



**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.

Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Искандеров Б.Г. (Пенза)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Скибицкий В.В. (Краснодар)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Václav Sepelek (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 2 (82)

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 «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica»
directly: <http://www.periodicals.ru>

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Рецензируемый журнал; зарегистрирован Комитетом РФ по печати 06.04.1998 г.

Регистрационный № 017388, периодичность издания — 1 раз в 2 месяца

Установочный тираж — 7 000 экз.

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 5 *Волов Н.А., Кузьменко О.С.*
Взаимосвязь нарушений ритма сердца и показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики у больных постинфарктным кардиосклерозом и митральной недостаточностью
- 10 *Зелтын'-Абрамов Е.М., Радзевич А.Э.*
Наружные разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: клинико-инструментальные предикторы
- 14 *Исакова Е.Ю., Рагозин О.Н.*
Сопряженность поздних потенциалов желудочков с нарушениями ритма у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца и сопутствующей артериальной гипертензией
- 18 *Хурс Е.М., Андреев П.В., Поддубная А.В., Евсина М.Г., Смоленская О.Г.*
Особенности вариабельности сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования ЭКГ
- 22 *Пронина Е.Н., Тарасов Н.А.*
Внезапная сердечная смерть у молодых – случайность или закономерность?
- 25 *Домарацкий В.А., Автандилов А.Г.*
Состояние сосудистой реактивности и вегетативное обеспечение физических нагрузок у курящих подростков

ORIGINAL ARTICLES

- 5 *Volov N.A., Kuz'menko O.S.*
Association between cardiac arrhythmias, intracardiac and central hemodynamics in patients with post-infarction cardiosclerosis and mitral regurgitation
- 10 *Zeltyn'-Abramov E.M., Radzevich A.E.*
External myocardial rupture in acute phase of myocardial infarction: clinical and instrumental predictors
- 14 *Isakova E.Yu., Ragozin O.N.*
Late ventricular potentials and cardiac arrhythmias in patients with cardiac connective tissue dysplasia and arterial hypertension
- 18 *Khurs E.M., Andreev P.V., Poddubnaya A.V., Evsina M.G., Smolenskaya O.G.*
Heart rate variability in patients with metabolic syndrome: 24-hour ECG monitoring data
- 22 *Pronina E.N., Tarasov N.A.*
Sudden cardiac death in young people: random or predictable?
- 25 *Domaratsky V.A., Avtandilov A.G.*
Vascular reactivity and vegetative regulation in smoking adolescents

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 29 *Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М., Мамедова Л.Э.*
ЭКГ высокого разрешения: от действительного к возможному
- 35 *Медведев И.Н., Савченко А.П.*
Коррекция тромбоцитарной активности у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением с помощью регулярных физических тренировок

STUDY METHODS

- 29 *Latfullin I.A., Kim Z.F., Teptin G.M., Mamedova L.E.*
High definition ECG: from present to future
- 35 *Medvedev I.N., Savchenko A.P.*
Platelet activity correction by regular physical training in young people with high normal blood pressure

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- 41 *Джанашия П.Х., Николенко С.А., Назаренко В.А., Осмиева Л.И., Куницкий Ю.Б., Крылова Н.С., Авдеева Е.В.*
Случай гипертрофической кардиомиопатии у пожилой женщины, осложнившийся бивентрикулярной сердечной недостаточностью и тромбоэмболией легочной артерии

CLINICAL CASE

- 41 *Dzhanashiya P.Kh., Nikolenko S.A., Nazarenko V.A., Osmieva L.I., Kunitsky Yu.B., Krylova N.S., Avdeeva E.V.*
Hypertrophic cardiomyopathy, complicated biventricular heart failure and pulmonary artery thromboembolism, in an elderly woman

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

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 45** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Поletaева Л.В., Дудченко Г.П.
Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса
- 52** Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Железных Е.А., Данилогорская Ю.А., Чекнёва И.С., Азизова О.А., Асейчев А.В., Швачко А.Г.
Сравнительная оценка влияния периндоприла, телмисартана и их комбинаций на клинико-функциональные параметры и оксидативный стресс у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа
- 59** Сыров А.В., Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.
Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST
- 67** Адашева Т.В., Задюнченко В.С., Федорова И.В., Терехова Т.М., Ли В.В.
Органопротективные эффекты нифедипина GITS у больных артериальной гипертензией
- 74** Астахова З.Т., Загалова Д.С.
Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зифеноприла в комплексной терапии ХСН на фоне ДКМП

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 45** Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P.
Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus
- 52** Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Zheleznykh E.A., Danilogorskaya Yu.A., Chekneva I.S., Azizova O.A., Aseychev A.V., Shvachko A.G.
Effects of perindopril, telmisartan, and their combinations on clinical, functional, and oxidative stress parameters in patients with chronic heart failure and Type 2 diabetes mellitus
- 59** Syrov A.V., Zyryanov S.K., Belousov Yu.B.
Pharmaco-economic comparison of enoxaparin and unfractionated heparin in acute coronary syndrome without ST segment elevation
- 67** Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Fedorova I.V., Terekhova T.M., Li V.V.
Organo-protective effects of nifedipine GITS in patients with arterial hypertension
- 74** Astakhova Z.T., Zagalova D.S.
ACE inhibitor zofenopril in complex therapy of chronic heart failure and dilated cardiomyopathy

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 78** Смирнова Е.А.
Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области

EPIDEMIOLOGY

- 71** Smirnova E.A.
Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan Region

