски для качественного анализа. Во всех случаях (до и после электрокардиоверсий) результаты были отрицательными. Различия наших результатов с данными целого ряда исследователей обусловлены, вероятно, чувствительностью полосок для анализа уровня БСЖК. Минимальное содержание БСЖК, определяемое полоской – 7-12 нг/мл. В то же время в ряде исследований [5] получены данные, свидетельствующие об отсутствии у больных после электрокардиоверсии некроза миокарда и соответственно о том, что наблюдавшееся у них повышение уровня БСЖК не связано с повреждением сердечной мышцы. Есть предположения, что повышенный уровень БСЖК каким-то образом может быть связан с воспалительной реакцией, которой в настоящее время придают все большее значение в происхождении фибрилляции предсердий.

Полученные нами данные о динамике уровня маркеров повреждения миокарда при проведении электрокардиоверсий больным пароксизмальной фибрилляцией предсердий, позволили прийти к заключению, что сила тока, необходимая для электроимпульсной терапии фибрилляции предсердий, меньше той силы тока, которая может вызвать некроз миокарда.

Эффективность электрокардиоверсий по разным источникам сильно различается. В среднем она составляет 70-90%. В нашем исследовании она была 88,1%. Большинство работ посвящено изучению данных пациентов с длительностью пароксизма менее 48 часов. У некоторых авторов эффективность электроимпульсной терапии при восстановлении синусового ритма доходила до 93-94% при использовании дефибрилляторов с бифазной формой импульса [1]. В первой группе в нашем исследовании данный показатель составил 95,6%, при том, что длительность приступа фибрилляции предсердий менее 48 часов была только у 44,4%. Такой высокий процент эффективности объясняется, вероятно, проводимой сопутствующей антиаритмической терапией и выбором пациентов, основанном на критериях исключения.

Данные многочисленных исследований показали, что одним из главных параметров, определяющих

эффективность электрокардиоверсии, является длительность фибрилляции предсердий. Вторым по значимости прогностическим признаком эффективности восстановления синусового ритма является размер левого предсердия. Так, при его размере менее 4.0 см эффективность процедуры составляла 85.2%, при размерах левого предсердия от 4.0 до 4.9 см – 77.7%, а при размерах более 5.0 см – 65.8%. Кроме вышеназванных, другими признаками, сопутствующими низкой эффективности восстановления синусового ритма, являются: женский пол, возраст старше 60 лет, метеолабильность, наличие стенокардии, недостаточность кровообращения ПА и выше, артериальная

гипертензия, сахарный диабет, частота сокращений желудочков более 100 в минуту.

В нашем исследовании при анализе пола, возраста пациентов, наличия фибрилляции предсердий в анамнезе, данных ЭхоКГ (учитывая критерии исключения), сопутствующей антиаритмической терапии и сопутствующей патологии – достоверных данных об их влиянии на эффективность кардиоверсии выявлено не было. Длительность пароксизма фибрилляции предсердий менее 48 часов и бифазная форма импульса разряда были достоверными прогностическими факторами успешной электрокардиоверсии.

Литература

1. Востриков В.А., Чумакин Ю.В., Рыбаков М.Ю. и др. Электрическая кардиоверсия мерцательной аритмии у больных ишемической болезнью сердца: эффективность биполярного квазисинусоидального импульса // Ан. аритмолог. 2005. 1 Прилож. 2, С. 125
2. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. // С.-Петербург. – Фолиант. – 1999. – С. 176
3. Мазовец О.Л., Катруха А.Г. и др. Уровни БСЖК до и после электрической кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий без острого коронарного синдрома. // Кардиология, 3-2006. С 43-48
4. Bonnefoy E., Chevalier P., Kirkorian G. et al. Cardiac troponin I does not increase after cardioversion. // Chest 1997; 111:15–15
5. Engelmann M.D., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. // Eur Heart J 2005;26:2083–2092
6. Ermis C, Alan X., Zhu R. et al. Efficacy of biphasic waveform cardioversion for atrial fibrillation compared with conventional monophasic waveforms // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. P. 891-892
7. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 // Resuscitation. 2005. Vol. 67, Suppl. 1. P. 7-86
8. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. // Br J Clin Pharmacol. 1998;45:419–26
9. Harjai K., Mobarek S. et al. Mechanical dysfunction and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. // Am. J. Cardiol. 1998. V. 81(9), P. 1125-1129
10. Lund M, French JK, Johnson RN, et al. Serum troponins T and I after elective cardioversion. // Eur Heart J 2000;21:245-53
11. Masoudi F.A., Goldschlager N. The medical management of atrial fibrillation. // Card. Clin. – 1997 – V.15(4). – P. 689-719
12. Rao A.C., Naeem N., John C. et al. Direct current cardioversion does not cause cardiac damage: evidence from cardiac troponin T estimation. // Heart – 1998 – V. 80(3). – P. 229-330
13. Takeda S., Kashiwagi H., Kajiwara H. et al. Prognostic value of Heart Fatty Acid Binding Protein for Chest Symptom Patients in Emergency Room. // AHA 2003; Abstract 2653
14. Waktare J.E.P., Camm A.J. Acute treatment of atrial fibrillation: why and when to maintain sinus rhythm. // Am. J. Card. – 1998 – V.81(5A). – P. 3C-15C

Abstract

The paper focuses on the effectiveness and safety of bi- and monophasic defibrillators in patients with paroxysmal atrial fibrillation. In bi-phase defibrillator cardioversion, sinus rhythm was restored more often, and total defibrillation energy was substantially lower than in monophasic defibrillator cardioversion. No significant differences in myocardial necrosis markers were observed.

Key words: Paroxysmal atrial fibrillation, electrical cardioversion, bi- and monophasic defibrillators, effectiveness, safety.

Поступила 21/07-2009

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕЛМИСАРТАНА И ЭНАЛАПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ

Татарченко И.П.^{1*}, Позднякова Н.В.², Секерко С.А.¹, Соловьева К.В.¹

Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава¹; Медико-санитарная часть №59 Федерального медико-биологического агентства России², Пенза

Резюме

Цель исследования: изучить влияние эналаприла и телмисартана на гемодинамические показатели, диастолическую функцию (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей артериальной гипертензией.

Материал: 51 пациент (мужчины) со стабильным течением ИБС, средний возраст – 57,3±3,4 лет. *Методы:* общеклинические и лабораторные исследования, суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография. *Результаты и выводы:* курсовая терапия с дополнительным включением телмисартана (микардис) у больных ИБС с диастолической дисфункцией ЛЖ по типу аномальной релаксации позволила улучшить показатели трансмитрального диастолического потока: уменьшились значения IVRT до 25%, DT – до 13,4%, возросло соотношение E/A до 23%. Улучшение показателей диастолической функции сопровождалось снижением индекса массы миокарда ЛЖ до 5,6%, уменьшением суточной ишемии миокарда; отмечено улучшение систолической функции ЛЖ: увеличение фракции выброса ЛЖ до 9,6%, фракции систолического укорочения передне-заднего размера ЛЖ на 17,2%. Достоверные различия между группами пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка связываем с оптимизацией релаксации и условиями наполнения левого желудочка в период ранней и поздней диастолы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка, антагонисты рецепторов ангиотензина.

При заболевании сердца главным показателем, определяющим его исход, является степень дисфункции сердечной мышцы, которая лежит в основе синдрома сердечной недостаточности. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в российской популяции составляет 5,5%, что в 3–10 раз выше, чем на Западе. Однако если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, то речь может идти об 11,7% населения [1]. ХСН в 4 раза повышает риск летальности, уровень смертности больных в течение года колеблется от 15 до 50%, именно больные ИБС с дисфункцией левого желудочка имеют наихудший прогноз выживаемости [2, 3].

Продолжающийся рост распространенности ХСН свидетельствует о недостаточной оценке функционального состояния кардиологических больных при медикаментозной коррекции. Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний – от факторов риска до развития фатальных осложнений – связывают с нарастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4,5]. В связи с этим блокада РААС является патогенетически оправданной и перспективной, а способность препарата оказывать дополнительные органопротективные эффекты может расцениваться как одно из решающих условий для выбора способа лечения. В связи с этим у врача нередко возникает проблема выбора в лече-

нии больных ИБС с дисфункцией левого желудочка. Какому классу лекарственных препаратов, подавляющих активность РААС, следует отдавать предпочтение в той или иной клинической ситуации? Однозначного ответа на этот вопрос сегодня не существует. Показания к применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) идентичны [2,6,7]. Оба класса лекарственных препаратов обеспечивают снижение артериального давления (АД), замедление прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и защиту органов-мишеней. Однако на практике иАПФ применяются значительно чаще, чем АРА, так как препараты этого класса более подробно изучены, более знакомы врачам и более доступны пациентам.

Цель исследования: изучить влияние эналаприла и телмисартана на гемодинамические показатели, диастолическую функцию левого желудочка (ДФ ЛЖ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

В исследование включали мужчин в возрасте не старше 65 лет со стабильным течением ИБС на протяжении предшествующего месяца, с эхокардиографическими признаками нарушения диастолической функции левого желудочка по типу аномальной релаксации, при этом фракция выброса левого

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Группа сравнения + эналаприл	Основная группа + телмисартан
Количество больных, n	25	26
Возраст, года	57,9 ± 3,7	56,4 ± 3,2
Давность заболевания, годы	7,1 ± 2,8	6,7 ± 2,6
Наличие ИМ в анамнезе, n/% в т.ч. Q-инфаркт, n	15/60% 4	16/61,5% 4
АГ, n/%	20/80%	21/81%
Дислипидемия ¹ , n/%	21/84%	23/88,5%
Курение, n	23	24
СД 2 типа, n	2	2
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n	8	7
ХСН, n	11	13
Отягощенный наследственный анамнез, n/%	20/80%	21/81%

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ¹ – общий холестерин более 5,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 3 ммоль/л при холестерине липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; n – число больных, имеющих данный признак; n/% – процент от числа больных данной группы.

желудочка должна была быть не менее 45%. Критерии исключения: АГ 3 степени (АД выше 180/110 мм рт. ст.); наличие клапанных пороков сердца; наличие хронической печеночной, почечной недостаточности, наличие инфаркта миокарда или мозгового инсульта давностью менее 1 года. В исследование были включены 51 пациент, средний возраст – 57,3±3,4 лет.

На фоне стандартной терапии (дезагреганты, статины, нитраты) в основной группе (n=26) дополнительно назначали препарат группы АРА – телмисартан (Микардис, Boehringer Ingelheim Pharma), в группе сравнения (n = 25) – препарат группы иАПФ – эналаприл (Энап, KRKA). В выборе препарата сравнения руководствовались рекомендациями ВНОК (2007), согласно которым эналаприл отнесен к иАПФ с максимальной степенью доказанности в лечении ХСН. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Всем больным измерение артериального давления (САД и ДАД) проводилось в положении сидя после 10-минутного отдыха на обеих руках, в расчет принимались средние значения 3-х измерений. Для суточного мониторинга АД (СМАД) использовали комплект ТМ-2425/ТМ-2025 (AND). По результатам мониторинга АД определяли средние значения АД за сутки, день и ночь; показатели нагрузки давлением (индекс времени гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный индекс (степень ночного снижения АД), суточную вариабельность САД и ДАД.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) регистрировали с помощью комплекса Astrocord (ЗАО “Медитек”). Применяли стандартное расположение электродов на грудной клетке с целью получения модифицированных грудных отведений V₂, V₅ и V₆. При анализе суточной записи рассчитывали макси-

мальную глубину снижения сегмента ST, продолжительность эпизодов снижения сегмента ST более 1 мм относительно исходного уровня, количество эпизодов депрессии сегмента ST более 1 мм, при этом обязательным условием было ведение больным дневника с подробным характером своей деятельности и субъективных ощущений.

Эхокардиографическое исследование выполняли до начала лечения и через 24 недели на аппарате “LOGIQ-3” (General Electric) с использованием датчика с частотой 2,5-3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхографических позициях из парастернального доступа по длинной оси сердца в положении пациента лежа на левом боку по общепринятой методике. Состояние сократительной способности миокарда оценивалось по величине фракции выброса (ФВ, %) и степени укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (FS, %). Для анализа ДФ ЛЖ применяли традиционные методы исследования трансмитрального потока и кровотока в легочных венах. Контрольный объем размещали на уровне приносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) сразу над местом смыкания створок митрального клапана и на уровне впадения легочных вен в левое предсердие. При этом регистрировались следующие скоростные и временные показатели: максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальная скорость кровотока во время предсердной систолы (А), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT), соотношение Е/А, максимальная скорость кровотока в легочных венах, соотношение скоростей кровотока в легочных венах во время систолы и диастолы. При ЭхоКГ рассчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Таблица 2

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления и холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС на фоне проводимой терапии

Показатели		I группа сравнения (+эналаприл) n =25	II основная группа (+ телмисартан) n=26
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	исходно	156 ± 12,3*	157,4 ± 11,3*
	ч/з 24 нед	142,4 ± 7,2	128 ± 6,4
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	исходно	88,3 ± 7,1*	88 ± 6,7*
	ч/з 24 нед	83,2 ± 4,7	77,2 ± 4,2
Индекс времени гипертензии САД за 24 часа, %	исходно	78,8 ± 5,2*	80,4 ± 5,3*
	ч/з 24 нед	49,4 ± 4,3**	32,3 ± 5,2
Индекс времени гипертензии ДАД за 24 часа, %	исходно	69,4 ± 4,5*	66,7 ± 3,4*
	ч/з 24 нед	48,4 ± 2,6**	22,3 ± 2,5
Количество БЭИМ	исходно	1,4 ± 0,5	1,7 ± 0,4*
	ч/з 24 нед	1,1 ± 0,4	0,7 ± 0,3
Количество БИМ	исходно	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,4*
	ч/з 24 нед	1,5 ± 0,4**	0,6 ± 0,3
СИМ, мин	исходно	33,4 ± 2,2	36,2 ± 3,3*
	ч/з 24 нед	24,5 ± 3,1**	15,3 ± 2,1

Примечание: количество БЭИМ – количество болевых эпизодов ишемии миокарда, количество БИМ – количество периодов безболевой ишемии миокарда, СИМ – суточная ишемия миокарда; * – $p < 0,05$ – различия достоверны между числовыми значениями исходных данных и через 24 недели терапии, ** различия достоверны – $p_{1-11} < 0,05$.

Статистическая обработка материала выполнена с применением программы Microsoft Office Excel 7.0, а также при помощи пакетов прикладных программ Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов статистики, корреляционного анализа, критериев достоверности (t) Стьюдента с последующим определением уровня достоверности различий (p) с заданным уровнем надежности 95%.

Результаты и обсуждение

Из представленных в табл. 1. клинических данных следует, что анализируемые группы не различались по возрасту, длительности заболевания и были сопоставимы по основным факторам риска.

В табл. 2. и 3. представлены результаты функциональных методов исследования: исходные и полученные через 24 недели лечения.

При анализе исходных данных СМАД в обеих группах отмечено повышение среднесуточных САД и ДАД при выраженном индексе времени гипертензии: соответственно, в группе сравнения – $78,5 \pm 5,2$ и $69,4 \pm 4,5\%$, в основной группе – $80,4 \pm 5,3\%$ и $66,7 \pm 3,4\%$. При оценке суточного ритма патологический профиль (“нон-диппер”, “найт-пиккер”) выявлен у 71% больных группы сравнения и у 72,7% пациентов основной группы.

Анализ данных ЭхоКГ указывает на сопоставимые по группам числовые значения параметров центральной гемодинамики и показателей трансмитрального диастолического потока (ТМДП) исходно.

Через 24 недели САД/ДАД снижалось до $14,4 \pm 3,5/3,6 \pm 1,1$ мм рт. ст. в группе применения энала-

прила, до $21,3 \pm 5,1/5,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. в основной группе (+телмисартан). У пациентов в группе приема телмисартана несколько более выраженное снижение артериального давления отмечалось в течение всего периода исследования, нежели у пациентов в группе эналаприла (разница в снижении САД/ДАД – в среднем, на $6,8 \pm 1,7 / 1,5 \pm 0,26$ мм рт. ст.).

К концу периода наблюдения в основной группе 84,6% (22) пациентов отметили улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение приступов стенокардии и количества потребления нитроглицерина, 15,6% (4) больных указывали на отсутствие каких-либо явных изменений в субъективном состоянии. В группе сравнения 72% больных дали положительную субъективную оценку в изменении физического статуса, 28% пациентов характеризовали состояние как стабильное.

Повторные исследования холтеровского мониторирования ЭКГ показали, что через 24 недели суточная ишемия миокарда (СИМ) в группе с телмисартаном уменьшилась с $36,2 \pm 3,3$ мин до $15,3 \pm 2,1$ мин при достоверном снижении количества как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии (табл. 2.). В группе сравнения (+эналаприл) мы отметили уменьшение СИМ с $33,4 \pm 2,2$ мин до $24,5 \pm 3,1$ мин, $p < 0,05$, однако снижение количества БЭИМ и периодов БИМ было недостоверным.

В обеих группах выделены больные ИБС с клиническими признаками ХСН (основная группа – 13 пациентов, группа сравнения – 11 пациентов). На фоне проводимого лечения отмечали улучшение состояния у наблюдаемых, что подтверждено досто-

Таблица 3

Динамика показателей морфометрии левых отделов сердца, трансмитрального диастолического потока у больных ИБС с аномальной релаксацией ЛЖ на фоне лечения телмисартаном и эналаприлом

Показатели		Группа сравнения + эналаприл n= 25	Основная группа + телмисартан n= 26
Передне-задний размер ЛП, мм	исходно	38,77 ± 0,68	40,33 ± 0,34
	через 24 недели	37,6 ± 0,5	37,2 ± 0,21
КДО ЛЖ, мм	исходно	159,6 ± 4,8	160,8 ± 4,2
	через 24 недели	156,9 ± 2,6	146,3 ± 3,8*
КСО ЛЖ, мм	исходно	65,1 ± 1,7	66,4 ± 2,1
	через 24 недели	64,4 ± 1,8	58,3 ± 2,9*
ФВ ЛЖ, %	исходно	52,0 ± 2,9	51,7 ± 2,3
	через 24 недели	54,9 ± 1,7	57,8 ± 1,8*
ΔS, %	исходно	27,8 ± 0,8	28,3 ± 1,1
	через 24 недели	29,2 ± 0,7	34,2 ± 0,8*
ИММЛЖ, г/м ²	исходно	127,35 ± 5,1	131,02 ± 4,2
	через 24 недели	125,5 ± 4,8	124,4 ± 4,3*
ОТС ЛЖ, см	исходно	0,45 ± 0,03	0,46 ± 0,02
	через 24 недели	0,43 ± 0,04	0,42 ± 0,03
E, м/с	исходно	0,65 ± 0,06	0,67 ± 0,07
	через 24 недели	0,72 ± 0,07	0,94 ± 0,05*
E/A,	исходно	0,74 ± 0,03	0,69 ± 0,03
	через 24 недели	0,79 ± 0,02	0,93 ± 0,04*
АТ, мс	исходно	99,47 ± 2,1	98,94 ± 1,9
	через 24 недели	97,7 ± 1,9	92,3 ± 1,8*
DT, мс	исходно	267,6 ± 11,4	271,0 ± 12,4
	через 24 недели	258,6 ± 9,5	238,7 ± 8,3*
IVRT, мс	исходно	117,8 ± 6,4	118,6 ± 7,1
	через 24 недели	112,8 ± 5,9	87,4 ± 4,9*

Примечание: КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ΔS – фракция систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; * p < 0,05 – различия достоверны между числовыми значениями исходно и через 24 недели лечения.

верным снижением среднего балла по Миннесотскому опроснику (MLHFQ): в основной группе – с 24,5 ± 3,0 до 14,0 ± 1,5 баллов, p < 0,05; в группе сравнения – с 25,0 ± 3,5 до 18,5 ± 1,5 баллов.

Через 24 недели на фоне схем терапии с иАПФ и АРА полученная положительная динамика клинического состояния больных привела к изменению ФК ХСН (рис. 1). В основной группе уменьшилось количество пациентов с проявлениями ХСН от 50% исходно до 19,2% в конце наблюдаемого периода, p < 0,01, при этом в конце курсовой терапии телмисартаном не зарегистрировано проявлений ХСН III ФК у наблюдаемых больных.

В группе сравнения дополнительное включение эналаприла позволило улучшить функциональный статус больных: уменьшилось количество лиц с I и II

ФК ХСН, от 44% исходно до 28% на фоне терапии.

В основной группе отметили положительное воздействие телмисартана на процесс ремоделирования левого желудочка: уменьшение конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) на 10% и 13,9%, соответственно, увеличение фракции выброса на 10,6% при p < 0,05. Фракция систолического укорочения передне-заднего размера левого желудочка возросла на 17,2%. Через 24 недели курсовой терапии телмисартаном отметили уменьшение передне-заднего размера левого предсердия от 40,33 ± 0,34 мм до 37,2 ± 0,21 мм, что свидетельствовало об уменьшении гемодинамической нагрузки на левое предсердие.

Изучение параметров ДФ ЛЖ через 24 недели лечения телмисартаном выявило уменьшение времени

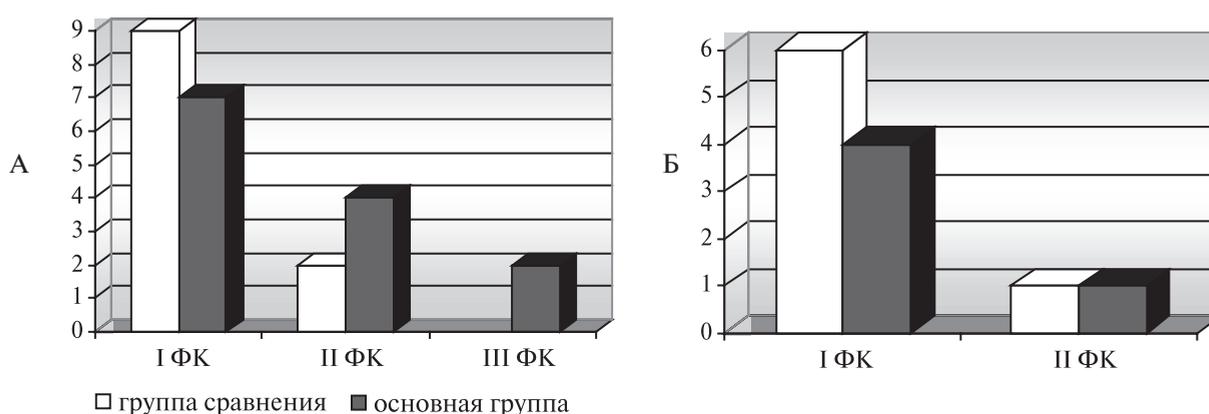


Рис. 1. Динамика ХСН по функциональным классам у больных ИБС на фоне курсовой терапии в группах.
Примечание: А – исходно, В – через 24 недели курсовой терапии.

замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка DT от $271,0 \pm 12,4$ мс до $238,7 \pm 8,3$ мс, $p < 0,05$. Установлено также увеличение максимальной скорости кровотока в период раннего диастолического наполнения ЛЖ ($p < 0,03$), возросло значение соотношения E/A ТМДП с $0,69 \pm 0,03$ до $0,93 \pm 0,04$ ($p < 0,02$), уменьшилось время изоволюмического расслабления левого желудочка $IVRT$ на 25%.

Полученные результаты, на наш взгляд, обусловлены улучшением условий релаксации, что связываем с уменьшением жесткости ЛЖ, улучшением условий его наполнения не только в период ранней, но и поздней диастолы.