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 84** Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В.
Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза
- 92** Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л.
Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза
- 97** Мишель Бурниер, Менно Пруйджим, Грегори Вюрцнер
Лечение эссенциальной гипертензии антагонистами кальция: место лерканидипина

LITERATURE REVIEWS

- 84** Vorobyeva E.N., Shumakher G.I., Khoreva M.A., Osipova I.V.
Endothelial dysfunction – a key factor in atherosclerosis pathogenesis
- 92** Likhoded V.G., Bondarenko V.M., Gintzburg A.L.
Exogenous and endogenous factors in atherosclerosis pathogenesis. Receptor theory of atherogenesis
- 97** Michel Burnier, Menno Pruijm, Gregoire Wuerzner
Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine

ЛЕКЦИИ

- 104** Гуревич М.А.
Роль статинов (на примере симвастатина) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

LECTURES

- 104** Gurevich M.A.
Statin role in cardiovascular disease prevention and treatment (an example of simvastatin)

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Волов Н.А., Кузьменко О.С.*

ГОУ ВПО РГМУ РЗ кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Резюме

Представлены результаты исследования взаимосвязи нарушений ритма сердца и показателей гемодинамики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в сочетании с митральной недостаточностью различной степени тяжести. Исследовано 70 мужчин (средний возраст — 62 года), из них с нарушениями ритма — 35 пациентов. Приведены данные исследования систоло — диастолической функции миокарда ЛЖ, особенностей аритмий, степени митральной регургитации. Выявлено достоверное снижение фракции выброса ЛЖ и увеличение тяжести диастолической дисфункции у пациентов с ишемической митральной недостаточностью и нарушениями ритма сердца. У этой же группы с тяжелой степенью митральной недостаточности регистрировались желудочковые экстрасистолы высоких градаций по Лауну. Полученные данные позволяют утверждать, что при нарастании степени митральной недостаточности и, как следствие, типа диастолической дисфункции, увеличивается риск развития желудочковых аритмий.

Ключевые слова: нарушения ритма, внутрисердечная гемодинамика, диастолическая функция, ишемическая митральная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз.

В настоящее время среди причин смертности и заболеваемости населения преобладает ИБС [7]. По данным ВОЗ в 2005 году 13% в структуре общей смертности составил инфаркт миокарда [5]. В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает 1 млн. 200 тыс. человек [8]. Доказано, что в результате постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ [3] развиваются осложнения: хроническая сердечная недостаточность, митральная недостаточность, нарушения ритма сердца, определяющие прогноз заболевания [7].

В проведенных исследованиях у больных, перенесших инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выявлялась у 40% больных [14], из них у 30-40% больных клиника недостаточности обусловлена нарушениями диастолической функции миокарда ЛЖ [11]. Важное значение имеет развитие в 50% случаев митральная недостаточность в результате процесса ремоделирования, влияющая на показатели внутрисердечной гемодинамики и нарушения ритма сердца [15]. Gorman J. (1997г.) установил, что инфаркт миокарда задней стенки ЛЖ с вовлечением заднемедиальных групп мышц вызывает развитие митральной недостаточности чаще, чем инфаркт передней стенки [13]. Тяжелая степень митральной регургитации приводит к повышению годовой смертности в 17% случаев [10]. В исследованиях установлено, что в результате присоединения ишемической митральной недостаточности

ухудшаются показатели систолической функции, потенцируя развитие тяжелого функционального класса сердечной недостаточности [12]. Показатели диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, достаточно изучены, в то время как исследований больных с той же патологией, но присоединением ишемической митральной недостаточности проведено не было. Большое значение имеют нарушения ритма сердца, встречающиеся в 80-90% случаев в постинфарктном периоде [9]. Имеются данные, что у больных, перенесших инфаркт миокарда и у пациентов с миксоматозной дегенерацией митрального клапана отмечаются аритмии по типу фибрилляций предсердий [2,6]. Исследований структуры нарушений ритма сердца у больных с патологией, сочетающей постинфарктное ремоделирование и ишемическую митральную недостаточность, а также изучения систоло-диастолической функции миокарда ЛЖ в настоящее время не проводилось, что представляет собой научный интерес. Исследование особенностей аритмий и систоло-диастолической функции может помочь в оптимизации методов диагностики и своевременной терапии с целью улучшения прогноза заболевания. Исходя из этого, целью нашего исследования явилась оценка взаимосвязи нарушений ритма сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики у больных постинфарктным кардиосклерозом и митральной недостаточностью.

Таблица 1

Характеристика больных в группах исследования

Показатели	I группа (постинфарктный кардиосклероз + аритмии) чел. (%)	II группа (постинфарктный кардиосклероз без нарушений ритма) чел. (%)	ВСЕГО
Количество	35	35	70
Возраст	61,7±1,4	64±2	
Рубцовые изменения миокарда:			
1. локализация:			
– передняя	22 (63%)	27 (77%)	49 (70%)
– нижняя	3 (9%)	6 (17%)	9 (13%)
– задняя	10 (28%)	2 (6%)	12 (17%)
2. перенесенный ИМ:			
– однократно	25 (71%)	27 (77%)	52 (74%)
– повторно	10 (29%)	8 (23%)	18 (26%)
Стенокардия напряжения I-III ФК:	31 (88%)	27 (77%)	58 (83%)
ХСН по NYHA (ФК):			
I	4 (11%)	10 (28%)	14 (20%)
II	23 (66%)	22 (63%)	45 (64%)
III	11 (23%)	3 (9%)	11 (16%)
IV	–	–	–

Материал и методы

Всего было исследовано 70 мужчин в возрасте от 44 до 85 лет больных постинфарктным кардиосклерозом с наличием митральной недостаточности различной степени тяжести. Диагноз постинфарктного кардиосклероза и недостаточности митрального клапана ставился на основании анамнеза, ЭКГ исследования, ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ исследования. Инфаркт миокарда в анамнезе был однократно перенесенным у 52 (74%) пациентов, был повторным — у 18 (26%). Наиболее частая локализация рубцовых изменений — передняя стенка ЛЖ — у 49(70%) пациентов. Из общего количества больных 33(47%) пациента с митральной регургитацией (МР) I степени, 27(39%) — с МР II степени, 10(14%) — с МР III степени. Стенокардия напряжения отмечалась у 58(83%) больных, признаки застойной сердечной недоста-

точности [по NYHA] выявлены у всех пациентов, из них у 14(20%) больных — I ФК, у 45(64%) — II ФК, у 11(16%) — III ФК. Из 70 пациентов было выделено 35(50%) больных с нарушениями ритма сердца, что послужило разделением всех больных на 2 группы, сопоставимые по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний (табл.1). Распределение больных было плановым с целью выделения в одной нозологической форме заболевания групп с нарушением ритма сердца и без нарушения ритма.

Первую группу составили 35(50%) больных постинфарктным кардиосклерозом и митральной недостаточностью с нарушениями ритма сердца по типу экстрасистол и тахикардий, средний возраст — 61,7 ± 1,4 лет.

Вторую группу составили 35(50%) больных постинфарктным кардиосклерозом и митральной

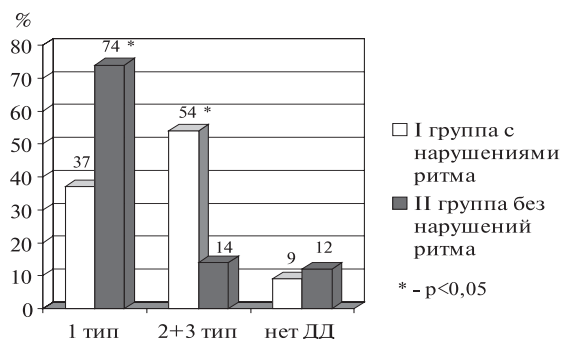


Рис. 1. Тип диастолической дисфункции (ДД) в зависимости от нарушения ритма сердца.

Примечание: ДД — диастолическая дисфункция: 1 тип — замедленная релаксация, 2 тип — псевдонормальный, 3 тип — рестриктивный.

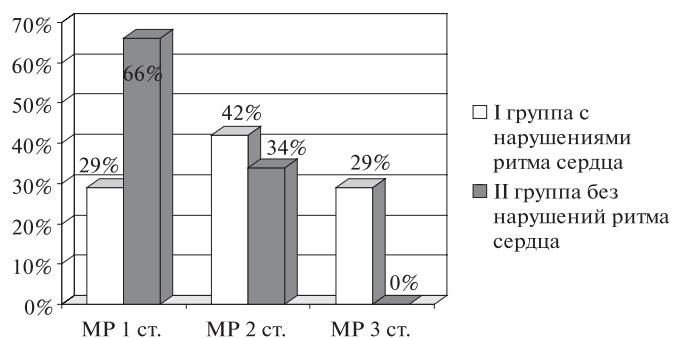


Рис. 2. Оценка степени тяжести митральной регургитации у пациентов двух групп.

Примечание: МР — митральная регургитация: 1 степени, 2 степени, 3 степени.

Таблица 2

Характеристика показателей диастолической функции у пациентов в двух группах

Показатели / Группа	I группа (постинфарктный кардиосклероз с нарушениями ритма) n=35	II группа (постинфарктный кардиосклероз без нарушений ритма) n=35
Е/А	1,84±0,2	1,16±0,09
IVRT, мс.	70,03±3,8	103,9±4,5
DT, мс.	168,2±7,0	239,9±9,9

Примечание: Е/А — отношение макс. скоростей раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT-время замедления раннего диастолического наполнения.

недостаточностью без нарушений ритма сердца, средний возраст 64 ± 2 лет.

Критерии исключения: сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, артериальная гипертензия III стадии (толщина МЖП более 14мм), электролитные нарушения, хроническая сердечная недостаточность IV ФК по NYHA, искусственный водитель ритма сердца, постоянная форма мерцательной аритмии, АВ-блокада II-III ст., протезированные клапаны.

Методы обследования включали: оценку клинического состояния пациентов по показателям частоты ангиальных болей, тяжести застойной сердечной недостаточности; эхокардиографическое и доплер-эхокардиографическое исследования с использованием аппарата General Electric pro series "Logiq 400" и измерением показателей систолической и диастолической функций; холтеровское мониторирование ЭКГ на приборе фирмы Shiller (Switzerland) с целью оценки вида и количества нарушений ритма сердца и их временной интервал, наличие депрессий сегмента ST.