Диастолическая функция ЛЖ представляет собой способность ЛЖ к расслаблению и полноценному кровенаполнению его камеры в период диастолы. При ИБС такие патологические процессы, как гипертрофия, фиброз, некроз миокарда у больных ИБС снижают растяжимость ЛЖ во время диастолического заполнения. Результаты экспериментальных исследований [7,8], проведенных в последние годы, показали, что в развитии интерстициального миокардиального фиброза важную роль играет ангиотензин II, который может прямо стимулировать синтез коллагена и ингибировать активность коллагеназы – ключевого фермента в процессе распада коллагена. Результатом усиленного образования ангиотензина II может быть фиброз миокарда, который, в свою очередь, ухудшает расслабление миокарда и растяжимость левого желудочка и приводит к повышению диастолического давления при любом фиксированном объеме наполнения. Несомненно, ренин-ангиотензиновая система играет ключевую роль в патофизиологии диастолической дисфункции. Исходя из этого, применение иАПФ и АРА оправдано – оба класса лекарственных препаратов обеспечивают не только снижение артериального давления, но и защиту органов-мишеней, замедление прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Однако на фоне телмисартана мы получили достоверное улучшение показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ: уменьшение $IVRT$ до 25% и DT до 13,4%, увеличение соотношения E/A до 23%. Косвенным признаком, свидетельствующим об уменьшении жесткости миокарда, может служить увеличение фракции систолического укорочения передне-заднего размера левого желудочка на 17,2%, при этом возросла ФВ ЛЖ до 9,6%. В группе сравнения (эналаприл) изменение показателей диастолической функции ЛЖ было статистически незначимым (табл. 3.), но и ухудшения показателей сократительной способности миокарда мы не отмечали: фракция выброса возросла от $52,0 \pm 2,9\%$ до $54,9 \pm 1,7\%$, выявлен незначительный прирост фракции систолического укорочения передне-заднего размера левого желудочка от $27,8 \pm 0,8\%$ до $29,2 \pm 0,7\%$.

Гипертрофию левого желудочка считают независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, а ее обратное развитие позволяет улучшить прогноз больных ИБС [4,10]. В группе телмисартана через 24 недели терапии мы отметили достоверное снижение ИММЛЖ от $131,02 \pm 4,2$ до $124,4 \pm 4,3$ г/м², $p < 0,05$, ОТС от $0,46 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,03$. В основе увеличения ММЛЖ лежит не только гипертрофия кардиомиоцитов, но, прежде всего, уже на ранних стадиях – ремоделирование коллагеновой сети миокарда, что усиливает ригидность сердечной стенки и способствует формированию диастолической дисфункции [2,11].

Полученные данные позволяют утверждать, что важная роль в восстановлении ДФ ЛЖ принадлежит именно селективной блокаде активности тканевой РАС. Локальная продукция ангиотензина II в различных тканях контролируется как ангиотензин-конвертирующим ферментом (АПФ), так и другими ферментами. В отдельных исследованиях [7,8] установлено, что на уровне локальных РАС классический АПФ не играет основной роли в преобразовании ангиотензина-I в ангиотензин-II. Считается, что в периферических тканях АПФ-зависимое образование ангиотензина-II

составляет около 10-15%, тогда как альтернативные энзиматические механизмы ответственны за образование 80-90% тканевого пептида, поэтому медикаментозное ингибирование АПФ может лишь незначительно снизить активность локальных тканевых РАС. В тоже время именно активность локальных ренин-ангиотензиновых систем и альтернативных путей превращения ангиотензина-II вносит решающий вклад в поддержание и развитие поражения органов-мишеней у больных ССЗ. Именно специфическая блокада AT_1 -рецепторов позволяет обеспечить желаемый органопротективный эффект за счет стимуляции AT_2 -рецепторов, что способствуют вазодилатации и ослаблению пролиферативного действия ангиотензина II в отношении клеток сосудов и сердца, что обеспечивает снижение пред- и постнагрузки, уменьшается диастолический стресс миокарда ЛЖ, увеличивается податливость миокарда [8,9]. Таким образом, благоприятные фармакологические эффекты АРА складываются из прямого блокирующего влияния на AT_1 -рецепторы и косвенного стимулирующего влияния на AT_2 -рецепторы.

Считаем, что улучшение диастолической функции ЛЖ у больных ИБС можно объяснить снижением ИММЛЖ, ОТС, уменьшением СИМ. И подтверждением этого служит установленная нами корреляционная связь IVRT с ИММЛЖ ($r=0,65$, $p<0,02$), с ОТС ($r=0,56$, $p<0,03$); E/A ТМДП с ИММЛЖ ($r=0,46$, $p<0,03$), с ОТС ($r=0,44$, $p<0,05$); суточной ишемии миокарда с IVRT ($r=0,64$, $p=0,03$), с DT ($r=0,56$, $p=0,01$), с соотношением E/A ($r=0,58$, $p=0,02$).

В практической деятельности взаимодействие врача с пациентом сложно, определяется несколькими группами факторов, включая желание больного следовать выполнению лекарственных назначений. Высокий комплаенс лечения обеспечивается безопасностью и хорошей переносимостью, отсутствием побочных реакций [12]. В обеих группах за период наблюдения не обнаружили прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, не было случаев госпитализации.

В группе сравнения (эналаприл) побочные проявления в виде кашлевого рефлекса отмечены у 2 пациентов (8%), на незначительную головную боль указывал 1 (4%) больной — головная боль, возникала через

1 час после приема препарата и проходила через 2-3 часа без приема дополнительных обезболивающих средств. Во всех случаях наблюдаемые реакции не послужили причиной для отмены назначенного препарата. В основной группе за наблюдаемый период — 24 недели — мы не отметили побочных действий препарата.

Заключение

Таким образом, курсовая терапия с дополнительным включением телмисартана (микардис) у больных ИБС с диастолической дисфункцией левого желудочка позволила улучшить показатели транзитного диастолического потока: уменьшились значения IVRT до 25%, DT до 13,4%, возросло соотношение E/A до 23%. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ сопровождалось снижением ИММЛЖ до 5,6%, уменьшением суточной ишемии миокарда, при этом отмечено улучшение систолической функции ЛЖ: увеличение фракции выброса ЛЖ до 9,6%, фракции систолического укорочения передне-заднего размера ЛЖ на 17,2%.

Достоверные различия на фоне между группами пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ по типу аномальной релаксации связываем с оптимизацией релаксации и условиями наполнения ЛЖ в период ранней и поздней диастолы. Выявленные позитивные изменения параметров центральной гемодинамики сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов, больных ИБС с признаками ХСН, снижением проявлений ХСН на 30,7%.

Современное ведение больных с ИБС предполагает использовать схему многокомпонентной терапии, но в своей практической деятельности врач руководствуется и положением о том, что лечение заболевания направлено не только на уменьшение выраженности симптомов, но и на предупреждение осложнений, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни.

Полученные данные позволяют обосновать применение телмисартана в схеме лечения больных ИБС с диастолической дисфункцией при сохраненной систолической функции левого желудочка, что связано с защитой органов-мишеней, прежде всего сердца, от прогрессирующих патологических изменений.

Литература

1. 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; 7 (4):164-171.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности континента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1):4-7.
3. Cowie M.R., Fox R.F., Wood D.A. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // Eur Heart J. 2002; 23(11):877-885.
4. 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; 4(1):4-9.
5. Dzau V. The cardiovascular continuum and rennin-angiotensin-aldosterone system blockade // J Hypertens 2005; 23(Suppl): S9-17.
6. Timmermans P.B. Pharmacologic properties of angiotensin II receptor antagonist // Can J Cardiol 1999; 15 (Suppl F): 26-28.
7. Cipolione F, Fasio M, Iezzi A et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhib-

- iting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity // Circulation 2004; 109: 1482-1488.
8. Te-Chao Fang, Wann-Chu Huang. Role of angiotensin II in hyperinsulinemia-induced hypertension in rats // J hypertension 1998; 16: 1767– 1774.
 9. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления в современной кардиологии // РМЖ 2000; 8(5): 214-217.
 10. Weber KT, Brilla CG Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and rennin-angiotensin-aldosterone system // Circulation 1991; 83:1849-1865.
 11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием гипертензивной терапии. Кардиология, 1998; 5:80-85.
 12. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Секерко С.А. и др. Избранные вопросы диагностики и лечения ишемической болезни сердца в амбулаторной практике. Пенза, 2008: 203.

Abstract

Aim: To assess enalapril and telmisartan effects on hemodynamic parameters and left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH).

Material and methods: In total, 51 men with stable CHD (mean age 57,3±3,4 years) were examined. The methods included general clinical and laboratory examination, 24-hour blood pressure monitoring, Holter ECG monitoring, and echocardiography.

Results: In patients with CHD and abnormal relaxation LVDD, telmisartan therapy improved transmitral diastolic blood flow parameters: IVRT increased to 25%, DT – to 13,4%, E/A ratio – to 23%. Diastolic function improvement was associated with decreased LV myocardial mass index (5,6%), reduced circadian duration of myocardial ischemia, increased LV ejection fraction (9,6%), and increased fraction of systolic LV antero-posterior shortening (17,2%). The beneficial effects of telmisartan could be explained by optimised LV relaxation and early and late diastolic filling.

Key words: Coronary heart disease, left ventricular diastolic dysfunction, angiotensin receptor antagonists.

Поступила 18/12 – 2009

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ НА ФОНЕ СИМВАСТАТИНА

Медведев И.Н.^{*}, Скорятина И.А.

Курский институт социального образования – филиал Российского государственного социального университета, Курск

Резюме

Цель: установить эффективность коррекции симвастатином дислипидемии и нарушений активности тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с дислипидемией.

Материалы и методы. 34 больным назначен на 4 месяца симвастатин. Оценивались динамика показателей липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантная защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также активности тромбоцитов. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента и путем корреляционного анализа.

Результаты. Симвастатин корригирует дислипидотемию и синдром пероксидации, а также оптимизирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции их функций у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Симвастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo*.

Заключение. Стабилизация эффектов симвастатина у больных АГ с Д возможна при длительном применении препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, тромбоциты, симвастатин.

Весьма распространённая в настоящее время артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с дислипидемией (Д), включающей в себя гиперлипидемию, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию [1]. АГ и Д самостоятельно и в сочетании способствуют нарушению функции тромбоцитов с последующим развитием тромбоза сосудов. Однако механизм нарушения тромбоцитарного звена гемостаза у больных АГ с Д изучен недостаточно и не разработана тактика его коррекции.

Важным звеном Д является гиперхолестеринемия, которая может активизировать адгезию и агрегацию тромбоцитов [2], их внутрисосудистую активность (ВАТ), нарушать тонкие механизмы функционирования кровяных пластинок. В связи с этим снижение уровня холестеринемии должно способствовать коррекции тромбоцитопатии. С этой целью представляется целесообразным применение блокаторов ГМК – К₀А редуктазы – статинов [3]. Однако, до сих пор не удалось до конца выявить степень оптимизирующего воздействия различных статинов и, в первую очередь, симвастатина, как одного из наиболее распространенных в России препаратов данной группы, на функцию тромбоцитов у больных АГ с Д.

Цель работы – установить эффективность терапевтического влияния симвастатина на дислипидемию, АГ и нарушения внутрисосудистой активности тромбоцитов у больных АГ с Д.

Материалы и методы

Обследовано 34 больных АГ 1-2 степени, риск 2-3, в т.ч. 12 мужчин и 22 женщины среднего возраста (ДАГ 2,2004). По поводу АГ больным назначался ингибитор

ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл в общепринятых дозах. У всех больных, включенных в исследование, имелась гиперлипидемия II б типа. В группу контроля вошли 26 здоровых лиц аналогичного возраста. Взятие крови осуществлялось в утренние часы, натощак. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема”, Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [4], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [5]. Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [6,7,8]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [9], ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [10]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум” и фосфолипидов по фосфору [5]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. (1992) с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [12].

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных АГ с Д на фоне лечения симвастатином

Параметры		Симвастатин, n=34, M±m		Контроль, n=26, M±m
		Исходные значения	4 мес.	
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ	АДФ, с	23,5±0,08	39,0±0,14 p ₁ <0,01	41,0±0,12 p<0,01
	Коллаген, с	22,3±0,12	31,0±0,15 p ₁ <0,01	33,2±0,10 p<0,01
	Тромбин, с	34,1±0,16	53,9±0,17 p ₁ <0,01	55,3±0,05 p<0,01
	Ристомицин, с	27,2±0,14	42,0±0,19 p ₁ <0,01	45,2±0,06 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	28,3±0,15	45,0±0,12 p ₁ <0,01	47,5±0,07 p<0,01
	Адреналин, с	71,5±0,16	89,0±0,19 p ₁ <0,01	93,0±0,07 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	19,2±0,20	32,6±0,08 p ₁ <0,01	34,5±0,04 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	18,1±0,16	24,7±0,15 p ₁ <0,01	26,6±0,05 p<0,01
	Адреналин+коллаген, с	13,0±0,09	27,0±0,12 p ₁ <0,01	29,2±0,12 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных, * – достоверность не получена.

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева; оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки – по методам Шитиковой А.С. (1999); АТ исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С., (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), ристомицина (0,8 мг/мл.) (НПО “Ренам”), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М., завод Геден Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Морфологическая внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ) определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа [14] по Шитиковой А.С. и соавт. (1997). Оценка степени коррекции тромбоцитарных дисфункций у больных АГ с Д при помощи симвастатина проводилась у 34 человек при назначении препарата по 10 мг на ночь в течение 4 мес. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа [15].

Результаты исследования

При назначении больным симвастатина побочных эффектов не было выявлено ни в одном случае.

У больных была выявлена гиперлипидемия II б типа и активация СРО липидов плазмы. Симвастатин способствовал оптимизации липидного спектра

(p<0,01), снижая в крови ОЛ – $7,4 \pm 0,03$ г/л., холестерина и триглицеридов ($5,3 \pm 0,04$ ммоль/л. и $2,24 \pm 0,006$ ммоль/л., соответственно), уменьшая концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($2,88 \pm 0,02$ ммоль/л. и $1,08 \pm 0,003$ ммоль/л., соответственно) и повышая содержание ХС ЛПВП и ОФЛ ($1,34 \pm 0,003$ ммоль/л. и $2,15 \pm 0,01$ ммоль/л., соответственно). Оптимизация липидного обмена на фоне симвастатина подтверждена выраженной положительной динамикой градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

К исходу 4 мес. курса терапии отмечено увеличение АОА плазмы ($28,9 \pm 0,08\%$) и снижение пероксидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП – снизился до $2,54 \pm 0,03$ Д₂₃₃/мл. Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления (СРО) липидов – ТБК-активных соединений также проявило положительную динамику ($3,90 \pm 0,04$ мкмоль/л.).

У больных на фоне лечения симвастатином выявлена положительная динамика липидного состава тромбоцитов и, в частности, снижение уровня ХС в мембранах ($0,78 \pm 0,002$ мкмоль/ 10^9 тр.), повышение ОФЛ ($0,44 \pm 0,001$ мкмоль/ 10^9 тр.), снижение градиента ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов ($1,77 \pm 0,004$).

Корреляционный анализ выявил прямую связь средней силы (r = 0,55, t = 3,42) между уровнем ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов (r = 0,62, t = 3,86). Зарегистрирована сильная прямая корреляционная связь средней силы между степенью снижения ОХС плазмы и ХС мембран тромбоцитов у больных на фоне 4-х месячного применения симвастатина (r = 0,74, t = 4,34).

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ с Д на фоне лечения симвастатином

Параметры		Симвастатин, n = 34, M±m		Контроль, n = 26, M±m
		Исходные значения	4 мес.	
ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ	Дискоциты, %	51,4± 0,19	78,6± 0,16 p ₁ <0,01	84,6± 0,14 p<0,01
	Диско-эхиноциты, %	31,6± 0,19	15,8± 0,14 p ₁ <0,01	11,2± 0,17 p<0,01
	Сфероциты, %	12,6± 0,14	3,1± 0,10 p ₁ <0,01	2,2± 0,05 p<0,01
	Сферо-эхиноциты, %	3,2± 0,03	1,5± 0,06 p ₁ <0,01	1,6± 0,05 p<0,01
	Биполярные формы, %	1,2± 0,01	1,0± 0,01 p ₁ <0,01	0,4± 0,02 p<0,01
	Сумма активных форм, %	48,6± 0,19	21,4± 0,12 p ₁ <0,01	15,4± 0,16 p<0,01
	Число тромбоцитов в агрегатах, %	10,9± 0,05	7,0± 0,03 p ₁ <0,01	6,5± 0,07 p<0,01
	Число малых агрегатов по 2-3 тромб.	12,2± 0,15	3,4± 0,04 p ₁ <0,01	3,1± 0,03 p<0,01
	Число средних и больших агрегатов, по 4 и более тромб.	4,2±0,08	0,5± 0,02 p ₁ <0,01	0,14± 0,003 p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных, * – достоверность не получена.

На фоне лечения больных статином отмечалась положительная динамика исследованных аспектов тромбоцитарного гемостаза, при этом количество тромбоцитов и их ретрактивная функция не изменились. Укороченная длительность кровотечения у них в исходном состоянии (80,2±0,24 с., в контроле – 138,0±1,6 с.) претерпела положительную динамику и составила на фоне приема симвастатина через 4 мес. – 131,0±0,18 с. (p<0,01).

Коррекция синтеза холестерина у больных с помощью симвастатина характеризовалась более выраженным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Уменьшение тромбоксанообразования в простой переносной пробе наступало в результате снижения активности ключевых ферментов обмена АА в тромбоцитах (циклооксигеназы – до 69,9±0,08% и тромбоксансинтетазы – до 62,7 ±0,14%). В контроле аналогичные показатели составили 67,5±0,12% и 57,2±0,12%, соответственно. Вероятно, снижение холестеринемии и ХС в мембранах тромбоцитов, а также уменьшение их активности вызывает понижение генерации тромбопластина в сосудистом русле больных и уменьшает активность плазменного гемостаза, нивелируя риск тромботических осложнений.

Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов на фоне лечения снизилась с 48,2±0,12% до 36,0±0,17%.

Агрегация тромбоцитов под влиянием индукторов выражено замедлилась на фоне применения симвастатина (табл. 1). Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ и Д оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась

под влиянием коллагена (23,5±0,18 с.). Несколько медленнее АТ у них возникала с АДФ и ристомидином, еще позднее – с H₂O₂ (28,3± 0,15 с.) и тромбином (34,1±0,16 с.). Самая поздняя АТ у больных развивалась под влиянием адреналина (71,5±0,16 с.). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых лиц.

Через 4 мес. лечения симвастатином у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно – на H₂O₂ и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина (89,0±0,19 с.). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени, независимо от их комбинаций.

Эффективная коррекция симвастатином обмена липидов и тромбоцитарных нарушений у больных способствовала выраженной оптимизации ВАТ (табл.2). Так, в частности, отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активированных тромбоцитов (21,4±0,12%) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 3,4±0,04 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, средних и больших агрегатов – до 0,5±0,02 на 100 свободнолежащих тромбоцитов, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (7,0±0,03%). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном позитивном влиянии симвастатина на микроциркуляцию у больных АГ с Д.

Обсуждение

Симвастатин снижает гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, регулируя образование эндогенного холестерина у больных АГ с Д.

Ослабление синтеза холестерина ведет к ингибированию СРО в жидкой части крови и уменьшению риска атерогенеза и развития тромбозов. Снижение уровня холестерина в крови сопровождается уменьшением содержания ХС в мембранах кровяных пластинок. Оптимизация градиента ХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов обусловлена коррекцией дислипидемии и уменьшением включения ХС в тромбоцитарные мембраны, а также, не исключено, прямым воздействием препарата на кровяные пластинки. Основным механизмом этого являются рецепторные перестройки мембран тромбоцитов, нормализация активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и уменьшение образования в них тромбоксана, что, вероятно, способствует антитромботическому эффекту у симвастатина.

Примененные методы оценки параметров тромбоцитарного гемостаза (определение АААТ, АТ на стекле и исследование ВАТ) призваны регистрировать и моделировать способность кровяных пластинок реагировать на стимулирующие воздействия в крови больных. Именно активация кровяных пластинок различными индукторами и их сочетаниями в реальных условиях кровотока с развитием адгезии и агрегации тромбоцитов, возникновением циркулирующих агрегатов различных размеров предвещает активацию плазменного компонента гемостаза и формирование тромбов.

Оптимизация АААТ и АТ у больных на фоне применения симвастатина говорит о его позитивном влиянии на тромбоцитарный гемостаз в результате существенного подавления дислипидемии, уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, снижения жесткости их мембран и, не исключено, прямого положительного воздействия на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Таким образом, симвастатин корректирует у больных АГ с Д адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов.

Литература

1. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. 1998; 12: 19-23.
2. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
3. Лякишев А.А. Лечение гиперлипидемий // Сердце. 2002; 3: 113-118.
4. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clinical Chem. 1972; 18: 499-502.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск "Беларусь", 1982.
6. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // European Heart J. 1998; 19: 3-11.
7. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // European Heart J. 1994; 15: 1300-1331.
8. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch intern. Med. 1988; 148: 36-69.
9. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983; 3: 33-36.

Удлинение времени АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне приема симвастатина обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 свидетельствует о возросшей активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы. Позитивная динамика АТ с использованием сочетаний индукторов указывает на оптимизацию состояния рецепторных систем кровяных пластинок в условиях, приближенных к реальному кровотоку, сопровождаясь понижением активности первичного гемостаза.

Улучшение показателей ВАТ у больных на фоне приема симвастатина говорит о позитивном его влиянии на микроциркуляцию в результате коррекции обменных процессов, ослабления перекисидации липидов, подавления дислипидемии, оптимизации градиента ХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов и облегчения механизмов рецепции сигнала с мембраны и передачи его внутрь тромбоцитов. Иными словами, симвастатин способен в значительной мере нормализовать состояние первичного гемостаза.

Ослабление ВАТ, сочетающееся со снижением гиперхолестеринемии и синдрома перекисидации под влиянием симвастатина говорит о его важности для первичной профилактики тромботических осложнений. Терапия симвастатином должна быть продолжительной, т. к. положительное действие препарата на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с Д может постепенно нивелироваться после его отмены.

Выводы

1. Симвастатин корригирует дислипидотемию и синдром перекисидации, а также оптимизирует внутритромбоцитарные механизмы регуляции их функций у больных артериальной гипертонией с дислипидемией.
2. Симвастатин ингибирует повышенную активность тромбоцитов *in vivo* у больных артериальной гипертонией с дислипидемией. Стабилизация этих эффектов возможна при длительном применении симвастатина.

10. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000; 167
11. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатиями. СПб, 1992.
12. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. 1989; 1: 36-38.
13. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П. СПб, 1999; 117.
14. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика. 1997; 2: 23-35.
15. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев. –1982. – 4с.

Abstract

Aim: To assess simvastatin effectiveness in lipid profile and platelet activity correction among patients with arterial hypertension (AH) and dyslipidemia.

Material and methods. In total, 34 patients received simvastatin for 4 months. The dynamics of lipid profile, lipid peroxidation in plasma and platelets, blood and platelet antioxidant protection, and platelet activity was assessed. The statistical methods included Student t-test and correlation analysis.

Results. Simvastatin corrected dyslipidemia and lipid peroxidation, as well as optimised intra-platelet mechanisms of platelet function regulation, in AH patients with dyslipidemia. Simvastatin also inhibited increased platelet activation in vitro.