Результаты и обсуждение

Анализ данных в группах позволил установить, что по сравнению с больными II группы, перенесших инфаркт миокарда, и с митральной недостаточностью без нарушений ритма сердца, больные I группы с ишемической митральной недостаточностью (в результате постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ) и наличием аритмий отличались значительно более тяжелым течением ИБС. Существенно чаще в I группе больных с нарушениями ритма сердца, в сравнении со II группой, в клиническом течении данной патологии выявлялись ангиальные боли — у 31(88%) пациента (во II группе — у 27(77%) пациента), тяжелая степень застойной сердечной недостаточности — у 11(23%) пациентов, что в 3,7 раза превышает показатель второй группы. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты развития повторных инфарктов миокарда по сравнению с пациентами II группы (29% и 23% соответственно). Частота перенесенных заболеваний органов дыхания, по анамнестическим данным, составила в I группе больных с нарушениями ритма сердца 74%, из них были

отмечены хронический бронхит и пневмония. Во II группе больных постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью митрального клапана без аритмии этот процент был достоверно ниже и составил 46%.

По ЭКГ данным % регистрации рубцовых изменений по задней стенке миокарда ЛЖ в I группе больных существенно отличался от пациентов II группы (28% и 6% соответственно).

По полученным результатам, у пациентов I группы отмечается достоверное увеличение конечно-систолического (КСО) до $82,4 \pm 6,1$ (мл) и конечно-диастолического (КДО) до $154,7 \pm 7$ (мл) объемов в сравнении с пациентами второй группы, где КДО и КСО не отличались от нормы (КДО= $129,1 \pm 3,2$ мл; КСО= $59,1 \pm 1,9$ мл). Выявлено статистически значимое снижение фракции

Таблица 3

Степень митральной недостаточности и желудочковые экстрасистолы

Степень митральной регургитации	Желудочковая экстрасистолия (n = 19; 54%)	
	низких градаций n = 4 (21%)	высоких градаций n = 15 (79%)
1 степень	2 бол.(50%)	1 бол.(6%)
2 + 3 степени	2 бол.(50%)	14 бол.(94%) *

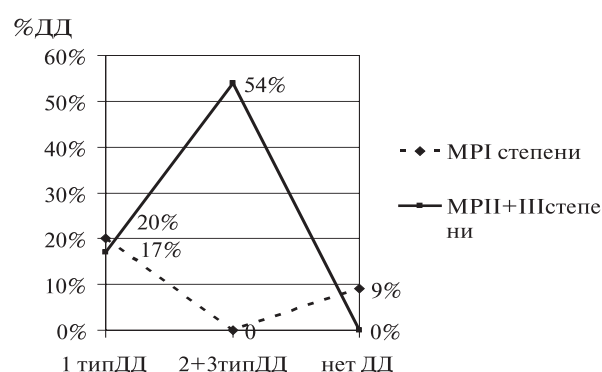


Рис. 3. Взаимосвязь степеней митральной регургитации (МР) и типа диастолической дисфункции (ДД) у пациентов I группы.

Примечание: ДД- диастолическая дисфункция: 1 тип — замедленной релаксации, 2 тип — псевдонормальный, 3 тип — рестриктивный; МР — митральная регургитация: I степень — начальная дисфункция митрального клапана, II и III степень — тяжелая дисфункция.

Таблица 4
Тип диастолической дисфункции и желудочковые экстрасистолы

Тип диастолической дисфункции	Желудочковая экстрасистолия по Лауну-Вольфу (n=19).	
	низких градаций n = 4	высоких градаций n = 15
1 тип	4 бол.(100%)	4 бол.(26%)
2 + 3 типы	-	11 бол.(74%) *

Примечание: * – $p < 0,05$.

выброса в I группе пациентов по сравнению с пациентами без нарушений ритма сердца ($48 \pm 1,8\%$ и $53,8 \pm 0,8\%$ соответственно). В 2002 году Белов Ю.В. установил, что увеличение КДО ЛЖ до $182 \pm 3,28$ мл является компенсаторным – это позволяет поддерживать удовлетворительными ФВ и ударный объем за счет механизма Франка-Старлинга [4]. В проведенном исследовании у больных с ишемической митральной недостаточностью увеличение КДО сопровождается уменьшением фракции выброса, что носит дезадаптивный характер и способствует развитию аномальной ригидности миокарда, снижению коронарного резерва, нарастанию симптомов сердечной недостаточности [1]. В 1997 году Doughty установил, что у 30-40% больных ХСН клиника обусловлена нарушениями не систолической, а диастолической функции ЛЖ [11]. По нашим данным, у больных I группы с нарушениями ритма сердца в 54% случаев зарегистрированы 2 и 3 типы диастолической дисфункции (ДД), в то время как у больных второй группы эти типы дисфункции составили 14% ($p < 0,05$) (рис.1). Однако необходимо отметить, что у больных II группы без нарушений ритма сердца при неизмененных показателях сократительной функции ЛЖ выявляются начальные изменения диастолической функции, сопровождающиеся клиникой ХСН II функционального класса.

В I группе больных отмечалось достоверное увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) до $1,84 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) и уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) до $70,03 \pm 3,8$ и $168,2 \pm 7,0$ соответственно ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами второй группы (табл.2).

При оценке степени тяжести митральной регургитации [MP] у пациентов I группы регистрировалась в 71% случаев тяжелая степень (2 и 3), в то время как во II группе преимущественно встречалась MP I степени (66%) (рис 2).

Увеличение тяжести митральной регургитации у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с нарушениями ритма сердца, можно объяснить тем, что инфаркт задней стенки миокарда ЛЖ с вовлечением заднемедиальных групп мышц приводит к развитию ишемической митральной недостаточности чаще, чем иная локализация зоны инфаркта [13]. В нашей работе установлена прямая пропорциональная зависимость между степенью митральной регургитации и типом диастолической дисфункции (ДД). Из 71% пациентов I группы с митральной недостаточностью 2 и 3 степени в 54 % случаев выявляются тяжелые типы диастолической дисфункции (рис.3).

Отмечено, что в группе с нарушениями ритма сердца (n=35) у 19 пациентов преимущественно регистрировалась желудочковая экстрасистолия, большую часть которых составили экстрасистолы высоких градаций – у 15 лиц, у 10 – пароксизмальная форма мерцательной аритмии, у 4 – наджелудочковая экстрасистолия, у 2 – синусовая аритмия. Выявлена взаимосвязь степени тяжести митральной недостаточности, типа диастолической дисфункции и риска развития желудочковых экстрасистол высоких градаций у больных с ишемической митральной недостаточностью (табл.3,4).

Таким образом, чем более выражена митральная недостаточность и, как следствие, тип диастолической дисфункции, тем выше риск развития желудочковых аритмий по типу экстрасистол высоких градаций у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что при сочетании ишемической митральной недостаточности, в результате перенесенного инфаркта миокарда задней стенки ЛЖ и нарушений ритма сердца, отмечается снижение фракции выброса и увеличение объемов ЛЖ в систолу и диастолу; выявлена прямая пропорциональная связь между степенью митральной недостаточности и тяжестью диастолической дисфункции. Впервые отмечено, что у больных с тяжелой степенью ишемической митральной недостаточности и диастолической дисфункцией имеется риск развития желудочковых экстрасистол высоких градаций. В группе без нарушений ритма сердца регистрируются начальные изменения диастолической функции при сохранной систолической. Таким образом, пациенты с ишемической митральной недостаточностью и нарушениями ритма сердца отличаются частыми ангинозными приступами и тяжелой степенью сердечной недостаточности, имеют риск развития повторных инфарктов миокарда и риск внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии — Москва, 2006.
2. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции // Русский медицинский журнал. 2000. №17. С. 68-93.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Клинические рекомендации // Кардиология — Москва 2007г.
4. Белов Ю.В., Варакин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка. От концепции к хирургическому лечению. М., монография. 2002.
5. Бокерия Л.А., Работников В.С., Коваленко О.А. и др. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006, 136 с., илл.
6. Лунева Е.Б., Никитин Н.П., Татарский Б.А., и др. Анатомические и функциональные особенности левого предсердия у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ИБС // Вестник аритмологии 2007; №46:25-29.
7. Люсов В.А. Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра). Актовая речь — М., 1999.
8. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология 2007; т.47. №1:4-7.
9. Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. Кардиология. III том — Москва, 2007.
10. Чиквашвили Д.И., Илясов А.А., Нисти Н. и др. Прогностическое значение показателей сократительной функции левого желудочка при проспективном одногодичном наблюдении за больными, перенесшими передний инфаркт миокарда. // Кардиология. 1994. т.34. №1,2. С.7-10.
11. Doughty R.N., Rodgers A., et al. Effect of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure // Eur. Heart J. 1997; 18: 560-565.
12. Feinberg M., Schwammenthal E., Shlizerman L. et al. Significance of Mild Mitral Regurgitation by Color Doppler Echocardiography in Acute Myocardial Infarction // Am. J. Cardiology. — 2000. — Vol. 86. — P. 903-907.
13. Gorman J., Gorman R., Jackson B. et al. Distortions of mitral valve in acute ischemic mitral regurgitation // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 64. № 4. — P. 1026-1031.
14. Kobel L., Torp P., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. // N. Engl. J. Med. 1995. V.333 P. 167-176.
15. Llaneras M., Nance M., Streicher J. et al. Pathogenesis of ischemic mitral insufficiency // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 105. — P. 439-443.

Abstract

The study investigated the association between cardiac arrhythmias and hemodynamic parameters in patients with myocardial infarction and mitral regurgitation of varying severity. In total, 70 men (mean age 62 years) were examined, including 35 individuals with cardiac arrhythmias.

Left ventricular (LV) systolic and diastolic myocardial function, arrhythmia characteristics, and mitral regurgitation severity were assessed. A significant decrease in LV ejection fraction and more advanced diastolic dysfunction was observed in patients with ischemic mitral regurgitation and cardiac arrhythmias. In this group, patients with severe mitral regurgitation demonstrated ventricular extrasystoles of high Lown classes. Therefore, mitral regurgitation progression and subsequent diastolic dysfunction could be associated with higher risk of ventricular arrhythmias.

Key words: Cardiac arrhythmias, intracardiac hemodynamics, diastolic function, ischemic mitral regurgitation, post-infarction cardiosclerosis.

Поступила 16/10-2009

НАРУЖНЫЕ РАЗРЫВЫ СЕРДЦА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: КЛИНИКО—ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ

Зелтынь-Абрамов Е.М. *, Радзевич А.Э.

ГОУ ВПО МГМСУ, кафедра терапии №1 факультета последипломного образования, Москва

Резюме

При ретроспективном анализе 263 историй болезней пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (из которых 61 случай закончился наружным разрывом сердца), методом однофакторного анализа клиничко-инструментальных данных были выделены предикторы угрожающего разрыва сердца; методом многофакторного анализа выявлены независимые предикторы возникновения разрыва миокарда в исходе ОИМ.