Conclusion. Long-term simvastatin therapy resulted in stable positive effects among patients with AH and dyslipidemia.

Key words: Arterial hypertension, dyslipidemia, platelets, simvastatin.

Поступила 02/12 – 2009

© Коллектив авторов, 2010

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

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Скорятина И.А. – врач-терапевт Областного противотуберкулезного диспансера г.Курска, соискатель кафедры,].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИВАБРАДИНА И АТЕНОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Джанашия П.Х.* , Маркелова И.В., Крылова Н.С., Авдеева Е.В., Назаренко В.А., Николенко С.А.
Кафедра общей терапии факультета усовершенствования врачей РГМУ Росздрава, Москва

Резюме

У 35 больных гипертрофической кардиомиопатией изучено влияние ивабрадина в дозе 15 мг в день и атенолола в дозе 50 мг в день на толерантность к физической нагрузке на велоэргометре. Терапия ивабрадином сопровождалась увеличением продолжительности нагрузки в среднем на 1,5 мин ($p < 0,01$). Атенолол был более эффективен и обеспечил прирост продолжительности нагрузки в среднем на 2,4 мин ($p < 0,01$). Оба препарата предупреждали возникновение приступов стенокардии и парадоксальное снижение АД во время физической нагрузки.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, ивабрадин, атенолол.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой одно из наиболее частых генетически детерминированных заболеваний миокарда и характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений, типа и степени гипертрофии левого желудочка, а также вариабельностью течения и прогноза [10, 14]. Наиболее типичными симптомами заболевания являются головокружения и обмороки, приступы стенокардии и одышка, возникающие при физической нагрузке (ФН). Клиническая симптоматика ГКМП связана с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) вследствие его гипертрофии и фиброза, с ишемией миокарда (обусловленной так называемой болезнью мелких коронарных артерий), а также с обструкцией выносящего тракта ЛЖ [6, 7, 16, 18].

Фармакотерапия ГКМП традиционно основывается на применении бета-блокаторов (ББ) и верапамила. Благодаря отрицательному хронотропному эффекту ББ, увеличивается продолжительность диастолы, что приводит к улучшению заполнения ЛЖ и обеспечивает более полноценную перфузию субэндокардиальных слоев миокарда. Отрицательный инотропный эффект ББ, наряду с отрицательным хронотропным, благоприятно влияет на систолическую функцию ЛЖ. В частности, ББ препятствуют возникновению внутрижелудочкового градиента давления у больных с латентной обструкцией выносящего тракта ЛЖ и значительно уменьшают прирост градиента давления в ответ на ФН у больных с базальной и лабильной обструкцией [3, 5, 14].

У больных ГКМП верапамил улучшает диастолическую функцию ЛЖ за счет его более активной релаксации, а также увеличения продолжительности диастолы, обладает антиишемическими свойствами и, в определенной степени, уменьшает прирост внутрижелудочкового градиента давления при ФН [35, 14]. Терапия верапамилом, особенно у больных с обструктивной формой заболевания, сопряжена с повышенным риском развития артериальной гипо-

тонии и отека легких в связи с присущими этому препарату вазодилатирующими свойствами [11].

Иногда для лечения обструктивной формы ГКМП применяется комбинация ББ и дизопирамида — препарата, который давно не поступает на фармацевтический рынок России.

Таким образом, медикаментозная терапия ГКМП основывается на применении весьма ограниченного круга лекарственных препаратов и сопряжена, в ряде случаев, с риском возникновения серьезных побочных эффектов. Поэтому актуальной задачей является расширение возможностей фармакотерапии ГКМП за счет внедрения новых лекарственных средств. В этой связи представляет интерес изучение возможности применения при ГКМП нового класса брадикардических агентов — селективных ингибиторов I (f)-каналов синусового узла, в частности, ивабрадина. Согласно данным литературы, последний обладает такими свойствами, которые позволяют рассчитывать на достижение клинического эффекта у больных ГКМП. В частности, он увеличивает продолжительность диастолы, улучшает заполнение ЛЖ и перфузию миокарда [8, 9, 19].

До настоящего времени эффективность ивабрадина изучалась только у больных ИБС [4, 12, 13, 15, 17]. Целью исследования было сравнение эффективности ивабрадина и атенолола у больных ГКМП с помощью тестов с дозированной ФН на велоэргометре.

Материал и методы

В исследование было включено 35 больных ГКМП — 23 мужчины и 12 женщин в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст — $51,2 \pm 3,1$ г.). У 14 из них была обструктивная, у 21 — необструктивная форма заболевания.

Диагноз ГКМП устанавливали согласно рекомендациям экспертов ВОЗ при наличии асимметрической или концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ и путем исключения других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии и дисфункции

Таблица 1
Показатели ЭхоКГ у обследованных больных

Показатели	Фактические данные
Корень аорты, см	3,4 ± 0,1
Левое предсердие, см	4,3 ± 0,1
Правый желудочек, см	2,6 ± 0,1
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,5 ± 0,1
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	2,8 ± 0,1
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	99,2 ± 4,1
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	35,3 ± 2,3
Ударный объем ЛЖ, мл	64,1 ± 2,2
Фракция выброса ЛЖ, %	66,1 ± 1,5
Межжелудочковая перегородка, см	1,8 ± 0,1
Задняя стенка ЛЖ, см	1,3 ± 0,04
Масса миокарда ЛЖ, г	365,5 ± 21,2

ЛЖ, в частности артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных пороков сердца.

Больных с противопоказаниями к тестам с ФН, с противопоказаниями к ББ, а также с фибрилляцией предсердий и с синусовым ритмом с частотой сердечных сокращений (ЧСС) <65 в минуту в покое в исследование не включали.

Жалобы на одышку при ФН предъявляли 23 (66%) больных. Головокружения возникали у 14 (40%), обмороки – у 12 (34%), приступы стенокардии – у 10 (29%) больных. У 31% больных имело место сочетание двух-трех симптомов. К I функциональному классу (по классификации NYHA) относились 5, ко II – 12, к III – 13, к IV – 5 больных.

По данным стандартной ЭКГ, гипертрофия миокарда ЛЖ была выявлена у 27 (77%) больных, при этом корнелльский вольтажный индекс и корнелльское произведение обладали большей чувствительностью, чем признак Соколова-Лайона. Отрицательные зубцы Т зарегистрированы у 21 (60,%) , а депрессия сегмента ST (в сочетании с негативными Т) – у 12 (34%) больных. Патологические зубцы Q/QS выявлены у 9 (26%) больных.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате “Technos” фирмы Esaote. Применяли стандартную методику исследования, включающую одномерное и двухмерное сканирование и доплерографию в импульсно-волновом и непрерывно-волновом режимах (табл.1).

Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу варьировала от 1,5 до 2,4 см, у 10 больных она превышала 2,0 см. Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу составляла от 0,9 до 1,7 см (в среднем – 1,3 см). У 28 больных была асимметрическая, у 7 – концентрическая форма гипертрофии ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ была значительно увеличена у всех больных и в среднем составляла 366 г. У 14 больных с обструктивной формой ГКМП градиент обструкции выносящего тракта ЛЖ в покое варьировал от 50 до 120 мм рт.ст.

и в среднем составил 76,6±8,2 мм рт.ст. У всех больных была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ: у 33 – по типу нарушения релаксации и у двух – по рестриктивному типу.

Велоэргометрию (ВЭМ) проводили с помощью аппаратуры фирмы Schiller при вертикальном положении обследуемых. Применяли схему с непрерывной ступенчато-возрастающей ФН. Начальная мощность нагрузки составляла 25 Вт с увеличением на 25 Вт каждые три минуты до достижения общепринятых критериев прекращения ФН. Скорость вращения педалей составляла 60 оборотов в минуту. На протяжении всего исследования осуществлялся контроль ЭКГ в трех отведениях на экране монитора фирмы Esaote с ежеминутной регистрацией на бумагу в 12 стандартных отведениях. Уровень АД оценивали каждую минуту по методу Короткова.

Толерантность к ФН считали низкой при максимальной мощности нагрузки 25–50 Вт, средней – при достигнутой мощности 75–100 Вт и высокой – при мощности ФН 125 Вт и выше.

Не менее, чем за 3–4 дня до исследования больным отменяли все сердечно-сосудистые препараты. Затем проводили первую ФН с целью адаптации больного к условиям ВЭМ и получения предварительной информации. В последующем результаты первой ВЭМ не учитывали. На следующий день регистрировали стандартную ЭКГ и проводили контрольную ВЭМ. После этого больным назначали ивабрадин по 7,5 мг два раза в день, затем его отменяли и назначали ателолол по 50 мг один раз в день. Продолжительность терапии препаратами в указанных дозах составляла 4–5 дней. В последний день терапии ивабрадином и ателололом регистрировалась ЭКГ и выполнялась ВЭМ. Все нагрузочные пробы проводились в утреннее время через 2 ч после приема лекарственных препаратов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась согласно общепринятой методике при использовании программ STATISTICA/ v. 6.0 и Microsoft Access 2000. Достоверность различий определяли с помощью t-теста Стьюдента для парных величин. Различия величин считали значимыми при $p < 0,05$. Все показатели в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Критерии прекращения ФН в контрольном периоде были различными. У 7 больных был достигнут субмаксимальный уровень ЧСС (75% от максимального). При этом обращало на себя внимание несоответствие ЧСС и пороговой мощности нагрузки. Только у двух больных субмаксимальная ЧСС была достигнута при мощности ФН 125 Вт, у 4 – при 100 Вт, а у одного больного – при 75 Вт. Усталость послужила причиной прекращения теста у 12 больных,

Таблица 2

Показатели ВЭМ в контрольном периоде и на фоне терапии ивабрадином по 15 мг в день и атенололом по 50 мг в день

Показатели	Контрольный период	Ивабрадин 15 мг/день	Атенолол 50 мг/день
Продолжительность ФН, мин.	8,4±1,6	9,9±1,7**	10,8±1,8**
Пороговая мощность, Вт	75,4±8,5	91,0±7,2**	96,8±6,8**
ЧСС исходная, уд/мин.	75,4±5,6	63,0±5,1***	62,1±4,3***
ЧСС максимальная, уд/мин.	126,0±6,7	107,0±5,2***	104,4±4,1***
САД исходное, мм рт. ст.	132,4±6,5	131,2±6,1	122,5±5,1*
ДАД исходное, мм рт. ст.	81,1±3,1	81,2±2,7	78,3±2,4
САД максимальное, мм рт. ст.	176,5±8,7	187,8±7,4*	151,2±6,2**
ДАД максимальное, мм рт. ст.	85,2±4,1	83,4±3,9	82,6±3,5

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

приступ стенокардии в сочетании с депрессией сегмента ST — у 8 больных. Четверо больных прекратили ФН в связи со снижением САД > 20 мм рт.ст. в сочетании с головокружением и одышкой, еще у четырех больных наблюдалось отсутствие прироста АД на протяжении трех минут нагрузки (рис. 1).

Критерии прекращения ФН при ВЭМ, проводившейся на фоне терапии ивабрадином, значительно изменились по сравнению с теми, которые имели место в контрольном периоде. В связи с отрицательным хронотропным эффектом препарата субмаксимальная ЧСС не была достигнута ни у одного из больных. Более чем в два раза увеличилось число больных, прекративших нагрузку из-за усталости. Приступ стенокардии послужил причиной прекращения нагрузочного теста у 4 больных. При этом у каждого из них ангинозный синдром развился при более высоком уровне ФН, чем при ВЭМ, проводившейся в контрольном периоде. Неадекватная реакция АД на нагрузку сохранялась у трех больных. При этом только у одного больного критерием прекращения ФН было снижение САД > 20 мм рт. ст. в сочетании с головокружением и резко выраженной одышкой, а у двух больных нагрузка была останов-

лена в связи с отсутствием прироста САД на протяжении последних трех минут исследования.

Критерии прекращения ФН при ВЭМ, проводившейся на фоне терапии атенололом, значительно отличались от тех, которые были в контрольном периоде и оказались практически такими же, что и при терапии ивабрадином. В связи с отрицательным хронотропным эффектом препарата субмаксимальная ЧСС не была достигнута ни у одного больного. У подавляющего большинства больных нагрузочная проба была прекращена из-за усталости. У трех больных критерием прекращения ФН явился ангинозный синдром в сочетании с депрессией сегмента ST > 1 мм. Неадекватная реакция АД на нагрузку сохранилась только у двух больных. Она выражалась лишь в отсутствии прироста САД в течение последних трех минут ФН без какой-либо клинической симптоматики. Случаев снижения уровня САД зарегистрировано не было.

В контрольном периоде толерантность к ФН у 33 из 35 больных (94%) была понижена, причем у ряда из них — весьма значительно. Пороговая мощность ФН в среднем составила 75,4 Вт, а продолжительность ФН — 8,4 мин. У 10 больных продолжительность ФН не превышала 6 минут, а у 4 из них оказалась не более трех

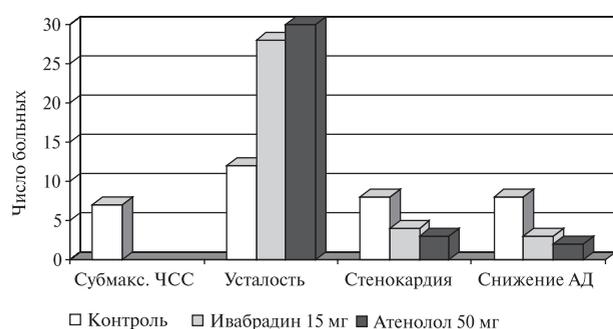


Рис. 1. Критерии прекращения ФН в контрольном периоде и при терапии ивабрадином по 15 мг в день и атенололом по 50 мг в день.

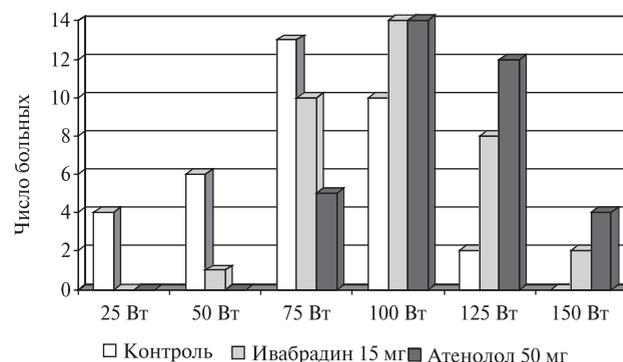


Рис. 2. Пороговая мощность ФН в контрольном периоде и на фоне терапии ивабрадином по 15 мг в день и атенололом по 50 мг в день.

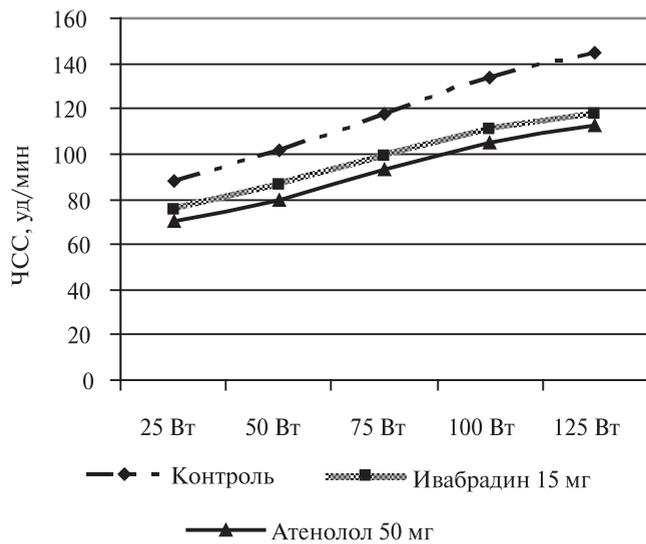


Рис. 3. Частота сердечных сокращений на разных этапах ВЭМ до и на фоне приема ивабрадина по 15 мг в день и атенолола по 50 мг в день.

минут (при пороговой мощности нагрузки 50 Вт и 25 Вт, соответственно). У 23 больных была выявлена средняя толерантность к ФН (при продолжительности нагрузки не более 12 минут и ее пороговой мощности 75–100 Вт). Лишь у двух больных пороговая мощность ФН составила 125 Вт, а продолжительность нагрузки превысила 12 мин (табл. 2, рис. 2).

Терапия ивабрадином сопровождалась достоверным повышением толерантности больных к ФН. Пороговая мощность ФН в среднем увеличилась на 15,6 Вт ($p < 0,01$), а ее продолжительность – на 1,5 мин ($p < 0,01$). На фоне терапии только один больной был не в состоянии преодолеть ФН мощностью 50 Вт. Число больных со средней толерантностью к ФН (пороговая мощность нагрузки 75–100 Вт) оказалось почти таким же, что и при контрольной ВЭМ, а с высокой толерантностью к нагрузке – значительно возросло (с двух до 10 человек). При этом двое больных выполнили ФН мощностью 150 Вт.

На фоне терапии атенололом толерантность больных к ФН значительно повысилась. Пороговая мощность ФН в среднем увеличилась на 21,4 Вт ($p < 0,01$), а продолжительность ФН – на 2,4 мин. ($p < 0,01$). Как по приросту пороговой мощности, так и по продолжительности ФН эффект атенолола превосходил эффект ивабрадина ($p < 0,05$).

Терапия атенололом привела к значительному увеличению числа больных со средней и высокой толерантностью к ФН (рис. 2). У всех 10 больных с пороговой мощностью ФН в контрольном периоде 25–50 Вт атенолол обеспечил повышение этого показателя до 75–100 Вт. Толерантность к нагрузке оказалась высокой у 16 больных, при этом у 4 из них пороговая мощность ФН составила 150 Вт. Преимущество атенолола по сравнению с ивабрадином заключалось,

в основном, в увеличении доли больных с высокой толерантностью к ФН.

На фоне терапии ивабрадином ЧСС в покое уменьшилась в среднем на 12,4 уд/мин. (с $75,4 \pm 5,6$ до $63,0 \pm 5,1$ уд/мин., $p < 0,001$). Отрицательный хронотропный эффект ивабрадина на каждом из этапов ФН был выражен больше, чем в покое (рис.3). В среднем ЧСС на высоте ФН уменьшилась на $19,0 \pm 1,2$ уд/мин по сравнению со значением этого показателя при ВЭМ, проводившейся в контрольном периоде ($p < 0,001$).

Отрицательный хронотропный эффект атенолола был практически таким же, что и ивабрадина. ЧСС в покое в среднем уменьшилась на 13,3 уд/мин. ($p < 0,001$), а на высоте ФН – на $21,6 \pm 1,3$ уд/мин.

Уровень САД в покое, а также ДАД в покое и при ФН на фоне терапии ивабрадином не изменился, а уровень САД на максимуме ФН повысился на $11,3 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Динамика САД при лечении атенололом имела другой характер. В покое САД уменьшилось на $9,9 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а на максимуме ФН – на $25,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Уровень ДАД при лечении атенололом не изменился ни в покое, ни при ФН.

При терапии ивабрадином по 7,5 мг два раза в день наиболее частым побочным эффектом было нарушение световосприятия (фотопсии), выявленное у 7 (20%) больных. Данный эффект у двух больных носил достаточно выраженный характер, в связи с чем в последующем препарат был отменен. У двух больных при холтеровском мониторировании ЭКГ была зарегистрирована синусовая брадикардия (с ЧСС 47 и 49 в мин.), которая не сопровождалась симптоматическими проявлениями и отмены терапии не требовала.

Переносимость атенолола в целом была вполне удовлетворительной. При холтеровском мониторировании ЭКГ у двух больных в ночное время была зарегистрирована синусовая брадикардия с уменьшением ЧСС до 42 уд/мин и 45 уд/мин, еще у двух больных наблюдалось эпизодическое увеличение продолжительности интервала PQ до 0,23с и 0,24 с.

В проведенном исследовании впервые была изучена эффективность представителя нового класса селективных ингибиторов I (f)-каналов синусового узла ивабрадина у больных ГКМП. Следует отметить, что обычно оценка эффективности медикаментозной терапии ГКМП основывается на анализе динамики жалоб больных, что неизбежно вносит элементы субъективизма и снижает достоверность полученных результатов. Мы ориентировались исключительно на объективные данные, полученные с помощью тестов с дозированной ФН. Впервые удалось продемонстрировать эффективность ивабрадина при ГКМП. Кратковременная терапия препаратом привела к благоприятному изменению критериев пре-

крашения ВЭМ, к достоверному увеличению пороговой мощности и продолжительности ФН.

Терапия атенололом в дозе 50 мг в день сопровождалась более значительным увеличением толерантности к ФН, чем терапия ивабрадином в дозе 15 мг в день. Продолжительность ФН на фоне атенолола увеличилась в среднем на 2,4 мин., а на фоне ивабрадина — на 1,5 мин ($p < 0,05$); прирост пороговой мощности ФН составил в среднем 21,4 Вт и 15,6 Вт ($p < 0,05$) соответственно. Полученные данные о высокой эффективности атенолола у больных ГКМП согласуются с результатами исследований, проведенных нами ранее [1,2].

Отрицательный хронотропный эффект ивабрадина в покое и при ФН документирован в ряде исследований и является имманентным свойством селективных ингибиторов I (f)-каналов синусового узла. Однако, в отличие от полученных нами данных, ни в одном из проведенных ранее клинических исследований не было показано, что редукция ЧСС при ФН выражена в большей степени, чем в покое. Мы связываем это расхождение, главным образом, с тем обстоятельством, что оценка эффекта ивабрадина ранее никогда не проводилась в условиях монотерапии. Например, в двойном слепом многоцентровом кооперативном плацебо-контролируемом исследовании BEAUTIFUL 87% больных наряду с ивабрадином получали ББ [12].

Представляет интерес тот факт, что редукция ЧСС в покое, на каждом из этапов ФН и на максимуме ФН — на фоне терапии ивабрадином по 15 мг в день — была практически такой же, что и на фоне терапии атенололом по 50 мг в день. Это показывает, что в отношении отрицательного хронотропного эффекта применявшиеся дозы препаратов оказались эквивалентными.

Несмотря на это, клинический эффект атенолола был более выраженным. Как известно, в отличие от ивабрадина, атенолол, как и другие ББ, обладает как отрицательным хронотропным, так и отрицательным инотропным эффектами. Представляется очевидным, что у больных ГКМП отрицательные инотропные свойства атенолола играют важную роль в происхождении его клинического эффекта и обеспечении повышения толерантности к ФН. Благоприятный эффект атенолола на систолическую

функцию ЛЖ при ГКМП может быть реализован за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и предупреждения развития ишемии миокарда.

Результаты настоящего исследования показывают, что ивабрадин, несмотря на то, что он уступает атенололу, может широко применяться у больных ГКМП. Он эффективен как у больных с обструктивной, так и с необструктивной формами ГКМП, у больных с различной клинической симптоматикой и тяжестью заболевания, включая пациентов любого функционального класса. Очевидными представляются достоинства препарата как у молодых больных, так и у пациентов среднего возраста, ведущих активный образ жизни. Ивабрадин незаменим у больных, имеющих противопоказания к бета-блокаторам и верапамилу, а также у тех пациентов, у которых развиваются побочные эффекты, требующие отмены данных препаратов.

Терапия ивабрадином должна проводиться с учетом достаточно частого возникновения такого побочного эффекта, как нарушение световосприимчивости. Согласно данным литературы, фотопсии в большинстве случаев носят транзиторный характер и требуют отмены терапии у единичных больных. Однако в начальный период лечения этот побочный эффект может причинять серьезный дискомфорт, в связи с чем возможны временные ограничения у водителей транспортных средств и представителей операторских профессий.

Выводы

1. Терапия ивабрадином по 15 мг в день у больных ГКМП сопровождается достоверным повышением толерантности к физической нагрузке.
2. Терапия ивабрадином предупреждает парадоксальное снижение АД при физической нагрузке, которое наблюдается у наиболее тяжелого контингента больных ГКМП.
3. Терапия ивабрадином сопряжена с относительно высокой частотой возникновения нарушений световосприимчивости (фотопсий).
4. Атенолол в дозе 50 мг в день и ивабрадин в дозе 15 мг в день обладают сравнимым влиянием на клиническую симптоматику ГКМП, однако атенолол обеспечивает более выраженное повышение толерантности к физической нагрузке.

Литература

1. Джанашия П.Х., Стерлигов А.А., Крылова Н.С., Огмрцян Л.С., Николенко С.А., Назаренко В.А. Сравнительная оценка эффективности верапамила и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией по данным велоэргометрии / Сб. Российского национального конгресса кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям". Тез., М., 2006: 120.
2. Джанашия П.Х., Стерлигов А.А., Крылова Н.С., Огмрцян Л.С., Николенко С.А., Назаренко В.А. Толерантность к физической нагрузке у больных гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 2007. №3: 41-45.
3. Коровина Е.П. Блокаторы бета-рецепторов и антагонисты кальция при гипертрофической кардиомиопатии // Клин мед. 1998; 12: 30-35.
4. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial // Circulation 2003; 107: 817-823.
5. Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation 2002; 106: 1312-1318.

6. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // *N Engl J Med* 2003; 35: 234–238.
 7. Choudhury I, Mahrholdt H, Wagner A et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // *JACC* 2002; 40: 2156–2160.
 8. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs // *JPET* 2004; 308: 236–240.
 9. DiFrancesco D, Camm AJ. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with ivabradine. A new therapeutic perspective in cardiovascular disease // *Drugs* 2004; 64: 1757–1765.
 10. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004; 363:188–191.
 11. Epstein SE, Rosing DR. Verapamil: its potential for causing serious complication in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation* 1981; 64: 437–441.
 12. Fox K, Ford I, Steg P, Tendera M, Ferrary R on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2008, DOI: 10.1016/S0140 –6736(08) 61170–8.
 13. Lopes-Bescos L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina // *Cardiology* 2007; 108(4): 387–396.
 14. Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation* 2005; 12:293–296.
- С остальными источниками литературы (15-19) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

In 35 patients with hypertrophic cardiomyopathy, the effects of ivabradine (15 mg/d) and atenolol (50 mg/d) on physical stress tolerability (veloergometry test results) were investigated. Ivabradine and atenolol therapy was associated with increased test time: +1,5 minutes ($p < 0,01$) and +2,4 minutes ($p < 0,01$), respectively. Both medications prevented angina attacks and paradoxical blood pressure drop during the physical stress test.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, ivabradine, atenolol.

Поступила 10/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: therapyfuv@list.ru

[Джанашия П.Х. (*контактное лицо) – профессор, д.м.н, зав. кафедрой общей терапии ФУВ,

Маркелова И.В. – сотрудник кафедры, Крылова Н.С. – ассистент кафедры, Авдеева Е.В. – аспирант кафедры, Назаренко В.А. – доцент кафедры, Николенко С.А. – доцент кафедры].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В СИБИРИ

Воевода М.И.^{1*}, Рагино Ю.И.¹, Чернявский А.М.², Цымбал С.Ю.², Семаева Е.В.², Полонская Я.В.¹, Иванова М.В.¹
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН¹; Новосибирский НИИ патологии кровообращения Росздрава², Новосибирск

Резюме

У мужчин 42–70 лет — жителей Сибири — с коронароангиографически документированным коронарным атеросклерозом выявлена высокая распространенность метаболического синдрома — 89% случаев, что свидетельствует о его значимом вкладе в развитие атеросклероза в этом регионе. Показаны ассоциации уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров (высоко чувствительного С-реактивного протеина, воспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ) с компонентами метаболического синдрома при уже имеющемся коронарном атеросклерозе, что отражает патофизиологическую роль воспаления в развитии метаболического синдрома.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, коронароангиография, метаболический синдром, воспалительные биомаркеры, металлопротеиназы.

Со времени Фремингемского исследования известно, что гиперхолестеринемия (ГХС), преимущественно за счет повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС), играет ключевую роль в развитии коронарного атеросклероза и ИБС [5]. Исследованиями в мире и в России выявлены также сильные независимые ассоциации гипертриглицеридемии (ГТГ) и сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС) с развитием ИБС [1, 15]. Ранее нами было показано, что в Сибири для мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами репрезентативной популяционной выборки характерными потенциально атерогенными показателями липидного профиля крови являются не столько повышенные уровни общего ХС и ЛНП-ХС, сколько повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ЛВП-ХС [1].

Повышенные уровни ЛНП-ХС и ТГ и сниженный уровень ЛВП-ХС являются компонентами метаболического синдрома (МС), активно изучаемого в последние годы [4, 7, 19] и характеризующегося увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). Доказано, что у лиц с МС риск развития ИБС и ее осложнений значительно выше в сравнении с лицами без МС [11].

В патогенезе МС значимую роль играет воспаление, т. к. адипоцитами висцеральной жировой ткани активно секретируются воспалительные цитокины [7]. Давно известна роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), вызывающего ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и фос-

форилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора, что способствует развитию инсулинорезистентности [13]. Кроме ФНО-альфа, развитию инсулинорезистентности при ожирении способствуют и другие воспалительные цитокины и медиаторы, активно секретируемые адипоцитами и мигрирующими в жировую ткань моноцит/макрофагами, тучными клетками и лимфоцитами — интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), моноцит хемоаттрактантный протеин 1. В последние годы в серии исследований у лиц с ожирением и МС выявлен повышенный уровень в крови биомаркера вяло текущего воспалительного процесса — высоко чувствительного С-реактивного протеина (вЧСРП) [16] и, начиная с 2004 г., многими авторами предлагается добавить повышенный уровень вЧСРП к перечню компонентов МС [16, 18, 19].

Целью нашего исследования было изучить распространенность метаболического синдрома и уровни воспалительных биомаркеров у мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом в сибирском регионе, где, по данным международных эпидемиологических исследований, крайне высока распространенность ИБС и факторов риска [17].

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках программы совместных научно-исследовательских работ научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения РАМН и Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина Росздрава. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами учреждений (протоколы № 1 от 14.09.2005 г. и № 4 от 28.09.2005 г.).

Таблица 1

Характеристика компонентов метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом

Показатели (n=96)	Минимум, Максимум, Медиана	Квартили 25 75	М, m, σ	Нормальный уровень * (абс. число, %)	Повышенный уро- вень ** (абс. число, %)
ОТ, см (норма ≤94,0, увеличение >94,0)	75,0 130,0 102,0	96,0 111,0	102,9 1,1 10,1	n=11 11%	n=85 89% p<0,0000
ИМТ, кг/м² (нет ожирения <30,0, ожирение ≥30,0)	23,7 42,8 30,5	27,6 32,5	30,2 0,3 3,5	n=38 40%	n=58 60% p<0,004
АД, мм рт.ст. (норма ≤140/90, повышение >140/90)	99,7/60 186,7/110,0 133,3/80,8	125,0/80,0 149,6/90,0	137,2/85,7 1,8/0,9 17,1/9,1	n=46 48%	n=50 52% p>0,05
ТГ, ммоль/л (норма ≤1,7, повышение >1,7)	0,7 8,5 1,8	1,4 2,4	2,2 0,1 1,3	n=43 45%	n=53 55% p>0,05
ЛВП-ХС, ммоль/л (норма ≥1,0, снижение <1,0)	0,5 1,5 0,9	0,8 1,0	0,9 0,0 0,2	n=33 34%	n=63 66% p<0,0000
ЛНП-ХС, ммоль/л (норма ≤3,0, повышение >3,0)	1,5 7,0 3,8	3,0 4,8	3,9 0,1 1,2	n=21 22%	n=75 78% p<0,0000
Глюкоза, мм/л (норма ≤6,1, повышение >6,1)	3,5 12,5 5,1	4,5 5,7	5,2 0,1 1,2	n=75 78%	n=21 22%
С-пептид, нг/мл (условно норма <0,5, повышение ≥0,5) [10]	0,3 3,3 0,4	0,36 0,8	0,7 0,08 0,7	n=63 66%	n=33 34%
вчСРП, мг/л (условно норма <2,0, повышение ≥2,0) [2]	0,5 20,5 5,7	1,8 8,7	6,1 0,4 3,4	n=25 26%	n=71 74% p<0,0000

Примечание: * – согласно Рекомендациям ВНОК (2007 г.) [2]; ** – для ЛВП-ХС – сниженный уровень.

В исследование было включено 96 мужчин в возрасте 42-70 лет (в среднем – 56,1±1,2 лет) с коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии на ангиографической установке “Advantex LC/LP” (General Electric, США), без ОКС со стабильной стенокардией напряжения, которые поступили в Клинику ННИИПК Росздрава на операцию аортокоронарного шунтирования. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании.

У 72 пациентов (75%) в анамнезе с давностью не менее 6 месяцев был перенесенный ИМ. Длительность ИБС была от 1 до 40 лет, в среднем – 7,1±1,3 лет. У 14 пациентов (14,5%) была стенокардия напряжения II ФК, у 67 (70%) – III ФК и у 15 (15,5%) – IV ФК. По данным коронароангиографии, в соответствии с классификацией ACC/AHA Guidelines for coronary angiography (1999), у 17 мужчин (18%) имелось атеросклеротическое поражение одной из трех магистральных ветвей коронарных артерий (передняя нисходящая или правая, или левая огибающая артерия), у 30 (31%) – двух и у 49 (51%) – всех трех ветвей коронарных артерий.

После анализа существующих современных дефиниций и критериев МС, предлагаемых веду-

щими в мире организациями и ассоциациями (NCEP 2001 [9], IDF 2006 [4], АНА 2005 [11], ADA [14]), в нашем исследовании для диагностики МС были использованы критерии Российских рекомендаций, подготовленных экспертами ВНОК 2008 [3]. Основным критерием МС являлось абдоминальное ожирение, когда объем талии (ОТ) у мужчин был >94 см. Ожирение определяли по индексу массы тела (ИМТ) ≥30,0 кг/м². Дополнительными критериями МС были наличие артериальной гипертензии (АГ) и АД >140/90 мм рт.ст., повышение уровней ТГ крови >1,7 ммоль/л, ЛНП-ХС >3 ммоль/л, снижение уровня ЛВП-ХС <1,0 ммоль/л, гипергликемия плазмы крови натощак >6,1 ммоль/л. Диагноз МС ставился при наличии у пациента абдоминального ожирения и 2-х из дополнительных критериев.

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля (общий ХС, ТГ, ЛВП-ХС и ЛНП-ХС) и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе Labsystem FP-901 (Финляндия). Пересчет

Таблица 2

Уровни воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови ($M \pm m$) в подгруппах с разными компонентами метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом

Группы Показатели	ИНЗСД (+) n=21	ИНЗСД (-) n=75	Ожирение (+) n=58	Ожирение (-) n=38	АД >140/90 n=50	АД ≤140/90 n=46
hsCRP, мг/л	6,9±0,6* p<0,05	5,4±0,5	6,2±0,6	5,3±0,5	7,0±0,6* p<0,05	5,5±0,5
ИЛ-6, пг/мл	10,0±1,0	10,5±1,0	10,9±1,1* p<0,05	7,9±0,8	11,3±1,1	10,5±1,0
ИЛ-8, пг/мл	35,8±3,4	29,3±2,9	32,1±3,3* p<0,05	18,9±1,9	35,2±3,5* p<0,05	25,0±2,4
ИЛ-1-бета, пг/мл	1,7±0,2	2,1±0,2	1,8±0,2	1,5±0,1	2,5±0,2* p<0,05	1,3±0,1
ФНО-альфа, пг/мл	4,3±0,4* p<0,05	2,8±0,3	3,5±0,3* p<0,05	2,0±0,2	4,1±0,5* p<0,05	2,2±0,2
ММП-3, нг/мл	9,9±1,0	9,6±0,9	9,6±1,0	11,3±1,2	9,7±1,0	9,5±0,9
ММП-9, нг/мл	431,4±44,5* p<0,05	234,4±29,8	468,7±50,4* p<0,05	194,5±31,3	456,8±46,2	470,4±48,9
ТИМП-1, нг/мл	450,4±46,7	444,0±47,4	452,9±42,8	415,7±43,5	449,5±47,2	442,9±47,1

глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л) [12].

Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs определяли в сыворотке крови уровни С-пептида (тест-системы DSL), вчСРП (тест-системы Biomerica), ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, деструктивных металлопротеиназ ММП-3 и ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ ТИМП-1 (тест-системы BCM Diagnostics) на ИФА анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (версия 10.05) с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), минимального и максимального значений, медианы, нижнего и верхнего квартилей. При сравнении выборок с условно нормальными и повышенными значениями использовали критерий Стьюдента для альтернатив. При корреляционном анализе использовали критерии Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение

У 58 из 96 (60%) мужчин с коронарным атеросклерозом показатель ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² свидетельствовал о наличии ожирения (табл. 1). Из 38 человек (40%) без ожирения повышенный ИМТ, свидетельствующий об избыточной массе тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), был у 29 человек (30%). Таким образом, у 90% мужчин с коронарным атеросклерозом был повышенный ИМТ, что отразилось и на среднем значении в группе в целом – $30,2 \pm 0,3$ кг/м², оказавшемся в ранге цифр

ожирения. Результаты оценки индекса ОТ показали наличие абдоминального ожирения у большинства мужчин (у 89%), что также повлияло на высокое среднее значение показателя в целом в группе (табл. 1).

Повышенные цифры АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) на момент измерения при поступлении в клинику были у 50 мужчин из 96 (52%). Однако фактически, согласно клиническим данным, АГ была у большинства мужчин (у 84 человек, 87%), но за счет приема эффективных гипотензивных лекарственных средств у 34 мужчин с имеющейся АГ цифры АД на момент измерения при поступлении в клинику были $< 140/90$ мм рт.ст.

Повышенный уровень ТГ крови был у 55% мужчин и в целом средний уровень показателя в группе был повышенным – 2,2 ммоль/л. Показатель ЛВП-ХС был низким у большинства обследованных (у 66%) и в целом в группе, средний уровень ЛВП-ХС был $< 1,0$ ммоль/л. Уровень ЛНП-ХС был повышенным также у большинства (у 78%) обследованных.

Результаты измерения гликемии плазмы натощак показали, что этот показатель был $> 6,1$ ммоль/л [3] у 21 мужчины (22%), а у 78% – в пределах нормы (табл. 1). Был также проведен анализ гипергликемии по критерию ADA (2003) [10]. Этот показатель был $> 5,6$ ммоль/л у 30 мужчин (31%), а у 69% – $\leq 5,6$ ммоль/л. В то же время из 96 пациентов с коронарным атеросклерозом у 21 (22%) был инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД), в том числе у 11 из них за счет приема эффективных гипогликемических лекарственных препаратов уровень глюкозы в крови не был повышен на момент обследования. Сахарного диабета I типа у мужчин, включенных в исследование, не было.

Результаты комплексной оценки исследованных признаков МС (основного и дополнительных) в целом

в группе выявили его наличие у всех 85 мужчин с абдоминальным ожирением, т. е. у 89% мужчин с коронарным атеросклерозом. Это указывает на высокую распространенность МС при коронарном атеросклерозе и, вероятно, на его доминирующий вклад в развитие ИБС в сибирском регионе.

Поскольку инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются ключевыми в патогенезе МС, у всех пациентов с коронарным атеросклерозом был исследован уровень в крови С-пептида — устойчивого фрагмента эндогенно продуцируемого проинсулина, “отрезаемого” от него при образовании инсулина — с учетом того, что уровень С-пептида четко соответствует уровню инсулина, вырабатываемого в организме [20]. Согласно рекомендациям по клинико-лабораторной диагностике сахарного диабета, составленным экспертами American Diabetes Association [20], уровень С-пептида в крови $\geq 0,5$ нг/мл мы оценивали как повышенный (табл. 1). Повышение уровня С-пептида было у 33 мужчин (34%). Дополнительно можно отметить, что у 9 мужчин с ИНЗСД, вероятно за счет приема гипогликемических лекарственных препаратов, уровень С-пептида в крови не был повышен на момент обследования.

Как отмечено выше, многими учеными предлагается добавить повышенный уровень вчСРП к перечню компонентов МС [16, 18, 19]. Этот показатель оценивался нами как повышенный при уровне в крови $\geq 2,0$ мг/л, согласно Российским рекомендациям ВНОК 2007 г. [2]. Как видно из таблицы 1, уровень вчСРП оказался повышенным у большинства пациентов — у 74%. В целом в группе средний уровень вчСРП оказался высоким — 6,1 мг/л. У 15 мужчин (16%) уровень вчСРП был выше 10,0 мг/л. Японские ученые во главе с профессором Е. Oda в своих публикациях [16, 18] предлагают при МС считать повышенным уровень вчСРП $\geq 0,65$ мг/л. В нашем исследовании такой уровень вчСРП был у 93 мужчин (97%) из 96.

Второй раздел исследования был посвящен оценке ассоциаций компонентов МС у мужчин с коронарным атеросклерозом с некоторыми воспалительно-деструктивными биомаркерами. В анализе между подгруппами мужчин с наличием и отсутствием разных компонентов МС мы не сравнивали подгруппы лиц с и без абдоминального ожирения ($OT < \text{и} > 94$ см) из-за значительной численной разницы ($n=11$ и $n=85$ мужчин, соответственно). В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови у мужчин с и без ИНЗСД, ожирения и АГ.

У мужчин с ИНЗСД в крови отмечены более высокие уровни вчСРП и ФНО-альфа в сравнении с лицами без ИНЗСД (в 1,3 и 1,5 раз, соответственно), что хорошо согласуется с известными литературными данными [7, 13, 18, 19]. Кроме того, в подгруппе с ИНЗСД оказался выше и уровень ММП-9 в 1,8 раза в сравнении с под-

группой без ИНЗСД. У мужчин с ожирением в крови отмечены более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа в сравнении с лицами без ожирения (в 1,4, 1,7 и 1,75 раз, соответственно), что также согласуется с данными других исследований [7, 13]. Кроме того, в подгруппе с ожирением также оказался выше уровень ММП-9 в 2,4 раза в сравнении с подгруппой без ожирения.

Известно, что уровень ММП-9 повышен в крови при атеросклерозе (повышение $\geq 48,0$ нг/мл) [6]. В нашем исследовании уровень ММП-9 оказался значительно повышенным у всех 96 мужчин (100%) со средним показателем в группе в целом — 463,1 нг/мл. Но, важно подчеркнуть, что выявленный более высокий уровень ММП-9 в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и с дополнительно имеющимися ИНЗСД и ожирением отражает, на наш взгляд, значимый вклад повышенной секреции этой деструктивной желатиназы активированными макрофагами в ответ на происходящий апоптоз висцеральных адипоцитов, имеющий место при ИНЗСД, ожирении и МС.

У мужчин с коронарным атеросклерозом и с показателями АД $>140/90$ мм рт.ст. выявлены в крови более высокие уровни большинства изученным нами воспалительных биомаркеров — вчСРП, ИЛ-8, ИЛ-1-бета и ФНО-альфа в сравнении с лицами без АГ (в 1,3, 1,4, 1,9 и 1,9 раз, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ выявил множественные связи между биомаркерами воспаления, деструкции и некоторыми компонентами МС, в том числе наиболее выраженные корреляции (r Пирсона, r Спирмена, $p < 0,001$) 1) ФНО-альфа с ОТ (0,297, 0,278), с ИМТ (0,281, 0,269), с ИЛ-8 (0,481, 0,546); 2) вчСРП с наличием МС (0,291, 0,276), с АГ (0,281, 0,275), с ИЛ-6 (0,556, 0,672) и с ММП-9 (0,439, 0,389); 3) ИЛ-8 с наличием МС (0,223, 0,331), с ИМТ (0,217, 0,236) и с ЛНП-ХС (0,375, 0,287); 4) ИЛ-6 с АГ (0,254, 0,289), с с-пептидом (0,287, 0,311), с ММП-3 (0,350, 0,269) и с ММП-9 (0,248, 0,459).

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что в литературе хорошо известны данные о высоких уровнях в крови воспалительных и деструктивных биомаркеров при коронарном атеросклерозе [6, 8]. В нашем исследовании показаны ассоциации уровней воспалительных и деструктивных биомаркеров с компонентами МС при уже имеющемся у 100% пациентов выраженном коронарном атеросклерозе.

Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири выявлена высокая распространенность МС (в 89% случаев), что свидетельствует о его значимом вкладе в развитие атеросклероза в этом регионе. Показаны ассоциации уровней воспалительных и деструктивных биомаркеров с компонентами МС при уже имеющемся коронарном атеросклерозе, что отражает патофизиологическую роль воспаления в развитии метаболического синдрома.

Литература

1. Воевода М.И., Семаева Е.В., Рагино Ю.И. и др. Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными. // Российский кардиологический журнал, 2005; № 4: 58-63.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. III пересмотр. // Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2007, 26 с.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. // Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2008, 36 с.
4. Alverti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. // Diabetic medicine, 2006; 23: 469-480.
5. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30-year follow-up from the Framingham study. // J. Am. Med. Assoc., 1987; V. 257: 2176-2180.
6. Bucova M., Bernadic M., Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. // Bratisl. Lek. Listy., 2008, 109 (8): 333-340.
7. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity and inflammation. // Circulation, 2005; 111: 1448-1454.
8. Empana J.-P., Canoui-Poitrine F., Luc G. et al. on behalf of the PRIME Study Group. Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the PRIME Study. // Eur. Heart J., 2008, 29: 1966-1974.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment panel III). // JAMA, 2001, Vol. 285: 2486-2497.
10. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. American Diabetes Association. // Diabetes Care, 2003; 26: 3160-3167.
11. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. // Circulation, 2005; 112: 2735-2752.
12. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary the task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology and of the European association for the study of diabetes. // European Heart Journal, 2007; 28: 88-136.
13. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. // Science, 1993; 259: 87-91.
14. Klein S., Allison D.B., Heymsfield S.B. et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for weight management and obesity prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association (ADA). // Diabetes Care, 2007; 30: 1647-1652.

С остальными источниками литературы (15-20) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

In 42-70-year-old Siberian men with coronary atherosclerosis, verified by coronary angiography, the prevalence of metabolic syndrome (MS) was as high as 89%, which suggests an important role of MS in atherosclerosis development in the Siberian region. In pre-existing coronary atherosclerosis, biomarkers of inflammation and destruction (highly sensitive C-reactive protein, inflammatory cytokines, and destructive metalloproteinases) correlated with MS components, reflecting the pathophysiological role of inflammation in MS development.

Key words: Coronary atherosclerosis, coronary angiography, metabolic syndrome, inflammatory biomarkers, metalloproteinases.

Поступила 18/05-2009

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ № МД-539.2007.7, РФФИ № 09-04-00374а и гранта Мэрии г. Новосибирска № 22-08.

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: voevoda@iimed.ru, ragino@iimed.ru

г. Новосибирск, 630089, ул. Б. Богаткова, 175/1

[Воевода М.И. (*контактное лицо) – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор, Рагино Ю.И. – д.м.н., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований, Чернявский А.М. – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Цымбал С.Ю. – врач-кардиолог, Семаева Е.В. – к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Полонская Я.В. к.м.н., научный сотрудник, Иванова М.В. – научный сотрудник].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В Г. АСТРАХАНИ ЗА ПЕРИОД 1983-2005 ГГ.