Разрыв миокарда чаще развивается при первичном ОИМ у больных женского пола пожилого возраста. Предразрывный период характеризуется затяжным ангинозным приступом и стойкой синусовой тахикардией. Для ОИМ, осложненного разрывом сердца, характерны “ранний” патологический зубец Q (в отсутствие тромболитической терапии), подъем сегмента ST > 5 мм в двух и более смежных отведениях, увеличение продолжительности QTc-интервала, выраженный гиперкинез интактного миокарда левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40%, аневризматическая деформация полости ЛЖ, вовлечение верхушечных сегментов ЛЖ в зону нарушения локальной сократимости, время замедления (ВЗ) раннего диастолического наполнения < 150 ms. Независимыми предикторами возникновения разрыва сердечной мышцы можно считать гиперкинез интактного миокарда в сочетании с ФВ ЛЖ < 40%, вовлечение верхушечных сегментов ЛЖ, элевацию сегмента ST > 5 мм, увеличение продолжительности QTc-интервала, “ранний” патологический зубец Q, первичный ИМ, а также затяжной ангинозный приступ в дебюте заболевания.

Ключевые слова: острый трансмуральный инфаркт миокарда, предикторы разрыва сердца, электрокардиография, эхокардиография.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из основных причин смертности пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, что во многом определяет сохраняющуюся на достаточно высоком уровне летальность от сердечно-сосудистых заболеваний. Госпитальная смертность от разрыва сердца в исходе ОИМ занимает третье место после нарушений сердечного ритма и недостаточности кровообращения, являясь причиной летального исхода, по данным разных авторов, от 15-17% до 20-30% случаев [2, 6, 7, 9]. В связи с этим выделение группы пациентов высокого риска развития разрыва сердца позволит оптимизировать тактику ведения и профилактики этого грозного осложнения.

Цель исследования — на основе современных статистических методов выявить независимые предикторы угрожающего разрыва сердца путем оценки доступных в рутинной практике клинических и инструментальных данных. Решение поставленной задачи позволит оптимизировать терапию, оказать своевременную экстренную хирургическую помощь, что в совокупности может привести к снижению летальности данного контингента больных.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 263 больных, поступивших в отделение кардиореанимации ГКБ № 52 г. Москвы с трансмуральным ОИМ. Диагноз был поставлен в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2002 г). Истории болез-

ни были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия в исходе ОИМ наружного разрыва миокарда в течение первых 48 часов после дебюта заболевания. Первую группу составили истории болезни 61 пациента, умершего в результате разрыва миокарда, подтвержденного на аутопсии. Во вторую группу включены 202 истории болезни пациентов с ОИМ без разрыва.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ “Statistica v. 6.1” (StatSoft, США) в соответствии с рекомендациями [5]. Вычислены абсолютные и относительные частоты клиничко-anamнестических, ЭКГ и ЭхоКГ признаков в обеих группах. Сравнение частот встречаемости признаков в группах проводили с использованием точного критерия Фишера (ТКФ), рассчитывали отношения шансов и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в случае нормальных распределений). Сравнение групп по количественным признакам проводили методом Манна-Уитни (U). Многомерный анализ проводился с использованием логистической регрессии. Результаты проверки гипотез признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ клиничко-anamнестических данных обеих групп показал, что средний воз-

раст пациентов с разрывом миокарда составил $78,2 \pm 7,3$ лет против $71,1 \pm 7,0$ лет больных без разрыва ($p < 0,001$, U).

В группе с разрывом миокарда лица старше 75 лет встречались с относительной частотой 70,5%, тогда как в группе без разрыва больные данной возрастной категории составили 45,0% ($p < 0,001$, ТКФ).

Вероятность возникновения разрыва миокарда у больных старше 75 лет равнялась 0,32, а для лиц моложе 75 лет — 0,14. Отношение шансов возникновения разрыва у больных старше 75 лет по отношению к больным моложе 75 лет равно 2,9 [1,5; 5,7].

Относительная частота встречаемости лиц женского пола в группе с разрывом и в группе сравнения составила 91,8% и 51,5% ($p < 0,001$), ОШ — 10,6 [3,9; 31,3].

Разрывы сердца чаще возникали у больных с первичным ОИМ (в 1 группе первичных ИМ было 52, в группе 2 — 118) — 76,9% в группе 1 против 49,2% в группе 2 ($p < 0,001$). Шансы возникновения разрыва миокарда в исходе первичного ОИМ больше в 4,1 раза [1,8; 9,5] шансов этого состояния при повторном ОИМ.

Были выделены клинические особенности течения предразрывного периода у больных ОИМ. При динамическом наблюдении учитывались: продолжительность и тяжесть ангинозного приступа, частота сердечных сокращений (ЧСС), нарушения ритма и проводимости сердца. Затяжным ангинозным приступом считали болевой синдром продолжительностью более 90 минут, требующий применения наркотических анальгетиков не менее двух раз в указанный период времени.

Частота встречаемости подобного ангинозного приступа статистически значимо была выше у больных с исходом в разрыв миокарда (73,8% против 18,8%, $p < 0,001$), а шансы возникновения разрыва при таком приступе в 12,1 раза превосходили шансы развития разрыва в отсутствие затяжного ангинозного приступа (ДИ [5,9; 25,2]).

В группе с разрывом в 62,3% случаев наблюдалась стойкая синусовая тахикардия > 90 уд. в мин., не поддающаяся медикаментозной коррекции, против 37,1% случаев в группе сравнения ($p < 0,001$, ТКФ). Отношение шансов тахикардии в группах с разрывом и без разрыва сердца составило 2,8 с 95% ДИ [1,5; 5,3].