Афанасьева Г.Н.^{*}, Панова Т.Н., Дедов А.В.

Астраханская государственная медицинская академия; кафедра госпитальной терапии и кафедра внутренних болезней, Астрахань

Резюме

Статья посвящена изучению артериальной гипертонии и ее осложнений в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в г. Астрахани за период 1983-2005 гг. Изучив многолетнюю динамику смертности от осложнений АГ за 22 года (с 1983-2005 гг) в г. Астрахани и проведя анализ смертности от инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) в зависимости от наличия или отсутствия АГ в анамнезе, мы получили следующие результаты: АГ представляется критическим, часто фатальным, фактором развития смертельных инфарктов и инсультов; в г Астрахани имеет место значительный рост смертности от ССЗ по данным наблюдений 1993-2005 гг., аналогичный тому, что наблюдается в остальных регионах России; АГ имеет место более чем у 80% умерших.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые болезни, городская структура смертности, место артериальной гипертонии и ее осложнений.

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которое вносит решающий вклад в показатели смертности населения развитых стран вследствие фатальных осложнений, в первую очередь — мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ). В настоящее время Россия переживает настоящую эпидемию АГ: распространенность АГ среди взрослого населения составляет около 40 %, причем адекватную терапию получает не более 5-10 % больных. В Астраханской области ССЗ являются причиной более чем 90% всех случаев смерти взрослого населения. Наибольший уровень и удельный вес имеет ИБС — 47,7%, на втором месте — цереброваскулярная болезнь — 29,3%, на третьем — атеросклероз — 15,5% [1].

Целью настоящего исследования было изучение динамики смертности от осложнений АГ за 22 года (с 1983 по 2005 гг.) в г. Астрахани и уточнение роли АГ в структуре смертности от ССЗ.

Материалы и методы

Материалы представляют собой совокупность медицинской документации случаев смерти от ЦВБ и ИБС с АГ и без АГ, собранной в архивах кардиологических, неврологических, реанимационных отделений и акты судебно-медицинского исследования трупов в Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) г. Астрахани за период с 1983 по 2005 гг. Общее число документов было получено по 17198 лицам. Обработка материала проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты

На первом этапе исследования было проведено изучение динамики смертности от основных ССЗ,

а именно ИБС (острая коронарная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда) и ЦВБ (геморрагический и ишемический инсульты). Смертность от ССЗ была сопоставлена с численностью населения г. Астрахани. Обращает на себя внимание, что при сохранении в целом стабильной численности населения г. Астрахани с 1983 по 2000 гг. (451371 — 443445 человек) имело место почти трехкратное увеличение смертности от ИБС (с 68 до 198 на 100 000 населения). В общей группе ССЗ регистрируется двукратный рост — со 179 на 100 000 в 1991г. до 357 на 100 000 населения в 2000 г. Регистрируемая с 2000 по 2005 гг. некоторая стабилизация смертности (с 357 до 331 на 100 000), по-видимому, связана не с реальным уменьшением числа смертей от ССЗ, а с “разбавлением” населения города переселенцами из соседних регионов. Это обеспечило скачкообразный рост численности горожан практически на 45 тысяч человек к 2001 году за счет лиц возрастных групп 10-19 и 20-29 лет при незначительной динамике лиц иных возрастов. В структуре смертности молодежи ССЗ, как известно, не преобладают. Если учесть этот факт, то фактическая смертность “старейшего” коренного населения Астрахани не снизилась.

Важным представлялся анализ смертности больных ССЗ вне стационара (дома, на работе, на улице и т. д.), составивший за 1983-2005 гг. 11563 случаев против 5635 лиц, умерших в стационарах (соответственно 67,2% и 32,8%). Число случаев смерти от ИБС вне стационара значительно превышает число случаев смерти в стационаре. Доля первой группы в структуре общей смертности 2005 г. составляет более 80%, что характеризует низкую своевременность и качество медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Таблица 1

Показатели смертности от ССЗ (ЦВБ+ИБС) по полу и годам в г Астрахани с 1983-2005 гг (на 100 тыс населения)

Год	Общая смертность от ССЗ (ЦВБ+ИБС)		Смертность от ССЗ вне стационара		Смертность от ИБС в стационарах		Смертность от ИБС вне стационара		Смертность от ЦВБ в стационарах		Смертность от ЦВБ вне стационара	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
1983			82	20	27	22	78	16	0	0	4	4
1984			118	37	26	21	107	26	2	6	11	11
1985			123	45	26	23	112	35	12	0	12	10
1986			90	28	23	24	87	22	10	6	3	6
1987			102	30	5	8	97	24	20	16	5	6
1988			104	31	6	20	99	28	0	0	6	2
1989			86	22	13	37	83	18	4	2	4	4
1990			82	21	21	36	79	17	3	1	3	4
1991	198	162	96	27	20	18	87	23	82	117	9	5
1992	193	144	109	20	30	27	103	19	55	97	6	0
1993	286	193	144	33	36	32	131	27	106	128	12	6
1994	291	171	188	59	55	41	176	52	48	71	13	8
1995	346	204	171	51	53	36	157	45	122	117	14	6
1996	302	150	146	42	45	13	138	39	111	95	8	2
1997	304	203	159	58	47	41	148	52	98	103	11	6
1998	354	237	14	9	49	53	190	67	100	108	14	9
1999	375	275	20	7	81	80	186	63	88	124	20	7
2000	459	270	19	13	49	37	247	77	144	143	19	13
2001	400	224	19	9	45	34	243	95	93	86	19	9
2002	513	287	26	10	52	48	307	113	129	116	26	10
2003	483	286	20	10	44	44	304	108	116	125	20	10
2004	524	332	20	13	50	44	321	117	134	158	20	13
2005	423	253	14	11	41	39	272	96	96	107	14	11

Значительно меньше случаев смерти больных вне стационаров от ЦВБ. Неблагоприятной тенденцией следует признать наблюдаемый с 1983 года опережающий рост в 3,9-4,7 раза внебольничной смертности от всех видов ССЗ (с 48 до 189-226 на 100 000), в том числе с 1991г. – в 3,2-3,8 раза. При этом соответствующая “стационарная” смертность за период 1991-2005г.г. выросла лишь на 18% (со 120 до 142 на 100 000). Имеющиеся цифры указывают также на характерный для г.Астрахани “инсультный парадокс” или некоторое преобладание МИ над частотой ИМ, наблюдавшийся в течение последнего десятилетия XX века.

Интерес представляла проблема влияния АГ на сердечно-сосудистую смертность. Оказалось, что из 11563 больных ССЗ, умерших в стационарах Астрахани с 1983 по 2005 гг., 88,0% страдали АГ. Среди 3775 умерших от ИБС в стационарах АГ имела у 80,55%. Наконец, среди больных ЦВБ, умерших в стационарах с 1991 по 2005 г.г., 93,8% страдали АГ. Таким образом, наличие АГ представляется критическим, а зачастую – фатальным фактором развития смертельных инфарктов и инсультов.

Чрезвычайно большое значение АГ в структуре “сердечно-сосудистой” смертности демонстрируют показатели смертности от кардиальных осложнений АГ в стационарах г. Астрахани с 1983 по 2005 гг., которые в пересчете на 100 000 населения выросли с 18 (1983 г.) до 186 в 2004г. и 132 – в 2005г. Рост – в 10,3-7,3 раза! Именно такие цифры позволяют говорить о “сверхсмертности” населения России на рубеже 20-21 в.в.[2]. Смертность от церебральных осложнений

АГ в стационарах занимает более “скромное” место – 91 на 100 000 в 1991г. и 146 на 100 000 – в 2004 г. В 2005 году зарегистрирован заметный спад смертности до 99 на 100 000.

Общеизвестным является представление о большей смертности от ИБС и частоты развития ИМ у мужчин по сравнению с женщинами. Это относится и к другим ССЗ. Действительно, при изучении распределения смертности по полу от ССЗ (ЦВБ+ИБС) в г. Астрахани в 1983-2005 гг. число умерших мужчин составляло 59%, а женщин- 41%. При этом внебольничная смертность мужчин составляла 72%, а женщин- 28%. Одной из причин этого может быть большая распространенность алкоголизма среди мужчин по сравнению с женщинами. Большая смертность мужчин по сравнению с женщинами наблюдается как в общей группе больных ССЗ, так и среди больных ИБС и ЦВБ, причем эта разница увеличивается с каждым годом (табл. 1.)

Однако, более низкий риск возникновения ССЗ у женщин сохраняется лишь до наступления менопаузы. Повышение частоты встречаемости АГ у женщин в пожилом возрасте отмечается во многих исследованиях. Например, по данным исследования NHANES III, после 59 лет у женщин отмечается максимальная частота АГ, которая может превышать соответствующий уровень у мужчин. Нами установлено, что если учитывать не суммарную смертность от всех ССЗ, а смертность от основных осложнений АГ в г.Астрахани, то женская смертность в этой группе превышает мужскую (56% против 44%). Более того, табл.2. является несомненной иллюстрацией того, что если ИБС

Таблица 2

Показатели смертности от осложнений АГ по полу и годам в г Астрахани с 1983 по 2005 г.г. (на 100 тыс. населения) – выделены показатели с преобладанием женщин

Год	Показатели общей смертности от <i>всех</i> осложнений АГ по полу и годам в г Астрахани 1991-2005 г.г. (на 100 тыс. населения)		Показатели общей смертности от <i>кардиальных</i> осложнений АГ по полу и годам в стационарах г Астрахани 1983-2005 г.г. (на 100 тыс. населения)		Показатели общей смертности от <i>церебральных</i> осложнений АГ по полу и годам в стационарах г Астрахани 1991-2005 г.г. (на 100 тыс. населения)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
1983			17	18		
1984			18	14		
1985			19	15		
1986			14	20		
1987			3	6		
1988			5	17		
1989			7	26		
1990			17	28		
1991	90	117	17	12	74	105
1992	66	100	17	21	48	79
1993	115	133	27	22	88	111
1994	72	91	32	28	40	63
1995	148	139	42	29	106	111
1996	130	89	36	10	94	79
1997	131	133	34	30	97	103
1998	137	150	37	45	100	106
1999	127	172	49	54	79	118
2000	172	164	40	29	132	134
2001	124	113	35	27	88	86
2002	171	159	43	42	128	116
2003	151	165	35	41	116	124
2004	173	197	40	40	133	157
2005	124	140	31	35	93	104

в несколько большей степени поражает мужчин, то АГ можно считать в большей степени “женской” проблемой – смертность от осложнений АГ, особенно от ЦВБ (инсульт), достоверно чаще поражает женщин.

Выводы

1. В г Астрахани имеет место значительный рост смертности от ССЗ по данным наблюдений 1993-2005

г.г., аналогичный тому, что наблюдается в остальных регионах России.

2. АГ имеет место более чем у 80% лиц, умерших от ССЗ, что указывает на исключительную роль этого фактора риска в “сердечно-сосудистой смертности”.

3. В общей группе лиц, умерших от ССЗ, преобладают мужчины, однако женщины чаще умирают от осложнений АГ, особенно церебральных.

Литература

1. Джувалыков П.Г. Влияние метеорологических и геогеофизических факторов на смертность от ишемической болезни сердца в г. Астрахани. -24 С. -Автореф. дисс.к.м.н. Астрахань, 2002.
2. Харченко В. И., Мишнев О. Д., Какорина Е. П. и др. Почему в России смертность от болезней системы кровообращения значительно выше, чем в экономически развитых странах// Doctor.ru, 2006 – с 4-15.

Abstract

The paper reviews the input of arterial hypertension (AH) and its complications in 1983-2005 cardiovascular mortality among Astrakhan City citizens. Based on the 22-year follow-up data, the authors analysed the mortality from myocardial infarction (MI) and stroke (S), in regard to anamnestic evidence of AH presence/absence. It was demonstrated that AH was a critical, often fatal, factor in fatal MI and S development. Over 1983-2005, Astrakhan City experienced a significant increase in cardiovascular mortality, similar to that in other Russian regions. Anamnestic evidence of AH was present in over 80% of the fatal cases.

Key words: Cardiovascular disease, urban mortality structure, the input of arterial hypertension and its complications.

Поступила 27/08-2009

© Коллектив авторов, 2010
 E-mail: gafavasiev@mail.ru
 [Афанасьева Г.Н. (*контактное лицо) – врач-кардиолог, Панова Т.Н. – профессор кафедры, Дедов А.В. – ассистент кафедры].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Магомедов О.М.* , Магомедова П.О., Магомедов Г.М.

Дагестанская государственная медицинская академия МЗ и СР РФ, Махачкала

Резюме

Работа предпринята с целью выяснения значимости кардиоваскулярных осложнений при лечении рака молочной железы (РМЖ) и в отдаленном периоде заболевания: насколько опасны названные осложнения и повышают ли они смертность от рака данной локализации.

В результате долгосрочного ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт двух групп женщин с верифицированным РМЖ, а также отчетов районкологов и свидетельств о смерти, авторы констатируют, что упомянутые осложнения – достаточно редкое явление, равно как и смертность, связанная с патологией сердца и сосудов вследствие лечения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, методы лечения, кардиоваскулярные осложнения, смертность.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – частое явление у онкологических больных. Помимо прямого воздействия (компрессия метастазами, перикардиты, миокардиальные нарушения, как следствие анемии и интоксикации) у больных со злокачественной опухолью молочной железы в отдаленные периоды нередко наблюдаются и кардиоваскулярные осложнения, связанные с химиолучевой и гормонотерапией. Однако, до настоящего времени отсутствует единое мнение относительно влияния указанного лечения на сердечно-сосудистую систему. Одни авторы опасность после такого лечения считают преувеличенной [1; 14], другие – серьезной и ухудшающей как качество, так и продолжительность жизни больных [3; 12; 13; 15].

В Республике Дагестан (РД) ранее не проводилось изучение кардиоваскулярных осложнений в ходе лечения рака молочной железы (РМЖ) и в отдаленные периоды после него. С учетом этого нами параллельно с анализом результатов лечения рака данной локализации проведен и анализ указанных осложнений.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт двух групп женщин, больных РМЖ: первой, состоящей из 1070 больных, госпитализированных на лечение в Республиканский онкологический диспансер (с января 1989 года по 31 декабря 1997 г.), и второй – из 2747 больных, взятых на диспансерный учет по всему Дагестану за 1991-2002 гг. Распределение больных на стадии проведено на основании патологоанатомических данных с использованием постхирургической классификации Международной Стадийной Классификации (5-е издание).

В первой группе проанализированы данные комбинированного и комплексного методов лечения (428 больных). Стандартный курс предопера-

ционной лучевой терапии мелкими (по 2 грея) и средними (по 4-5 грей) фракциями до суммарной очаговой дозы – 44-48 и 20-25 грей, проводили на аппарате “АГАТ” РМ с 3 полей. В послеоперационном периоде, после применения средних фракций и при интенсивном поражении подмышечного лимфоколлектора, облучали парастернальную зону и надключичные лимфоузлы отдельными полями. С профилактической целью, как компонент комбинированного и комплексного методов лечения, больные получили 5-6 курсов профилактической полихимиотерапии по известной схеме CMF и CAF (циклофосфан, метотрексат, 5 – фторурацил и циклофосфан, адрибластин (доксорубицин), 5 – фторурацил).

Судьба всех больных прослежена до 5 лет. Для подтверждения результатов данные о больных перепроверены до января 2004 года, так как информация по причине отдаленности населенных пунктов и большой миграции населения внутри республики запаздывает.

Расчет показателей выживаемости проведен динамическим (актуриальным) методом. Критерием эффективности лечебной помощи выступали показатели наблюдаемой выживаемости. Статистический анализ был основан на определении стандартных ошибок и оценке достоверности различий с помощью критерия ϕ (метод Фишера).

Кардиоваскулярные осложнения изучены на основании историй болезни и амбулаторных карт умерших больных, а также по отчетам онкологов всех районов и городов РД и по свидетельствам смерти, выданных ЗАГСом.

Результаты

Анализ 5-летней выживаемости при РМЖ в Республике Дагестан показывает, что наилучшие результаты достигаются при лечении так называемой “нулевой” стадии (Tis No Mo).

Таблица 1

Продолжительность жизни больных РМЖ в зависимости от стадии

Стадии	Количество больных	Время наблюдения (годы)					Умерло от сердечно-сосудистых осложнений	
		1	2	3	4	5	В ходе лечения	В течение 5 лет
0 стадия (pTis NO MO)	21	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	100,0 (10,0)	-	-
I стадия (pT1 NO MO)	106	97,2 (± 6)	92,4 (±2,3)	83,7 (±3,0)	76,7 (±2,9)	71,1 (±2,8)	-	-
II A стадия (PTONO MO) (PT1 N1 MO) (PT2 NO MO)	324	95,1 (±1,2)	96,9 (±1,6)	78,7 (±1,7)	73,2 (±1,6)	66,7 (±1,9)	1 (0,3%)	-
II B стадия (p T2 N1 MO) (pT3 NO MO)	292	89,7 (±1,8)	75,8 (±2,2)	62,9 (±2,5)	54,5 (±2,5)	48,1 (±2,6)	-	-
III A стадия (PTO N2 MO) (P T1 N2 MO) (P T2 N2 M0) (PT3 NO MO) (P T3 N2 MO)	134	87,3 (±2,8)	63,2 (±4,1)	47,4 (±4,7)	36,7 (±5,2)	32,1 (±0,2)	-	-
III B стадии pT4 любой N MO Тлюбой при N3MO	193	78,8 (±2,9)	50,1 (±3,4)	36,5 (±3,2)	33,8 (±1,9)	28,3 (±2,7)	-	-
O-III B стадии От pTis NO MO До T любой при N3 MO	1070	90,1 (±0,9)	75,0 (±1,2)	63,6 (±1,3)	57,1 (±1,2)	51,3 (±1,2)	1 (0,1%)	-

По результатам наших наблюдений, из числа женщин, включенных в исследование без признаков рецидива и метастазов (21), данный рубеж перешагнули все (табл. 1). При I стадии общая 5-летняя выживаемость составила 71,1 ± 2,8, а при II A стадии – 66, 7 ± 1, 9. Результаты лечения больных со стадией II B с появлением метастазов ухудшаются, и данная стадия в общей группе составила 48,1 ± 2,6. Как видно из таблицы, в III A стадии 5 – летняя выживаемость в общей группе больных резко ухудшилась и составила 32,1 ± 0,2. Еще ниже показатели 5-летней выживаемости при лечении больных РМЖ в III B стадии. Практически больше половины из них умирают в течение первых 2-х лет наблюдения, а к концу 5-летнего срока наблюдения в живых остается приблизительно 1 из 3 женщин (28, 3 ± 2,7).

Анализ кардиоваскулярных осложнений показывает, что в структуре смертности они встречаются сравнительно редко (табл.1). В нашем наблюдении только у одной больной в 1-е сутки после операции наступила смерть от тромбоэмболии легочной артерии. Разбор летального случая показал, что высокий риск тромбообразования (ожирение 2-3 степени, возраст 65 лет, гипертоническая болезнь, умеренный варикоз нижних конечностей, изменение в свертывающей системе крови и т. д.) вместе

с операционной травмой и наркозом послужили причиной указанного осложнения. Таким образом, не столько лечение и его объем, сколько неучтенный риск и игнорирование элементарных мер профилактики служат причиной осложнений и летального исхода. Даже в группе высокого риска (с предоперационным или послеоперационным облучением и химио-гормонотерапией – 428 больных) нами не было отмечено ни одного случая летального исхода в течение 5 лет, обусловленного сердечно-сосудистыми осложнениями.

Отдельный анализ 2747 больных РМЖ, заболевших в РД за 12 лет, также показывает, что смертность, связанная с патологией сердца и сосудов, относительно редкое явление (табл. 2).

Обсуждение

В наших наблюдениях 5-летние данные лечения *Cain situ* согласуются с литературными данными [2; 6; 8; 9], хотя не во всех случаях было проведено однотипное лечение – секторальная резекция. Результаты лечения РМЖ I стадии в Дагестане несколько хуже, чем приводимые в литературе [4; 6]. По-видимому, это различие показателей обусловлено отсутствием подбора больных для анализа, наличием у них опухолей центральной и медиальной локализации. Для динамики показателей

Таблица 2

**Причины смертности у больных РМЖ, выявленных в Республике Дагестан за 1991-2002 гг.
в течение первых 5 лет наблюдения**

Количество больных %	Умерло от прогрессирования заболевания %	Умерло от сердечно-сосудистых осложнений %	Умерло от травм %	Умерло от других причин %	Живы после 5 лет наблюдения %
2747 (100 %)	1868 (68,0 %)	6 (0,2 %)	1 (0,04 %)	- (0,0 %)	879 (31,9 %)

выживаемости больных РМЖ в стадии II А характерна аналогичная закономерность [4; 5; 6]. Данные результаты, в основном, соответствуют показателям 80-х годов прошлого века [2; 5], хотя принятая у нас стадия II А отличается от международной классификации того периода. Анализ проведенного нами исследования показал, что во II Б стадии наши данные, в основном, согласуются с показателями, опубликованными в течение последних 20 лет [2; 4; 7], хотя в некоторых работах приводятся данные с результатами выживания от $89 \pm 4, 1 \%$ до $95,2 \pm 1, 9 \%$. По-видимому, подобный разброс обусловлен разной трактовкой II Б стадии ранее и сейчас и связанным с этим разным объемом лечения. Как известно, III стадия характеризуется высокой вероятностью оккультного метастазирования. Считают, что использование при этом лекарственных методов с адъювантной целью улучшает отдаленные результаты лечения. Полученные нами данные, базирующиеся на ретроспективном анализе 134 историй болезней женщин с III А стадией и 193 – с III Б стадией РМЖ, показывают, что выживаемость при обеих стадиях в нашем исследовании не совпадает с данными литературы последних 15-20 лет [4; 7]. Лишь в отдельных работах 20-30-летней давности приводятся результаты, аналогичные нашим, по некоторым видам лечения внутри этих стадий [2].

Анализ осложнений сердечно-сосудистого генеза, возникающих у больных в ходе и после лечения РМЖ показывает, что последние достаточно редки среди причин смертности и не зависят от групп наблюдения и объема проведенного лечения. Возможно, у нас это обусловлено коротким периодом наблюдения (5 лет), тогда как, по данным отечественных авторов, указанные осложнения наблюдаются спустя 10-15 лет после проведенного лечения [10; 11]. Зарубежные авторы, в противоположность нашим, отмечают пропорциональное ежегодное снижение на 13% смертности от РМЖ и увеличение последней на 25% от сердечно-сосудистых осложнений после лучевой терапии, начиная с 2-летнего наблюдения [12]. С учетом сказанного, низкая смертность от осложнений со стороны сер-

дца после лучевой и химиотерапии РМЖ в РД является установленным фактом. Возможно, на наши результаты повлияла высокая смертность больных РМЖ в Дагестане, в силу чего они не доживают до развития указанных осложнений. Не исключается также защитное влияние малого количества курсов, проведенных по схеме САФ, а также назначение их в некардиотоксичных дозировках. Можно также допустить, что низкие показатели осложнений у наших больных обусловлены плохим диспансерным наблюдением и недостаточной осведомленностью врачей общей лечебной сети о тех или иных осложнениях, возникающих у онкологических больных после специальных методов лечения. Исходя из недостатка знаний и информированности, врачи первичного контакта, особенно в сельской местности, все смертные случаи онкологических больных могли рассматривать как результат прогрессирования заболевания. С учетом сказанного, для минимизации влияния всех иных факторов и установления истинной картины кардиоваскулярных осложнений у больных РМЖ в РД необходимо проведение более углубленного исследования с обучением участковых врачей и районных онкологов соответствующей настороженности и более длительному наблюдению за этим контингентом больных.