Анализ данных ЭКГ показал, что подъем сегмента ST более 5 мм в двух и более смежных отведениях в группе больных с разрывом миокарда встречается статистически значимо чаще, чем в группе без разрыва — в 57,4% случаев против 25,2% ($p < 0,001$). Шансы возникновения разрыва при выявлении элевации сегмента ST более 4 мм в 4,0 [2,1; 7,6] раза выше.

Разрыв сердца был статистически значимо ассоциирован с передней локализацией ОИМ. Частота

встречаемости передней локализации ОИМ в группах с разрывом и без составила 57,4% и 40,0%, соответственно ($p = 0,019$). Отношение шансов возникновения разрыва миокарда при переднем ОИМ в 2,0 раз выше, чем при другой локализации (95% ДИ [1,1; 3,7]).

Статистически значимо чаще (в 86,9% случаев против 9,4%) у больных с разрывом миокарда на ЭКГ регистрировался патологический Q-зубец в первые часы развития ОИМ (при условии отсутствия ТЛТ) ($p < 0,001$). Величина ОШ — 63,8 [24,7; 171,6] — возникновения разрыва у данной группы больных позволяет отнести формирование патологического Q-зубца в первые часы развития ОИМ к важнейшему предиктору разрыва.

Для группы с разрывом характерно увеличение продолжительности интервала QTc, которое наблюдается в 91,8% случаев, в группе без разрыва данный феномен довольно редок — 16,8% ($p < 0,001$). ОШ составляет 39,5 [15,6; 104,4].

Таким образом, при проведении однофакторного регрессионного анализа вышеописанные ЭКГ-признаки явились прогностически значимыми.

Прослежена связь остро возникших нарушений внутрижелудочковой проводимости с частотой разрыва миокарда. К данным нарушениям проводимости были отнесены остро возникшие блокады правой ножки пучка Гиса, блокады левой ножки пучка Гиса и ее ветвей. Наличие признаков нарушения внутрижелудочковой проводимости (36,1% в группе 1, 27,7% в группе 2) не увеличивало шанс развития разрыва (ОШ=1,5 [0,8; 2,8], $p = 0,263$).

Проведен сравнительный анализ результатов ЭхоКГ исследований, проведенных в 1 группе в предразрывный период и у больных 2 группы в те же сроки. Учитывался ряд качественных характеристик и количественных показателей, а именно: наличие гиперкинеза интактного миокарда в сочетании с ФВ ЛЖ $< 40\%$, аневризматическая деформация полости ЛЖ, показатель ИЛС > 2 , факт вовлечения верхушечных сегментов ЛЖ в зону нарушенной локальной сократимости, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), наличие диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ II типа [3, 12].

Частота встречаемости гиперкинеза интактного миокарда при ФВ ЛЖ $< 40\%$, была достоверно выше в группе больных с разрывом сердечной мышцы и составила 62,3% против 21,3% ($p < 0,001$). Отношение шансов возникновения разрыва миокарда при гиперкинезе интактного миокарда равно 6,1 при 95% ДИ в диапазоне от 3,2 до 11,9, что позволило считать данный признак предиктором разрыва сердца.

Относительная частота встречаемости аневризматической деформации полости ЛЖ в течение первых 48 часов ОИМ была выше в группе с разрывом миокарда (8,2% против 2,0%, $p = 0,034$, ТКФ).

Таблица

Предикторы разрыва миокарда по результатам логит-регрессионного моделирования

	Независимые признаки	ОШ	Регрессионный коэффициент	p	95% ДИ
1	Женский пол	3,6	1,2809	<0,05	1,35; 9,60
2	Первичный ИМ	2,2	0,7885	<0,05	1,03; 4,72
3	Затяжной ангинозный приступ	4,2	1,4351	<0,05	2,20; 8,10
4	Элевация сегмента ST>5 мм в 2-х и более смежных отведениях ЭКГ	2,3	0,8329	<0,05	1,23; 4,27
5	Формирование Q в первые часы ИМ	22,1	3,0956	<0,05	9,22; 53,65
6	Увеличение длительности QTc-интервала	13,7	2,6174	<0,05	5,76; 32,86
7	Гиперкинез интактного миокарда с ФВ<40%	2,1	0,7419	<0,05	1,13; 3,90
8	Вовлечение верхушечных сегментов ЛЖ	52,2	3,9551	<0,05	7,10; 389,07

Таким образом, шансы разрыва при наличии аневризматической деформации – в 4.4 раза выше (95% ДИ [1,0; 20,4]).

ИЛС является количественной характеристикой степени нарушения локальной сократимости. Значение ИЛС > 2 несколько чаще встречалось в группе больных с разрывом миокарда, однако эти различия были статистически незначимыми ($p=0,051$). 95% ДИ для ОШ включал единицу (1,7 [0,9; 3,3]), что не позволяет считать данный признак предиктором разрыва сердечной мышцы.

Подтверждаемое с помощью ЭхоКГ в режиме реального времени вовлечение верхушечных сегментов ЛЖ в зону нарушения локальной сократимости при любой локализации ИМ можно считать предиктором разрыва сердечной мышцы, т. к. при частотах 98,4% в группе 1 и 28,7% в группе 2 ОШ составляет 149,0 [21,5; 2991,8] ($p<0,001$).

При отборе прогностически наиболее значимой в отношении разрыва сердечной мышцы характеристики ДД миокарда ЛЖ нами учитывалось принятое в настоящее время мнение, что ВЗ раннего диастолического наполнения ЛЖ является наиболее чувствительным маркером степени тяжести ДД ЛЖ [8,14]. Шансы возникновения разрыва сердца у больных с показателем ВЗ<150ms в 3,9 раз выше (95% ДИ [1,8; 8,6]), что позволяет считать показатель ВЗ<150ms предиктором разрыва сердца.