Выводы

1. Кардиоваскулярные осложнения в ходе и после лечения рака молочной железы в РД – довольно редкое явление. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью выяснения истинной картины указанных осложнений и определения их места в структуре причин смертности больных раком молочной железы.

2. Результаты лечения рака молочной железы в РД, кроме случаев, отнесенных к стадии 0, хуже, чем в среднем по РФ. Для улучшения данной ситуации необходим комплексный подход с внедрением новых методов как диагностики, так и лечения.

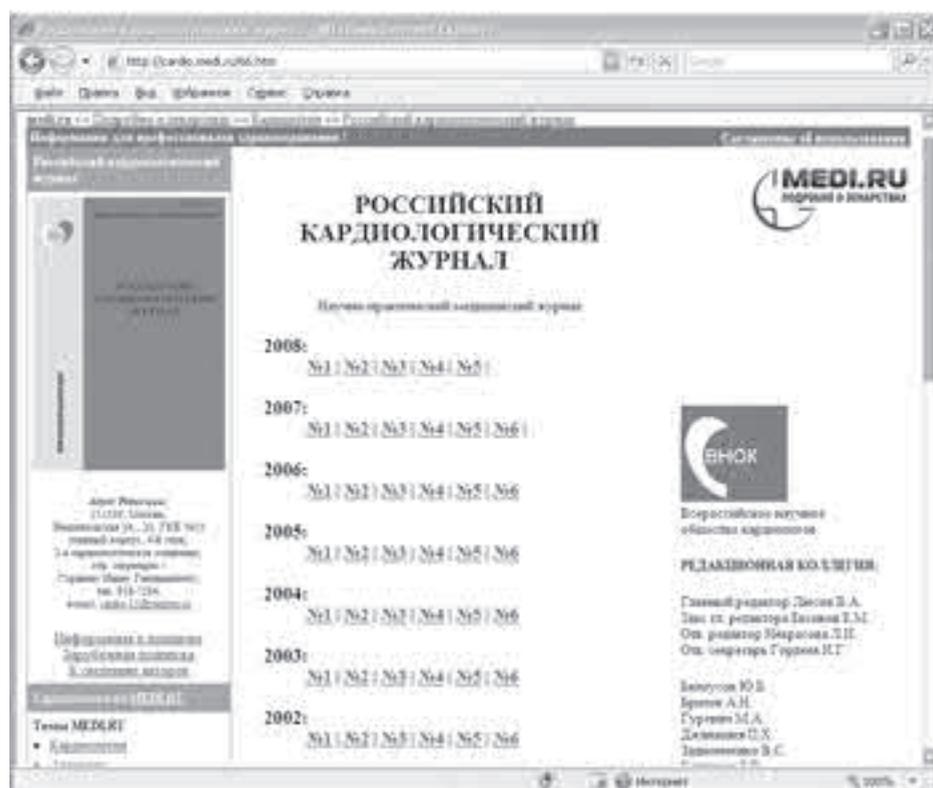
Литература

1. Балашов А.Т., Мясников А.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в отдаленные сроки после комплексной терапии у больных ЛГМ // Тер. арх. -1996. -№ 12. -С. 12-14.
2. Березкин Д.П., Семиглазов В.Ф., Филатов В.Н. и др. Выживаемость больных раком молочной железы (по материалам ВЦИЭЛ) // Вопросы онкологии. – 1986. -№ 9. –С. 17-23.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1982. -223 с.
4. Демидов В.П., Островцев Л.Д., Волкова М.А. и др. Рак молочной железы. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей / Под ред. В.И.Чиссова – М.: Медицина, 1989. – С.207-234.
5. Кучиеру А.Г., Пихут П.М., Кудина Е.Н. и др. Хирургический компонент комбинированного и /или комплексного лечения рака молочной железы 1-2 стадии / Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов – Казань, 2000. Т.3. –С.48.
6. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Богатырев В.Н. и др. Лечение рака молочной железы О-II А стадии / Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов – Казань, 2000. –Т.3. –С. 51-52.
7. Летагин В.П., Погодина Е.М., Высоцкая И.В. и др. Лечение больных раком молочной железы стадии T2N1M0 и T3N0M0/ Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов – Казань, 2000. – Т.3. – с. 55-56.
8. Семиглазов В.Ф., Чагунова О.Л. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы // Вопросы онкологии. – 1990. № 5.– С. 535-539.
9. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы.- СПб.: Гиппократ, 1992.- 240 с.
10. Харченко В.П., Паныпин Г.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия при раке молочной железы / В кн.: Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение, реабилитация. -М., СТРОМ. -2001. вып. 4. – С. 57-98.
11. Хмелевский Е. В. Современная лучевая терапия в лечении местнораспространенного и рецидивирующего рака молочной железы. Дисс. докт. мед. наук. – М, 1997 г.
12. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L. et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy//J.Clin. Oncol. – 1994. – Vol.12. – P. 447-453.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Ibid. –1998. –Vol. 352.–P. 930-942.
14. Goethals O., De Winter P., De Bondt O. et al. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated damage //Ann. Oncol. -2002. -Vol. -9. -P. 1331-1339.
15. Henry-Amar M., Gisselbrecht C. Late treatment related complications of Hodgkin's disease // Rev. Prat. -1998. -Vol. 48. -P. 1092-1097.

Поступила 15/07-2009

© Коллектив авторов, 2010
 Тел.: 8 988 451 80-68
 [Магомедов О.М. (*контактное лицо) – доцент кафедры онкологии с усовершенствованием врачей, Магомедова П.О. – клинический ординатор кафедры, Магомедов Г.М. – врач, хирург-онколог].

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



МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Люсов В.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., Беневская М.А., Кудинова М.А.

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета (зав. – проф. В.А. Люсов)

Резюме

Сопутствующие острому инфаркту миокарда депрессивные расстройства оказывают негативное влияние на клиническое течение постинфарктного периода, функциональное состояние пациентов и качество их жизни. Ранняя диагностика тревожно-депрессивных расстройств с помощью специализированных шкал и некоторых других методов позволяет своевременно выявить пациентов, которым необходима корректирующая терапия, и, как следствие, улучшить прогноз течения основного заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тревога, депрессия, диагностика тревожно-депрессивных расстройств, шкалы депрессии.

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из наиболее тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС), а также одна из основных причин смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. На развитие, течение, возникновение осложнений и прогноз при остром инфаркте миокарда (ОИМ) оказывают влияние множество факторов. В последние десятилетия появилось достаточно данных, указывающих на то, что сопутствующие ОИМ депрессивные расстройства оказывают негативное влияние на клиническое течение постинфарктного периода, функциональное состояние пациентов и качество их жизни [1,4]. В то же время, анализ целого ряда больших эпидемиологических исследований показал, что наличие депрессии ассоциируется с повышением риска развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [7,13]. Полученные данные восьмилетнего эпидемиологического исследования на основе программы ВОЗ «MONICA» показали, что риск развития инфаркта миокарда связан с депрессией [2], также установлено, что депрессия является прогностическим фактором смерти в течение 6-18 месяцев после ОИМ [7].

Таким образом, депрессия при ОИМ имеет самостоятельное прогностическое значение в отношении смертности [1,7,18].

Распространенность депрессивных состояний у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями варьирует от 18 до 60% [8,10], что значительно больше, чем при других формах соматической патологии, и существенно превышает распространенность депрессий в популяции [8,9,13]. Многолетнее исследование, проведенное Varefoot J.C., Schroll M. (1996), показало, что у лиц с депрессией риск развития ИБС и ИМ почти в 2 раза выше, чем у лиц без депрессии [13].

По данным ВОЗ, к 2020 году депрессия займет второе место после ИБС по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью [13],

что объясняет большой интерес специалистов к проблеме коморбидности аффективных нарушений и ИБС [4,7,16].

В настоящее время взаимосвязь тревожных расстройств и ОИМ изучена значительно меньше, чем депрессии и ОИМ. Распространенность тревожных расстройств у больных ОИМ, по разным оценкам, составляет от 16.7 до 59.5% [1,9]. По данным некоторых авторов, наличие тревоги увеличивало вероятность развития кардиоваскулярных осложнений [17].

Таким образом, становится очевидной необходимость ранней диагностики тревожно-депрессивных расстройств у кардиологических пациентов, в частности у больных ОИМ. Основными методами диагностики депрессии являются тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование пациента, в процессе которых учитывается проявление любых признаков депрессии и тревоги, оценка психического состояния с использованием специального тестирования [9].

Депрессия представляет собой психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения, наряду с искажением когнитивных процессов, сопровождается моторным торможением, снижением побуждений к деятельности, сомато-вегетативными дисфункциями [7].

В соответствии с критериями МКБ-10 [6], классификации психических и поведенческих расстройств (World Health Organization, DSM-IV) [13], выделяют ряд основных и дополнительных симптомов депрессивного эпизода (табл. 1). Диагноз депрессивного эпизода устанавливается при сохранении указанных проявлений в течение 2-х и более недель [6].

Таблица 1

Симптоматика депрессивного эпизода по МКБ-10 (F 32)

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
Сниженное, подавленное настроение Снижение или утрата интересов и способности испытывать удовольствие Снижение активности и повышенная утомляемость	Снижение концентрации внимания, неспособность сосредоточиться Мрачное и пессимистическое видение будущего Нарушения аппетита (с изменением массы тела) Нарушения сна Сниженная самооценка и чувство неуверенности в себе Идеи виновности и самоуничижения Повторяющиеся мысли о смерти, действия по самоубийству или самоповреждению

Степень тяжести депрессии определяют по различным сочетаниям симптомов (табл. 2).

Согласно классификациям МКБ 10 и DSM IV, выделяют следующие формы тревожных расстройств: выраженная стрессовая реакция и нарушения адаптации, фобические расстройства, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (невроз навязчивых состояний), генерализованное тревожное расстройство и смешанные тревожно-депрессивные расстройства. Также различают две основные группы симптомов, характерные для тревожных синдромов: психические, определяющиеся характером формирования и течения тревоги, и соматические, связанные с активацией вегетативной нервной системы [7].

Тревога – это чувство беспокойства, нервозности, взвинченности, предчувствия беды, внутреннего напряжения без видимых причин. Критерии тревоги представлены в табл. 3. Тревожное расстройство практически всегда включает вегетативные симптомы – такие, как сердцебиение (синусовая тахикардия), ощущение перебоев в работе сердца, экстрасистолия, кардиалгии, явно связанные с актом дыхания, неустойчивый уровень АД (повышение или понижение), чувство жара (приливов) или ознобов, одышка, тошнота, ощущение нехватки воздуха, затруднение дыхания, дисфагия («ком в горле»), головная боль, головокружение, боли и неприятные ощущения в животе, неустойчивый стул. Вегетативная симптоматика носит полисистемный характер [7].

Вышеописанные расстройства присутствуют на протяжении большинства дней недели и в течение, по меньшей мере, 6 месяцев. Диагноз ставится при

наличии основного симптома в сочетании с тремя и более из приведенных критериев.

В целях диагностики расстройств тревожно-депрессивного спектра широко используются специальные шкалы, позволяющие выявлять депрессию уже на ранних этапах ее развития, наиболее распространенными из них являются:

Госпитальная шкала депрессии и тревоги HADS.

Шкала была разработана Zigmond A.S. и Snaitth R.P. в 1983г [10]. Она относится к субъективным и предназначена для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Отличается простотой применения и оценки результатов. Шкала составлена из 14 утверждений и содержит 2 подшкалы: подшкала А – «тревога»: нечетные пункты; подшкала D – «депрессия»: четные пункты. Каждое утверждение имеет 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются 3 области значений: 0-7 баллов - норма; 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше - клинически выраженная тревога/депрессия. Недостатком данного способа является относительно большой объем (14 вопросов и 64 варианта ответов) и, следовательно, продолжительность выполнения задания.

Для более детальной квалификации состояния и отслеживания его дальнейшей динамики рекомен-

Таблица 2

Критерии тяжести депрессивного эпизода по МКБ-10 (F-32)

Степень тяжести депрессивного эпизода	Симптомы депрессивного эпизода
Легкая (наличие 2-х основных и 2-х дополнительных симптомов)	Затруднения в выполнении обычной работы и поддержании привычного уровня социальной активности, незначительное влияние на социальное функционирование.
Умеренная (средняя) (наличие 2-х основных и 3-4-х дополнительных симптомов)	Затруднения в выполнении обычной деятельности и поддержании привычного уровня социального и профессионального функционирования.
Тяжелая (без психотических симптомов) (наличие 3-х основных и 4-х и более дополнительных симптомов)	Выраженное нарушение или полное прекращение обычной деятельности, социального и профессионального функционирования.

Таблица 3

Диагностические критерии генерализованного тревожного расстройства по международной классификации DSM IV (1994)

Генерализованное тревожное расстройство	Критерии
Тревога и беспокойство без видимых причин. Пациент затрудняется контролировать возникающую тревогу	Неспособность расслабиться, чувство постоянной взвинченности Повышенная утомляемость Снижение концентрации внимания, затруднение мышления Раздражительность Мышечное напряжение Нарушение сна

дуются пользоваться более чувствительными клиническими шкалами: шкалой Гамильтона для оценки тревоги депрессии (HDRS, HARS), шкалой Монтгомери—Асберг для оценки депрессии (MADRS), опросником депрессии Бека (BDI).

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)

Шкала Гамильтона (Hamilton M., 1967) для оценки депрессии – один из наиболее часто используемых в клинике тестов для выявления аффективной патологии [9]. Существует несколько версий шкалы, состоящей из 17, 21 или 23 пунктов. Первоначальная версия содержит 23 пункта. Шкала обеспечивает простой способ оценки тяжести депрессии в динамике. Для оценки следует выбирать вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента, которому следует предоставить возможность подробного ответа на задаваемые вопросы. Оценка производится путем суммирования баллов: от 0 до 7 свидетельствует об отсутствии депрессии; суммарные значения для малого депрессивного эпизода составляют 7-16 баллов; нижнее граничное значение для большого депрессивного эпизода – свыше 16 баллов; максимально возможный общий балл составляет 52 и соответствует крайней степени тяжести депрессивного синдрома.

Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (MADRS)

Шкала депрессии Montgomery – Asberg (MADRS) (1979г) была разработана для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и её динамики в процессе терапии [9]. Она принадлежит к числу стандартизированных объективных клинических инструментов, широко применяемых в настоящее время, учитывающих основные симптомы депрессии. Оценка основана на клиническом интервью от наименее прямых к уточняющим вопросам, о депрессивном состоянии и степени его тяжести. Исследователь сам принимает решение, какому количеству баллов соответствует тяжесть симптома. Для интерпретации данных каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 6 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Сумма баллов соответствует: 0-15 баллов – отсутствию депрес-

сивного эпизода; 16-25 баллов – малому депрессивному эпизоду; 26-30 баллов – умеренному депрессивному эпизоду; свыше 30 баллов – большому депрессивному эпизоду. Максимальный суммарный балл составляет 60 баллов.

Шкала депрессии Бека (BDI)

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) предложена Beck A.T. в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. Опросник включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом. Пациенту необходимо выбрать вариант, наилучшим образом отражающий его самочувствие в течение последней недели, возможен выбор нескольких подходящих утверждений в группе. Пункты 1-13 являются когнитивно-аффективной субшкалой (C-A), пункты 14-21 - субшкала соматических проявлений депрессии (S-P). При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям: 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 – умеренная депрессия; 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30-63 – тяжелая депрессия.

Шкала Цунга для самооценки депрессии

Шкала Цунга (Zung W.W.K., Durham N.C., 1965) предназначена для самооценки депрессии [9,10]. На основе факторного анализа измеряют 7 параметров: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные мысли и раздражительность – нерешительность. Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии. Пациент должен отметить те варианты ответов, которые наиболее

точно отражают его состояние. Подсчет баллов производится следующим образом:

Пункты 1, 3, 4, 7, 10, 13, 15 и 19 оцениваются от 1 до 4-х баллов в прямой последовательности;

Пункты 5, 6, 11, 12, 16, 17, 18 и 20 оцениваются от 4 до 1 баллов - в обратной последовательности;

При интерпретации данных необходимо внести поправку на удельный вес каждого из используемых в шкале симптомов, выражаемую специальным коэффициентом (SDS) и установленное в итоге значение сопоставляется со средним значением стандартной оценки тяжести депрессии.

Клиническая шкала самоотчета (SCL-90).

Клиническая шкала самоотчета (SCL-90-R), разработанная L.Derogatis et al. в 1977г широко используется для изучения психического состояния и терапевтической динамики больных, как в амбулаторной, так и в стационарной практике [15]. Данная методика – весьма экономичный психодиагностический метод, позволяющий определять большое количество показателей как в статике, так и в динамике. Шкала включает 90 пунктов, ранжированных по 5-балльной системе (от 0 до 4), где 0 соответствует позиции “отсутствует”, а 4 – “максимальная выраженность симптомов”. Ответы на 90 пунктов подсчитываются и интерпретируются по 9 основным шкалам: соматизации (SOM), обсессивности-компульсивности (O-C), интерперсональной чувствительности (INT), депрессии (DEP), тревоги (ANX), враждебности (HOS), фобической тревоги (PHOB), паранойяльных тенденций (PAR), психотизма (PSY) и по 3 обобщенным подшкалам второго порядка: общий индекс тяжести симптомов (GSI), индекс наличия признаков дистресса (PTSD), общее число утвердительных ответов (PST). Кроме того, в опроснике имеется 7 вопросов, которые не входят ни в одну из указанных шкал.

Опросник тревоги Спилберга (TAI)

Методика оценки тревожности в оригинале называемая Test Anxiety Inventory (TAI) – разработана известным американским психологом С. Spielberg, содержит 2 шкалы: шкалу личностной тревожности и шкалу ситуативной тревожности. Личностная шкала Спилберга включает 20 вопросов. Подсчет количества баллов производится следующим образом: из суммы ответов на вопросы 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20 вычитается сумма ответов на вопросы 1, 6, 7, 10, 13, 16, 19; к полученной разности прибавляется цифра 35. Если суммарный показатель по шкале Спилберга показывает до 30 баллов - это низкий уровень тревожности, от 30 до 45 баллов – средний, свыше 45 баллов – высокий.

Пациенты, которые по данным психометрических тестов имеют выраженные нарушения, нуждаются в

более тщательном клиническом обследовании с привлечением психотерапевта.

Помимо приведенных, существуют и другие шкалы депрессии. Однако формальная оценка критериев депрессии по диагностическим шкалам и опросникам может привести к гипердиагностике этого расстройства у больных с нетипичными проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний.

С другой стороны, депрессия у больных ИБС, в частности ОИМ, часто остается нераспознанной. Проблематичность выявления депрессии у больных ОИМ связана с тем, что многие симптомы этих коморбидных заболеваний являются общими.

В настоящее время разработаны и другие способы прогнозирования тревожно-депрессивных расстройств у больных инфарктом миокарда:

Одним из них является комплексное биохимическое исследование показателей крови, путем определения флюорометрическими методами активности каспазы-3, уровня норадреналина и дофамина. При величине показателей норадреналина $0,77 \pm 0,02$ мкг/л и выше, дофамина $0,51 \pm 0,01$ мкг/л и выше, активности каспазы-3 выше $1,02 \pm 0,041$ ммоль/мин/мл прогнозируют развитие тревожно-депрессивных расстройств в первый месяц ОИМ [3].

В исследовании F.Laghrissi-Thode et al. (1997) показано, что у пациентов с депрессией определяется высокий уровень факторов активации тромбоцитов, а именно – тромбоцитарного фактора-4 и β -тромбоглобулина. Существуют доказательства роли серотонина в усилении тромбообразования. Так, у пациентов с депрессией выявлен рост числа тромбоцитарных рецепторов серотонина, через которые серотонин способствует повышению функциональной активности тромбоцитов (G.N.Padney et al., 1990); также выявлено усиление стимулируемой серотонином реактивности Ca^{2+} в тромбоцитах у пациентов с нелеченной депрессией (I.Kusumi et al., 1991). Определение уровня вышеописанных показателей у больных ОИМ, возможно, позволит быстро выявлять наличие депрессивных расстройств и соответственно назначать адекватную коррекцию.

Другой трудностью в выявлении тревожно-депрессивных расстройств у больных ОИМ в ранние сроки является неспособность пациентов отвечать на опросники в силу тяжести соматического состояния, поскольку это требует от них напряжения в связи с субъективностью этих тестов. Поэтому необходим поиск новых методов диагностики для более раннего выявления тревожно-депрессивных расстройств у больных ОИМ с целью их ранней коррекции. В настоящее время ведутся разработки методов диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных ОИМ с помощью записи голоса с последующим анализом путем специально разработанной для этого программы.

Литература

1. Васюк А.Ю., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается (Часть 1,2)// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;3:41-51. 2007;4:39-45
2. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Восьмилетнее изучение влияния депрессии на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25-64 лет// Терапевтический архив, 2005;9:60-64.
3. Кательницкая Л. И., Иванченко Д.Н.. Способ прогнозирования тревожно-депрессивных расстройств у больных инфарктом миокарда. Патент РФ 2338194, G01N 33/52, G01N 33/68 от 12.04.2006.
4. Краснов В.Н., Довженко Т.В. Особенности выявления и динамики расстройств аффективного спектра у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда. Матер.общероссийской конференции «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011гг.)» (28-30 октября 2008). – М.,2008. - С 99-100.
5. Минутко В.Л. Депрессия. ГЭОТАР Медицина, Москва, 2006; 24-27.
6. МКБ –Х. Раздел V. Версия для первичной медицинской помощи. Психические расстройства в общей медицинской практике. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия. Пер. с англ. М. Феникс. 1997.
7. Погосова Г.В. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике. Методическое пособие для врачей. Москва, 2007; 5, 10-11.
8. Протокол ведения больных «Сердечно-сосудистые заболевания и коморбидные расстройства аффективного спектра у первичной медицинской сети». Стандартиформ, Москва, 2008; 11.
9. Ракитская Н.Ю. Эволюция диагностических и терапевтических подходов к тревожным и депрессивным расстройствам// Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009; 3 (54): 88-92.
10. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике.-М.: Издательство «Берег», 2000. – 160 с.
11. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. - М.: Медицина, 2002.
12. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) (DSM-IV), Washington, DC: APA.
13. Barefoot J.C., Scholl M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample // Circulation. 1996; 93: 1976-80.
14. Brundtland G.H., Mental health in the 21th century// Bull. WHO. Geneva 2000; 78: 411.
15. Derogatis LR, Cleary PA. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validation// J Clin Psychol 1977; 33: 981-9.
16. Frasure-Smith N., Lespérance F. Depression and Coronary Heart Disease: Complex Synergism of Mind, Body, and Environment // Cur. Direct. Psychol. Science, 2005, 14(1), 39-43.
17. Grace S.L., Abbey S.E., Irvine J., et al. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events// Psychother Psychosom 2004; 73: 344-352.
18. Goble Alan J., Elliott Peter C., Murphy Barbara M., Worcester Marian U. Trajectories and Predictors of Depression Following Acute Myocardial Infarction// Circulation. 2006; 114: II 557.

Abstract

Depressive disorders, accompanying acute myocardial infarction, affect clinical course in post-infarction phase, patients' functioning and quality of life. Early diagnostics of anxiety and depressive disorders, using special scales and other instruments, helps to identify the patients in need for corrective treatment and, therefore, improves the prognosis of the main disease.

Key words: Myocardial infarction, anxiety, depression, anxiety and depression diagnostics, depressions scales.

Поступила 18/12-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Люсов В.А. (*контактное лицо) – профессор, заведующий кафедрой, Волон Н.А. – доцент кафедры, Лебедева А.Ю. – д.м.н., заведующая отделением неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, Беневская М.А. – аспирант].

НОВЫЕ СПОСОБЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ*Дранкина О.М.^{*}, Козлова Е.И.*

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Статистика сердечно – сосудистых заболеваний по России выглядит неутешительно: каждый 16-й житель России страдает ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В настоящее время в промышленно развитых странах на различные формы ИБС и их осложнения приходится до 80 % смертности. Например, в Российской Федерации в 2008 году ИБС стала причиной гибели более 500 тысяч человек, что составило одну треть от всей госпитальной смертности, а страдают данным заболеванием более 5,8 миллионов человек. В США распространенность ИБС в 10,3 раза ниже, чем в нашей стране, ежегодно эта болезнь впервые выявляется у 5 миллионов американцев. В Англии ИБС – причина 30% госпитальной смертности у мужчин и 20% – у женщин. По показателям смертности от этой болезни среди промышленно развитых стран, лидерами являются Финляндия, Северная Ирландия, США, Англия, Австралия. Наиболее благополучная ситуация в Японии, Голландии, Германии, Франции [2].

Данная ситуация обязывает ученых и врачей всего мира искать новые подходы к лечению ИБС. В настоящее время основным механизмом действия противоишемических препаратов является коррекция ишемии путем уменьшения потребления миокардом кислорода и увеличения доставки кислорода к миокарду. Но нельзя не уделять внимание препаратам, позволяющим корректировать метаболизм миокарда и тем самым устранять нежелательные изменения, вызванные ишемией.

Ишемия миокарда (ИМ) это – метаболическое повреждение, характеризующееся нарушением ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма – таких, как лактат, ионы H^+ , свободные кислородные радикалы, а также ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и, в конечном итоге, к гибели клетки [3].

Схемы и алгоритмы лечения ИБС известны: антиагреганты, бета-блокаторы, статины, при необходимости – нитраты. В последнее время для улучшения клинического эффекта комплексной антиишемической терапии врачи общей практики применяют препараты, влияющие на метаболизм миокарда.

Для адекватной работы миокарда необходимо постоянное поступление энергии к кардиомиоцитам. В основе этого процесса лежит окисление и фосфорилирование двух основных субстратов: свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы, так же в качестве источников образования энергии могут быть исполь-

зованы лактат, кетоновые тела, аминокислоты [4]. При попадании в цитозоль СЖК частично эстерифицируются с формированием триглицеридов, которые депонируются внутри клетки или ацилируются и превращаются в активную форму – ацил-коэнзим А (ацил-КоА). При взаимодействии его с белком-переносчиком карнитином образуется ацилкарнитин, который транспортируется в митохондрии. Там ацилкарнитин расщепляется, карнитин возвращается в цитозоль, а ацил-КоА подвергается β -окислению, в результате которого образуется ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА) [3, 4].

При нормальном кровоснабжении миокарда основным источником его энергообеспечения служит утилизация СЖК. В результате дефицита кислорода в клетках происходит накопление промежуточных продуктов обмена СЖК – ацилкарнитина, ацил-КоА, НАД⁺ и др. Все это приводит к ряду негативных воздействий на миокард, вызывая энергодефицитное состояние. Чтобы предотвратить повреждение и гибель кардиомиоцитов, нужно улучшить их кровоснабжение или ограничить синтез промежуточных продуктов [4].

Группа препаратов, улучшающих метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшающих гипоксию, велика и неоднородна. Несмотря на то, что крупные рандомизированные клинические исследования с этой группой препаратов не проводились, врачи отмечают положительный клинический эффект при присоединении триметазидина.

Поиск веществ, влияющих на метаболизм миокарда, велся долгое время. Одним из первых препаратов был антиоксидант с клинически значимой эффективностью – триметазидин, разработанный в 1961 г. Во Франции. Через 27 лет, в 1975 году, в Институте органического синтеза АН Латвии был получен триметазидин 2-го поколения – милдронат. В клинической практике применяется с 1984 г. Препарат широко исследован в Латвии, России, Франции, Японии и США.

Милдронат служит структурным аналогом гамма-бутиробетаина. Угнетает активность гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, уменьшает содержание свободного карнитина, снижает карнитинзависимое окисление жирных кислот. Препарат также ингибирует реабсорбцию карнитина в почках путем снижения ренального транспорта карнитина [5,6].

Таким образом, милдронат ограничивает транспорт и накопление в митохондриях активированных форм СЖК и способствует снижению скорости их β -окисления. Блокируя транспорт неокислен-

ных СЖК, он предотвращает повреждение мембран кардиомиоцитов, происходит переключение процесса образования энергии в сердце с окисления СЖК на анаэробный гликолиз, при котором в качестве субстрата энергии используется глюкоза, а также предотвращает накопление токсических продуктов обмена веществ, обеспечивает доставку образующегося АТФ к органеллам клетки и адаптирует обмен веществ клетки в условиях ишемии. В экспериментальных исследованиях доказано, что применение милдроната способствует 5-кратному снижению содержания карнитина и ацилкарнитина, оказывающих повреждающее влияние на мембрану кардиомиоцита. При этом в митохондриях поступает меньше СЖК и их окисление в миокарде сокращается вдвое. СЖК накапливаются в сыворотке крови, их содержание в цитоплазме кардиомиоцита не повышается, что важно для сохранения его жизнедеятельности и нормального функционирования [5].

Нормализация функции мембраны кардиомиоцитов, приводит к лучшему связыванию липопротеидов низкой плотности с рецепторами апо-В100, в результате чего происходит снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [5,6, 9,10].

Для оценки клинической эффективности Милдроната был проведен ряд клинических исследований. В исследованиях было выявлено, что увеличение количества гамма-бутиробетаина, приводит к увеличению синтеза оксида азота. Физиологические эффекты оксида азота проявляются в нормализации тонуса кровеносных сосудов и уменьшении агрегации тромбоцитов.

По результатам проведенных научных работ, препарат снижает уровень С-реактивного белка, способствует ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов-1 (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β) [11], оказывает антикетогенный эффект при сахарном диабете и ожирении за счет ингибирования β – окисления жирных кислот и повышения гликолиза [12], увеличивает уровень интерферона и активизирует гуморальный иммунитет [13].

Применение милдроната в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 недель ведёт к положительной динамике клинической картины у больных ИБС за счёт уменьшения частоты ангинозных приступов и используемых нитратов, улучшается толерантность к физической нагрузке, по данным велоэргометрии. У больных с постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения ведёт к увеличению фрак-

ции выброса левого желудочка и положительному изменению временных параметров систолы и диастолы левого желудочка, скорости изгнания и наполнения [14].

Анализируя данные об эффективности милдроната в составе комплексной антиаритмической терапии можно предположить, что прием препарата в течение 4-х недель приводит к значимому уменьшению нарушений ритма сердца (желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, пароксизмов фибрилляции предсердий). Прослеживается тенденция к восстановлению электрической гомогенности миокарда у больных с желудочковыми экстрасистолами. Включение милдроната в схему комплексной терапии оказывает положительное влияние на показатели функции эндотелия, достоверно повышая эндотелий – зависимую релаксацию артерии, улучшает качество жизни и клиническое течение заболевания, что проявляется уменьшением приступов стенокардии и дополнительного приема короткодействующих нитратов, а также эпизодов нарушений ритма сердца.

Основные эффекты милдроната при сердечно – сосудистых заболеваниях следующие:

- распределение кровотока в пользу очагов ишемии в миокарде;
- восстановление равновесия между доставкой и потребностью кардиомиоцитов в кислороде в условиях повышенной нагрузки, устранение накопления токсических продуктов обмена в клетках, защита от повреждения;
- в случае острого ишемического повреждения миокарда обеспечивает замедление образования некротической зоны, укорачивание реабилитационного периода;
- при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца – улучшение сократительной функции миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии;
- при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшение циркуляции крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.

Таким образом, в некоторых клинических ситуациях добавление милдроната к комплексной антиишемической и антиаритмической терапии целесообразно, поскольку способствует повышению качества жизни больных.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2006 году. Статистические материалы. Часть II. М., 2007.
2. Патология человека: Учебник. В 2 томах. Том 2. Частный курс, ч. I / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. – М.: ОАО “Издательство “Медицина””, 2009. – 576 с.: ил.
3. Патология человека: Учебник. В 2 томах. Том 1. Общий курс. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. – М.: ОАО “Издательство “Медицина””, 2009. – 336 с.: ил.
4. Биохимия: Учебник. Северин Е. С., Северина Е. С. / Под ред. Северина Е. С., 2008 г., Изд.: Гэотар-Медиа, издательская группа.
5. M. Kuwajima, H. Narashima, M. Hayashi, et al. Pharmacokinetic analysis of cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 289. – P. 93-102.
6. M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer, et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 268. – P. 1876-1887.
7. М. Дамброва, Д. Дайя, Э. Лиепиньш и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // Врачебное дело. – 2004. – №2.
8. Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, et al. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase // J Biol Chem 2005;280:183-90.
9. Wahre T, Yundestat A, Smith C, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors // Circulation 2004;109: 1966-72.
10. Шутенко Ж.В., Мейрена Д.В., Кальвиньш И.Я. и др. Усиление антикетогенного эффекта экзогенной глюкозы с помощью нового ингибитора бета-окисления – милдроната // Вопр. мед. хим. – 1991. – март-апрель. – №37(2). – С.59–60.
11. Орлов В.А., Соколова В.И., Замотаев И.П. и др. Клинико-иммунологические аспекты использования милдроната у больных с бронхолегочными заболеваниями // Антибиот. химиотер. – 2001. – Июнь. – №38(8).
12. Парохонский А.П., Тертышная Г.В. Коррекция метаболизма в кардиологической практике.
13. Л.М. Василец, Корягина Н.А. Эффекты милдроната в комплексной терапии фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии у больных ИБС. Сб. научн. трудов “Актуальные вопросы клинической медицины”. - Пермь, 2005 – С.141-143.
14. А.В. Туев, Л.М. Василец, Корягина Н.А. Включение милдроната в комплексную терапию фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии больных ИБС / II Съезд Уральского Федерального округа. – Екатеринбург, 2007. - С. 216-218.

Поступила 10/02 – 2010

АЗБУКА КАРДИОЛОГА НАЧИНАЕТСЯ С АСПИРИНА

Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.^{*}, Мусина Н.П.

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Антиагрегантная терапия сегодня общепризнанно занимает одно из ведущих мест в полноценной схеме лечения пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Из антиагрегантных средств наиболее изученными и широко применяемыми для профилактики сосудистых событий являются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Ацетилсалициловая кислота на сегодняшний день рассматривается в качестве “золотого стандарта” антиромботической терапии. В рандомизированных исследованиях показано, что АСК может предотвращать как первое сосудистое осложнение, так и повторные осложнения у больных с острыми или хроническими окклюзивными поражениями сосудов, что является основанием для ее использования с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1]. Антиагрегантная терапия статистически значимо уменьшает риск развития случаев нефатального инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а также внезапной смерти на 34% и других сосудистых осложнений на 22-32% [12]. В табл. 1 представлены сводные данные о пяти контролируемых исследованиях по применению аспирина с целью первичной профилактики ССЗ [14].

Исследования последних свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями имеют место тромбогенные изменения плазменного и тромбоцитарно-эндотелиального гемостаза, а также реологические свойства крови. С гемодинамической точки зрения развитие синдрома гипервязкости способно замедлять поток крови или даже останавливать его полностью, создавая ишемию и способствуя развитию тромбоза. При этом явления усиленного сосудистого свертывания крови сочетаются с нарушениями гемореологии и микроциркуляции, причем изменения этих систем происходят синхронно и тесно связаны между собой [18,19,20].

Важность оценки микроциркуляторного русла (МЦР) заключается в том, что на этом уровне происходят взаимодействие крови с окружающей тканью, обес-

печивая постоянное и адекватное кровоснабжение органов и тканей, осуществления клеточных функций.

Антиагрегантное действие АСК основано на угнетении продукции тромбоксана А₂, которое заключается в блокаде циклооксигеназы-1 типа в тромбоцитах, тем самым предотвращая агрегацию кровяных пластинок. Поскольку продолжительность жизни тромбоцитов составляет около 7 дней и в крови ежедневно обновляется 1/7 всего пула тромбоцитов, прием аспирина становится ежедневной процедурой [2]. Доза аспирина выше 325 мг/сут приводит к блокаде циклооксигеназы-2 и вазодилатации. Доказано, что образование тромбоцитарных агрегатов является одним из ведущих факторов, обеспечивающих течение ферментативных реакций гемокоагуляции и приводит к образованию тромбина и фибрина [18]. Аспирин в диапазоне доз, применяемых для профилактики сосудистых событий (75-325 мг/сут), уменьшает содержание в крови провоспалительных цитокинов и активирует пролиферацию, тем самым, обеспечивая мощный противовоспалительный эффект.

Противопоказаниями к назначению аспирина являются его непереносимость, кровоточащая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, аспириновая астма, тяжелые заболевания печени и нарушения в свертывающей системе крови.

Когда начинать терапию АСК

Применение АСК во вторичной профилактике ССЗ неизбежно и представляет собой так называемую “азбуку кардиолога” [15]. Назначение АСК в качестве первичной профилактики находит меньшее применение в клинической практике и подвергается активному обсуждению. Начиная с 2003 г., в рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, а также в рекомендациях ВНОК подчеркивается, что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должны определяться с позиции суммарного риска [3,4]. Концепция сердечно-сосудистого риска занимает важное место в современной медицине,

Таблица 1

Применение аспирина с целью первичной профилактики ССЗ

Исследование	Количество участников	Доза аспирина, мг/сут	Продолжительность исследования, годы	Риск сосудистых нарушений в группе контроля, % в год	Относительный риск при приеме АСК
PHS	22071	162,5	5,0	0,7	0,82
BDS	51399	5005	5,8	1,4	1,03
TPT	2540	75	6,8	1,7	0,74
HOT	18790	75	3,8	1,1	0,85
PPP	4495	100	3,6	0,8	0,71



Рис. 1. Микроциркуляторное русло конъюнктивы больного, перенесшего ишемический инсульт (*внутрисосудистые: замедление кровотока или его остановка, наличие агрегации элементов крови (стрелочки).*)

в реальной клинической практике. В совокупности сочетание различных факторов риска определяет отдаленный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного индивидуума [5]. Согласно Европейским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике определение риска развития сердечно-сосудистых катастроф более 10% по шкале SCORE диктует необходимость назначения АСК в стандартной дозировке.

С повышением сердечно-сосудистого риска польза от профилактического назначения АСК увеличивается [6]. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по АГ прием АСК в дозе 75-150 мг/сут рекомендован всем больным артериальной гипертензией с ССЗ в анамнезе при отсутствии противопоказаний. Профилактический прием АСК должен осуществляться пациентом пожизненно [2,14].

Антиагрегантная терапия и артериальное давление

Ишемическая болезнь сердца, головного мозга связаны с тромбозом артерий. В свою очередь данные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой осложнения артериальной гипертензии (АГ). Установлено, что развитию протромботического состояния у больных АГ способствуют нарушения реологии крови и гемостаза [16], что диктует необходимость назначения антиагрегантных препаратов. В исследовании НОТ изучались преимущества добавления низких доз (75 мг) аспирина к антигипертензивной терапии (фелодипин в сочетании с иАПФ, АРА или диуретиком) для снижения развития ССО. Комбинация антигипертензивной терапии и малой

дозы аспирина обеспечила достоверное снижение частоты развития основных ССО на 15%, инфаркта миокарда на 36%.

При назначении аспирина пациентам с АГ необходим адекватный и тщательный контроль АД. В исследовании ТРТ продемонстрировано снижение ССО, особенно инсульта, при лечении аспирином больных с уровнем САД как менее 130 мм рт. ст., так и 145 мм рт. ст., но не более 145 мм рт. ст. Исходя из этого и возможности геморрагических осложнений у больных АГ, представляется обязательным назначение аспирина только в тех случаях, когда уже достигнут эффективный контроль АД [18]. Таким образом можно предотвратить развитие геморрагического инсульта.

Использование препаратов АСК и риск геморрагических осложнений

Основной проблемой профилактического приема АСК являются геморрагические побочные эффекты. Со стороны желудочно-кишечного тракта аспирин ингибирует продукцию простагландина E, который обеспечивает секрецию бикарбонатов и процессы репарации слизистой оболочки. Эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка на фоне приема АСК могут длительное время оставаться безболевыми по причине наличия у аспирина анальгетического эффекта. Частота кровотечений увеличивается при увеличении дозы аспирина. Рекомендуется постоянный прием 75-150 мг. В клинических исследованиях эти дозы ассоциировались с лучшим соотношением польза/риск [7]. Необходимость длительного приема АСК для профилактики ССО предъявляет особые требования к безопасности и переносимости препарата. Данная задача была решена путем разработки “защищенных” лекарственных средств. Для уменьшения серьезных желудочно-кишечных побочных действий разработаны кишечнорастворимые покрытия таблеток АСК, которые оказывают протективное действие на слизистую желудочно-кишечного тракта [8]. Эти препараты являются более безопасной альтернативой обычному аспирину для длительного применения, не уступая ему по антиромбоцитарному действию [9]. К данным препаратам относятся 2 варианта модификации лекарственных форм АСК:

- покрытые кишечнорастворимой оболочкой – Аспирин Кардио, Тромбо АСС, содержащие 100 мг АСК
- содержащие антацид – Кардиомагнил – 150 мг АСК. Предполагалось, что входящая в состав таблетки гидроокись магния адсорбирует соляную кислоту и обладает обволакивающим действием, однако содержание гидроокиси магния оказалось слишком мало, чтобы влиять на pH желудочного содержимого [21].

В исследовании, проведенном Bhatt et al., включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух

форм АСК (81 мг) — кишечнорастворимой и стандартной — достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за трехнедельный период наблюдений обнаружено не было [13].

Тем не менее, единственным “защищенным” препаратом АСК, подтвердившим не только свою антитромбоцитарную эффективность, но и безопасность в многочисленных исследованиях, является Аспирин® Кардио (Байер Шеринг Фарма, Германия). Интересны результаты, полученные в крупном рандомизированном исследовании Women’s Health Study, в котором участвовало почти 40000 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше. Всем пациенткам назначался Аспирин® Кардио в дозе 100 мг через 1 день или плацебо на протяжении 10 лет. Наиболее значимые результаты на фоне приема Аспирина® Кардио были получены в отношении снижения риска развития первого инсульта, а именно, его уменьшения в общем на 17% ($p=0,04$), в основном за счет ишемического инсульта — на 24% ($p=0,009$) и транзиторных ишемических атак — на 22% ($p=0,01$) [14].

Аспиринорезистентность

Другой проблемой приема АСК является аспиринорезистентность. И это, действительно, на сегодня

остается открытым, нерешенным вопросом [7,10,11]:

- Нет общепринятого мнения по этому вопросу
- Нет общепринятого определения
- Остаются неясными механизмы развития аспиринорезистентности
- Не существует стандартных тестов определения аспиринорезистентности
- Неизвестна терапия резистентности к аспирину.

Поэтому, кардиологическая практика, основанная на результатах крупных рандомизированных клинических испытаний предполагает обязательное использование Аспирина, так как польза от его применения существенно превышает возможные риски у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Нет сомнений в том, что применение оригинального препарата Аспирин® Кардио, представленного в современной кишечнорастворимой форме и наиболее оптимальной дозе 100 мг, обладающего максимальной доказательной базой, является оправданным.

И это так же верно, как и то, что использование антиагрегатных препаратов как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ — одно из основополагающих правил, позволяющих добиться снижения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Ушкалова Е.А. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике инсульта // Фарматека. — 2007. — № 15 (149). — с. 15-21
2. Сыркин А.Л. Антиагреганты и антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в свете новых рекомендаций // Болезни сердца и сосудов. — 2007. — № 7 — с. 28-30
3. 2003 European Society of hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension// J Hypertens 2003, 21, 1011-53
4. Национальные рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2004, Второй пересмотр
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии // Consilium Medicum 2007. — №11, том 9. — с.31-34
6. Hayden M, Pignone M, Phillips C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force// Ann Intern Med 2002;136(2):161-72
7. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // Фарматека. — 2006. — № 13 (128). — с. 35-41
8. Vanoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric — versus nonenteric-coated aspirin// Ann Pharmacother 2002;36(1): 163-66
9. Anonymous. Enteric-coated aspirin: review shows similar inhibition of platelet aggregation to ordinary dispersible aspirin// Cardiovasc J S Afr 2007;18(1): 41-43
10. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002;105:1650-55
11. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group of aspirinresistance// J Thromb Haemost 2005;3:1309-11
12. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // РМЖ 2003. — Т. 11. — № 5. — с. 275-281
13. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity// J Am Coll Cardiol 2004;43:1127-29
14. Чукаева И.И. Аспирин и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо действовать // Consilium Medicum 2008. — №11, том 10. — с.72-79
15. Драпкина О.М. Антиагреганты в практике интерниста // Consilium Medicum 2008. — №5, том 11. — с.134-136
16. Лопатин Ю.М. Гиполипидемическая и антитромбоцитарная терапия у больных артериальной гипертензией. Руководство по артериальной гипертензии/ Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е. Москва. — Изд-во Меди Медика. 2005. — 784 с.
17. European Society of hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension// J Hypertens 2003, 21, 1011-53
18. Ельчанинов А.П., Чайковский Ю.Н., Саморукова Е.М., Фофанова М.А. Влияние антиагрегантов на ряд параметров системы гемостаза у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью // Болезни сердца и сосудов 2007. — № 3. — с. 33-38
19. Танащян М.М. Реперфузионная терапия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни 2004. — № 1. — с. 26-31
20. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология 2003. — № 3. — с. 13-27
21. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромбоцитарного препарата // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009. — № 7. — с.102-107

Поступила 17/02 — 2010

© Коллектив авторов, 2009
E-mail: drapkina@yandex.ru

[Ивашкин В.Т. — профессор, директор клиники, Драпкина О.М. (*контактное лицо) — профессор, зав. кардиологическим отделением, Мусина Н.П. — аспирант клиники].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ИБС У ПОЖИЛЫХ

Гуревич М.А.* , Архипова Л.В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, кафедра терапии, Москва

Термин “пожилые” включает лиц в возрасте 65-79 лет, а лицами “старческого возраста” считаются люди ≥80 лет.

По прогнозам ООН, число пожилых жителей планеты увеличится с 600 млн. в 1999 году до 2 млрд. в 2050 году.

Пожилые люди составляют большинство больных ИБС; примерно 3/4 случаев смерти от ИБС приходится на лиц старше 65 лет. После 75-летнего возраста отмечается одинаковая распространённость ИБС (коронарной) болезни сердца (КБС) со стенокардией у мужчин и женщин.

В группе пожилых больных заболевание КБС является более тяжелым с диффузным поражением артерий, среди лиц более старшего возраста чаще встречаются стеноз ствола левой коронарной артерии (КА), трёхсосудистое поражение и сниженная функция левого желудочка (ЛЖ).