Также оценивались параметры, характеризующие гипертрофию миокарда ЛЖ: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Для больных ОИМ с исходом в разрыв была характерна небольшая ММЛЖ ($236,2 \pm 8,6$ г в среднем по группе), среднее значение ИММЛЖ составило $110,7 \pm 8,9$ г/м². Несмотря на это, относительная частота встречаемости небольшой ММЛЖ в группе с разрывом статистически значимо не отличалась от частоты встречаемости данного показателя в группе без разрыва и составила 36,1% и 29,7%, соответственно ($p=0,349$).

С целью построения многомерной модели зависимости вероятности возникновения разрыва сер-

дечной мышцы в исходе ОИМ от значений выделенных с помощью одномерного анализа признаков нами была построена логит-регрессионная модель. В таблице приведено описание параметров построенной многомерной модели.

Обсуждение

В результате построения логит-регрессионной модели нами была выделена совокупность независимых предикторов разрыва сердца в исходе ОИМ. Женский пол явился достоверным предиктором разрыва сердца, что соответствует литературным данным [2, 3]. Выявление первичного (первого в жизни пациента) ОИМ в качестве независимого предиктора разрыва сердца, представляется вполне обоснованным. Многочисленные морфологические исследования указывают, что причиной высокой частоты разрывов сердца при данном виде ОИМ, является отсутствие сформированного коллатерального кровоснабжения миокарда. Этот феномен способствует выраженной инфарктой экспансии в отсутствие компенсаторных механизмов [1, 2, 11]. Клиническим выражением этой ситуации является затяжной ангинозный приступ, который также выделен как независимый предиктор разрыва сердца. Закономерным, на наш взгляд, является определение значимости элевации сегмента ST более 5 мм как независимого предиктора разрыва сердца. Подъем сегмента ST отражает разность потенциалов, возникающую между поврежденным и интактным миокардом в процессе реполяризации. Поэтому степень элевации сегмента ST прямо пропорциональна выраженности токов повреждения, что коррелирует с объемом вовлеченного в патологический процесс миокарда [4]. Продолжением этого является формирование раннего Q-зубца на ЭКГ. Необходимо отметить, что значимость данного признака нельзя переоценивать у пациентов, получавших системный тромболизис. На фоне тромболитической терапии появление раннего Q-зубца в большей степени отражает состоявшуюся реперфузию миокарда [8, 10]. Удлинение QTc-интервала является хорошо изученным и доказанным независимым предиктором внезапной смерти.

Морфологически доказано, что разрыв сердца чаще всего происходит на границе между инфарктированным и интактным миокардом [1, 2]. Остро развившаяся систолическая дисфункция ЛЖ, проявляющаяся снижением ФВ до 40% и ниже, закономерно приводит к развитию компенсаторного гиперкинеза интактного миокарда, что, в свою очередь, вызывает увеличение механического напряжения в пограничной зоне [9, 12]. Особый практический интерес представляет тот факт, что предиктором разрыва сердца является именно сочетание гиперкинеза интактного миокарда с ФВ ЛЖ < 40%.

Вовлечение верхушки сердца в зону ИМ всегда свидетельствует об обширности поражения,

независимо от типа коронарного кровоснабжения [1, 2]. Поэтому вовлечение верхушечных сегментов ЛЖ, являясь высокосignальным независимым предиктором разрыва сердца, должно вызывать повышенную настороженность в плане развития этого осложнения, независимо от локализации ИМ.

Таким образом, нами выявлена совокупность независимых предикторов разрыва сердца из числа стандартных клинических и инструментальных данных, что позволяет использовать результаты исследования в практической работе отделений кардиореанимации.

Литература

1. И. Е. Галанкина Геморрагический инфаркт миокарда: Дисс... докт.мед.наук. НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. — 1990. — 220 с.
2. Б. И. Гороховский Аневризмы и разрывы сердца. М., МИА, 2001. — 1075 с.
3. Зелтынь-Е. М. Абрамов, А. Э. Радзевич и др. Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2008 — № 2. — С.76—82.
4. В. Н. Орлов Руководство по электрокардиографии. М., Медицина, 1984, 526 с.
5. О. Ю. Реброва Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ "Statistica". Москва, МедиаСфера, 2002, 312 с.
6. Г. И. Сторожаков Разрывы миокарда // Сердце. 2007 № 4(36) — С.224—225.
7. H. Bueno, M. Martinez-Selles et al. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction // Eur Heart J 2005 V.26 1705—1711.
8. De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, et al. GISSI-2: mortality plus extensive left-ventricular damage as "end-point" // Lancet 1990 V.335 289—289.
9. Hutchins K.D., Skurnick J., Lavenhar M et al Cardiac rupture in acute myocardial infarction: a reassessment. // Am J Forensic Med Pathol. 2002 23(1). 78—82.
10. Keely E.C., de Lemos J.A. Free wall rupture in the elderly: deleterious effect of fibrinolytic therapy on the ageing heart. // Eur Heart J 2005 V.26 1693—1694.
11. F Lateef, N Nimbkar Ventricular free wall rupture after myocardial infarction. // HK J of Emergency Med 2003 V.4 238—246.
12. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Diastolic dysfunction was predictive of all cause mortality // Evidence-Based Medicine 