Особенности КБС у пожилых:

- постепенное начало;
- менее яркая эмоциональная окраска стенокардии, пролонгированное течение с замедлением восстановительного периода;
- чаще наблюдается безболевая форма ИБС (ББИС) или атипичное течение стенокардии;
- эквивалентом боли наиболее часто служат приступы одышки, астматического состояния, пароксизмальные нарушения ритма;
- систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка;
- нередко у пожилого пациента имеется несколько заболеваний (полиморбидность);

Однако, пожилых больных, имеющих КБС, следует лечить принципиально таким же образом, как и молодых (Европейский конгресс кардиологов, 2006). Рекомендации по лечению пожилых больных КБС основаны на данных, полученных во всей популяции больных этим заболеванием.

У больных пожилого возраста изменяется фармакокинетика и фармакодинамика сердечно-сосудистых препаратов. Нарушен метаболизм многих лекарств в печени. С возрастом уменьшается скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина.

Поэтому препараты, выводящиеся почками или печенью, следует назначать с осторожностью, начиная с низких доз, постепенно увеличивая до терапевтически эффективных.

Изменение биодоступности и элиминации лекарственных препаратов, чувствительности к ним, способствуют применению у пожилых больных видоизменённых схем лечения: его начинают с малых доз препаратов, затем медленно повышают дозу до эффективной.

Абсолютно необходимо избегать одновременного назначения множества препаратов, выбирать простые схемы лечения (1-2 приёма в сутки), согласовывать лечение с родственниками.

Одновременный прием 2 препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% больных, 5 увеличивает их частоту до 50%, при приеме 10 препаратов риск взаимодействия достигает 100%.

Среднее количество препаратов, принимаемых пожилыми пациентами (как назначенных доктором, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5; в 96% случаев врачи не знали точно, что принимают их пациенты (О.Д.Остроумова, 2004г.)

К лечению пожилых относятся пророческие слова: “Поменьше лекарств: только то, что совершенно необходимо” – П.Е.Вотчал (1972г.).

Лекарственная полипрагмазия (полифармация, полифармакотерапия) – одновременные назначения нескольких лекарственных средств у пожилых больных.

Многие заболевания приобретают иную клиническую форму “лекарственный” или “ятрогенный полиморфоз” – трансформация болевой формы ИБС в безболевою при многолетнем лечении антиангинальными средствами (Е.Д.Ли, 2005), исчезновение приступов стенокардии и нормализация АД после имплантации кардиостимулятора.

Основные цели лечения стабильной стенокардии у пожилых:

- улучшение прогноза и предупреждение возникновения ИМ или внезапной сердечной смерти и, соответственно, увеличение продолжительности жизни;
- уменьшение частоты и снижение интенсивности приступов стенокардии для улучшения качества жизни.

Прогноз больных при ХИБС определяют 3 основных показателя:

- функция левого желудочка (ЛЖ);
- анатомическая распространенность и тяжесть атеросклероза коронарных артерий;
- наличие сопутствующих заболеваний и допол-

нительных факторов риска (ФР) (Fox K., Yarcia M.A., Ardissimo D., 2006).

Прогностические факторы высокого риска (ежегодная сердечно-сосудистая смертность >2%):

- низкая толерантность к физической нагрузке (<100Вт при велоэргометрической пробе);
- поражение одной из основных коронарных артерий и более, по данным коронароангиографии;
- многососудистое поражение коронарных артерий на фоне сахарного диабета;
- сниженная функция ЛЖ (фракция выброса – ФВ<50%).

Следует подчеркнуть, что при хронических формах ИБС и её осложнениях, включая ХСН, терапия антиангинальными средствами играет основную роль. Такое лечение особенно актуально для России, поскольку доступность реваскуляризации миокарда в целом по стране остается достаточно низкой.

К препаратам антиангинального действия относят нитраты и нитратоподобные средства (донаторы оксида азота), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, миокардиальные цитопротекторы и др.

Согласно результатам исследования КИОП (Кооперативное изучение антиангинальных препаратов, 2004), проводившегося у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, по результатам проб с дозированной физической нагрузкой у 27% пациентов самыми эффективными антиангинальными препаратами были нитраты, у 19% – антагонисты кальция, у 11% – β-адреноблокаторы.

Нитраты правильнее назвать нитровазодилататорами, поскольку конечным продуктом их превращения в организме является оксид азота NO или эндотелий-зависимый фактор релаксации (ЭЗФС), который и определяет основной механизм действия препаратов – расширение сосудов (табл. 1).

Антиишемический эффект донаторов оксида азота обусловлен суммацией двух механизмов действия: NO-возмездительным (при эндотелиальной дисфункции), вазодилатационным и гемодинамическими эффектами (снижение пред- и постнагрузок). Антиангинальное действие нитратов объясняется, прежде всего, способностью расширять венозные сосуды и депонировать в них кровь, следствием чего является уменьшение притока крови к сердцу, снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ и уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки. Они умеренно расширяют артериолы в большом и малом кругах кровообращения, что снижает постнагрузку на оба желудочка сердца.

Антиангинальное действие нитроглицерина реализуется также за счет улучшения снабжения миокарда кислородом вследствие усиления коронарного кровотока, снижения коронарного сопротивления,

Таблица 1

Механизм антиангинального действия донаторов оксида азота

Снижение потребности миокарда в кислороде	↓ напряжения стенки желудочков ↓ систолического АД ↓ объёма желудочков сердца
Увеличение доставки кислорода к миокарду	↑ коронарного кровотока ↓ коронарного сопротивления ↓ спазма коронарных артерий ↑ коллатерального кровотока

уменьшения спазма коронарных артерий и увеличения коронарного кровотока.

Установлено, что применение нитратов показано далеко не всем больным ИБС. Согласно результатам исследований JSJS-4 и JSJS-3 (588.050 и 19.394 пациента соответственно) применение нитратов у пациента с ИМ не приводило к улучшению прогноза. Более того, исследование MSMY (1072 пациента) и MDPJT (1779 пациента) показали, что длительный прием нитратов после ИМ приводит к ухудшению прогноза у этих больных.

Альтернативой нитратам может рассматриваться группа сиднонимин, представителем которых является молсидомин. Как и нитраты, сидномины могут использоваться у больных с сердечной недостаточностью (O'Rourke R.A., 2001). Биодоступность молсидомина при приеме внутрь составляет 44-59%, действие начинается через 20 минут после приема внутрь,

Таблица 2

Рекомендуемые дозировки нитратов и нитратоподобных средств при стабильной стенокардии (Российские рекомендации второй пересмотр, 2008)

Действующее вещество	Препарат	Дозировки
Нитроглицерин (тринитрат глицерина)	Нитроспрей, Нитроглицерин	0,3-1,5 под язык при приступах стенокардии
	Кардикет 20 Изо-мак-20 Нитросорбид	20-80мг/сут
	Кардикет-20 Кардикет-60 Кардикет-120 Изо-мак-ретард	40-120 мг/сут
Изосорбида-5-мононитрат	Моночинкве, Моносан, Мононит	40-120 мг/сут
	Моночинкве-ретард, Оликард-ретард, Эфокс-лонг, Пектрол	40-240 мг/сут
Молсидомин	Корватон, Сиднофарм	4-12 мг/сут
	Диласидом	2-4 мг х 2-3 раза в сутки
	Диласидом-ретард	8 мг х 1-2 раза в сутки

Таблица 3

Фармакокинетические показатели и дозы селективных БАБ (Reiter M.J., 2004).

Препарат	Биодоступность	Липофильность	Период полувыведения	Доза, кратность приема
Атенолол	40-50	0	5-8	25-100мг 1 раз в сутки
Ацебутолол	30-50	++	3-4	200-800мг 1-2 раза в сутки
Бевантолол*	50-60	++	2	100-200мг 1-2 раза в сутки
Бетаксалол	80	++	12-22	5-20мг 1 раз в сутки
Бисопролол	80-85	+	9-12	2.5-10мг 1 раз в сутки
Метопролол	40-50	++	3-4	50-100мг 1-2 раза в сутки
Небиволол*	85-95	++	14-24	2.5-5мг 1 раз в сутки
Целипролол*	30-60	0	4-10	200-600мг 1 раз в сутки

Примечание: *препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами.

после сублингвального применения – через 5-10 минут, достигает максимума через 0,5-1,0 час и длится 6 часов. Сопоставимыми дозами изосорбида динитрата и молсидомина являются, соответственно 10 и 2 мг (Rosenkran Z.V. et al., 1996).

При стенокардии II ФК препарат может применяться профилактически в дозе 2-4 мг за 30-60 минут до физических нагрузок. При стенокардии III-IV ФК препарат рекомендуется назначать в суточной дозе 6-8 мг (кратность приема 3-4 раза в сутки). Отмечается лучшая, по сравнению с нитратами, переносимость, отсутствие толерантности при регулярном приеме в течение длительного времени. Сведения о нитратах приведены в табл. 2.

Главный способ предотвращения развития толерантности к нитратам – их прерывистое применение (С.Ю.Марцевич, 2002). Если на протяжении суток в крови в течение 6-8 часов нитрат отсутствует в организме или присутствует в очень незначительной концентрации (“период, свободный от действия нитрата”), то риск развития привыкания невелик.

Эффективным является добавление к нитратам донаторов сульфгедрильных групп (N-ацетилсалициловой кислоты, α-линолевой кислоты, метионина, иАПФ). Абсолютные противопоказания к использованию нитратов – выраженная артериальная гипотония, повышенное внутричерепное давление; принимающим ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (после приема сиденафила (Виагра) и варденафила в течение 24 часов, тадалафила в течение 48 часов; при обструктивных формах ГКМП; с осторожностью у пациентов с высокой степенью митральной регургитации.

По данным Euro Heart Survey (Daly C., Clemens F, Sendon J. et al., 2005) и эпидемиологического исследования ЭПОХА (Ф.Т.Агеев и соавт., 2004), среди антиангинальных препаратов российскими врачами наиболее часто назначаются пролонгированные нитраты (81%), причем β-адреноблокаторы представлены, главным образом, атенололом (59% назначений).

По своей антиангинальной активности атенолол уступает многим β-адреноблокаторам и не доказал своей эффективности в рамках контролируемых многоцентровых исследований (В.П.Лупанов, 2003). Один из самых активных β-адреноблокаторов – небиволол. Его уникальной особенностью является двойной механизм действия: с одной стороны – это кардиоселективный адреноблокатор, с другой – смешанный вазодилататор, действие которого обусловлено модулирующим влиянием на эндотелиальный синтез NO. Такое сочетание позволяет рассчитывать на двойной антиангинальный эффект: он в какой-то мере заменяет комбинацию двух препаратов – β-адреноблокатора с нитроvasодилататором (Moen M.D., Wagstaff A.J.2006). Превосходство небиволола было продемонстрировано в прямых сравнительных исследованиях с атенололом (Ruf J. et al., 1994), бисопрололом (Czuziga J et al., 2003) и метопрололом (Ю.В.Гаврилов, В.А.Сулимов, В.И.Маколкин, 2004).

Отмечается структурное и функциональное воздействие небиволола на сосудистую стенку, обусловленное его модулирующим влиянием на синтез NO в эндотелии.

Таблица 4

Дозы иАПФ, рекомендованные для лечения больных ХИБС

Препарат	Начальная	Максимальная
Каптоприл	6,25мг 3 раза в сутки	25мг 3 раза в сутки
Рамиприл	1,25-2,5 мг 2 раза в сутки	2,5-5мг 2 раза в сутки
Фозиноприл	5 мг 1(2) раза в сутки	20мг 1(2) раза в сутки
Периндоприл (А)	5мг 1 раз в сутки	10мг 1 раз в сутки
Эналаприл	2.5мг 2 раза в сутки	10мг 2 раза в сутки
Лизиноприл	2.5мг 1 раз в сутки	5-20мг 1 раз в сутки
Хинаприл	2.5-5мг 1(2) раза в сутки	10-20мг 1(2) раза в сутки

Таблица 5

Дозозависимые эффекты (в%) статинов на содержание ХС ЛПНП

Суточная доза, мг	Аторвастатин	Розувастатин	Симвастатин
10	- 39	- 52	- 30
20	- 43	- 55	- 38
40	- 50	- 63	- 41
80	- 60	-	- 47

Примечание: по Olsson A., 2002 с изменениями.

Улучшение эндотелиальной функции коронарных артерий, их эластических свойств на фоне приема небиволола замедляет процессы развития атеросклероза. Фармакокинетические показатели и дозы селективных БАБ, иАПФ и статинов приведены в табл. 3, 4, 5.

В настоящее время имеются убедительные доказательства пользы применения высоких доз аторвастатина при ОКС, ХИБС для снижения сердечно-сосудистых осложнений. Доза аторвастатина 80мг/сут клинически безопасна, не сопровождается миалгиями, увеличением уровня печеночных трансаминаз лишь в 10% случаев (Российское исследование Атлантика).

Согласно рекомендациям ЕОК (Fox K., Yarcia M.A., Ardissimo D. et al., 2006) и Российским рекомендациям ВНОК (второй пересмотр, 2008), основными направлениями фармакотерапии, доказанно улучшающими прогноз больных ХИБС, являются:

1. антитромбоцитарные препараты (АСК, клопидогрель). АСК назначаются всем больным при отсутствии противопоказаний (активные желудочно-кишечные кровотечения, аллергия или непереносимость АСК);

2. гиполипидемическая терапия препаратами из группы статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин и др.). Статины назначаются всем больным с установленным диагнозом ИБС.

3. БАБ (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол и др.) назначаются больным, перенесшим ИМ, или при наличии СН;

4. иАПФ (периндоприл, рамиприл, фозиноприл и др.) назначаются при наличии АГ, СН, дисфункции ЛЖ, СД;

В заключение лекции, посвященной лишь некоторым аспектам весьма широкой проблемы фармакотерапии ХИБС, мы считаем возможным остановиться на двух вопросах, недостаточно обсуждаемых в литературе – обоснование неблагоприятных признаков суточного мониторирования ЭКГ: необходимость проведения коронароангиографии для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. При суточном мониторировании ЭКГ неблагоприятные признаки:

– большая суммарная продолжительность ишемии миокарда;

– эпизоды наджелудочковых аритмий во время ишемии миокарда;

– ишемия миокарда при невысокой ЧСС;

Проведение коронарографии и решение вопроса о реваскуляризации:

1. учащение приступов стенокардии;

2. увеличение их продолжительности;

3. снижение переносимости физических и бытовых нагрузок;

4. появление приступов стенокардии в покое;

5. появление или нарастание симптомов СН;

6. появление или нарастание симптомов нарушения ритма, синкопальных и пресинкопальных состояний;

7. появление побочных эффектов медикаментозного лечения, требующих отмены или замены антиангинальных и антиишемических препаратов.

Поступила 29/08-2009

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

5-7 октября 2010г, г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 5-7 октября 2010г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”..

Тематика конгресса

- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5—2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2010г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2010г — 2000 руб., с 1 сентября 2010 г -2400 руб (соответственно, 55 у.е., 65 у.е., 80 у.е. по курсу ЦБ РФ на день оплаты).

Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2010; взнос за публикацию тезисов И. И. Иванова в материалах конгресса кардиологов 2010.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2010 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: tesisi@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5'' или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, уч реждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТМИОКАРДАПРИИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

И. И. Иванов, П. П. Петров, С. С. Сидоров

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий", Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: Azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2010 г, с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

• конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

• тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

• сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

• направление от учреждения,

• рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2010г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

— Сателлитные симпозиумы;

— Доклады в рамках научной программы;

— Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: programa@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке: vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к **Полянской Юлии**, тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34, e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий")

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Российского национального конгресса кардиологов
Москва, 5-7 октября 2010 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____ Домашний адрес с индексом _____
Телефон: _____ служебный с кодом города _____
_____ домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____
Просьба поставить в соответствующих квадратах:
Нуждается ли Вы в гостинице: да нет
Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2010г на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

**ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ
ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ НА 2010 ГОД***

	Название мероприятия	Дата проведения	Место проведения
1.	IV Всероссийская конференция “Проблемы женского здоровья и пути их решения”	4-5 февраля	г. Москва
2.	12 Всероссийский научно-образовательный форум “Кардиология 2010”	24-26 февраля	г. Москва
3.	VI Всероссийская научно-практическая конференция “Артериальная гипертония и ее осложнения”	2-3 марта	г. Москва
4.	Съезд кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России “Объединение усилий кардиологов и терапевтов в снижении сердечно-сосудистой смертности”	23 апреля	г. Иваново
5.	Всероссийская конференция “Проблемы охраны, укрепления здоровья и профилактики неинфекционных заболеваний у населения Российской Федерации”	20-21 апреля	г. Вологда
6.	11-й Конгресс Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). 4-й Российский конгресс “Клиническая электрокардиология”	28-29 апреля	г. Санкт-Петербург
7.	Международный конгресс “Кардиология на перекрестке наук”	19-21 мая	г. Тюмень
8.	Всероссийская конференция с международным участием “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2010”	26-27 мая	г. Москва
9.	Девятый съезд кардиологов Южного федерального округа “Современные проблемы и нерешенные вопросы сердечно-сосудистой патологии”	27-29 мая	г. Кисловодск
10.	Международная конференция “Современная кардиология: эра инноваций”	24-25 июня	г. Томск
11.	Российский национальный конгресс кардиологов	05-07 октября	г. Москва
12.	III съезд кардиологов Приволжского федерального округа	26-27 ноября	г. Самара
13.	Сердечная недостаточность – 2010. Конгресс ОССН	15-16 декабря	г. Москва

*О других мероприятиях ВНОК можно узнать на сайте: www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении рукописей (статей) для печати Редакция “Российского кардиологического журнала” просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (ов); полное название учреждения; город. **Обязательно указываются:** место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с) возможен только для обзоров и лекций.

3. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word, 12 pt) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми Авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество Автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи по электронной почте: cardio-15@yandex.ru или на CD или дискете 3,5.

4. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).

5. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена Автором (ами): цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).

6. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.

7. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.

8. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 — 12 источников, обзор — не более

40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

9. В библиографическом описании приводятся фамилии только трех авторов, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна Автору (ам) за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.

11. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры Автору (ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены Автору для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора на запрос редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.

13. Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

14. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором (ами).

15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

16. Автор (ы), направляя статью в редакцию, поручает редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

17. Автор (ы), направляя статью в редакцию, соглашается с тем, что к редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора (ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор (ы) передает редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

18. Редакция и издательство вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

19. Автор (ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к редакции, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

20. За Автором (ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

21. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.

22. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

23. Публикация статей для Автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Редакция высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. В случае наличия нескольких Авторов рукописи, высылаются не более трех экземпляров. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с почтовым индексом. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор (ы), проживающие в странах Балтии и СНГ, могут получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу — cardio.nauka@yandex.ru.

Статьи с дисками следует направлять **по адресу редакции:** 111539, Москва, Вишняковская ул., 23, ГКБ № 15 главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, Редакция “Российского кардиологического журнала” зам. главного редактора — Гордееву Ивану Геннадиевичу, e-mail: cardio-15@yandex.ru, тел: (495) 918—72—84

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

Надеемся на продолжение сотрудничества!

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Информируем Вас о следующих изменениях адресов с начала 2010 г.

Официальный сайт Всероссийского научного общества кардиологов — www.scardio.ru

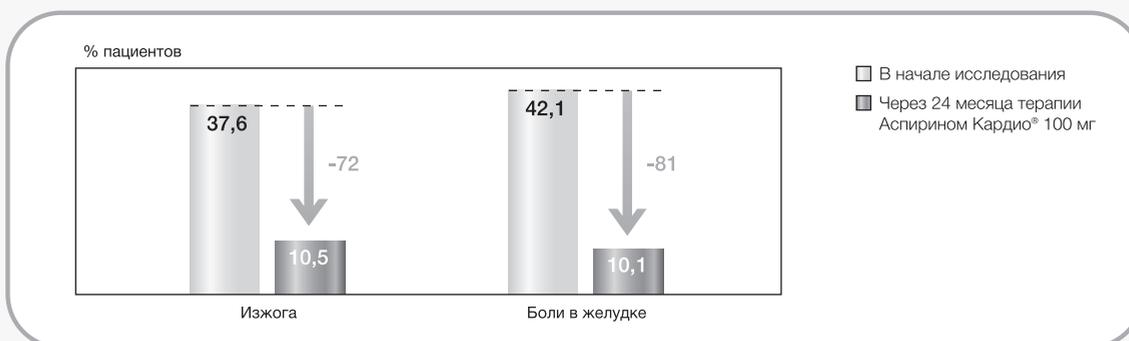
Дополнительный почтовый адрес издательства “Силиция-Полиграф” для писем авторов: cardio.nauka@yandex.ru

Изменились требования ВАК к оформлению статей для публикации в научных журналах. Просим вас обязательно указывать следующие данные: должности всех авторов, контактный телефон или контактный адрес эл. почты для публикации в журнале; почтовый адрес, на который можно отправить авторский экземпляр (авторам из стран СНГ высылаются макет статьи в формате ПДФ по указанному адресу электронной почты).

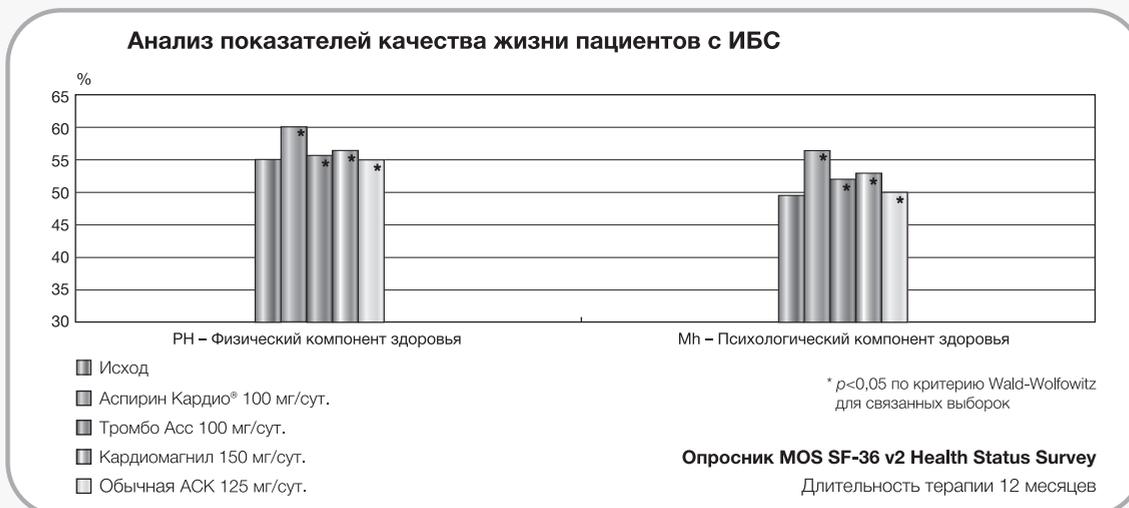
Редакция

Аспирин Кардио® повышает качество жизни пациентов и их приверженность длительной антитромбоцитарной терапии

При переходе на Аспирин Кардио® в уникальной кишечнорастворимой оболочке с обычной ацетилсалициловой кислоты значительно уменьшается частота развития изжоги и болей в желудке¹



Аспирин Кардио® обладает наиболее совершенными показателями качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца²



Аспирин Кардио® в дозировке 100 мг обеспечивает достоверную эффективность антитромбоцитарной терапии³ и минимальный риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта^{1,2}

¹ Kubler W., Darius H., Z Kardiol 94: Suppl 3, III/66-III/73 (2005)

² Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю. и др., Атиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца, Справочник поликлинического врача, №9, 2009.

³ Dermot Cox, Andrew O. Maree, Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers Srtoke.2006;37:2153-2158



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma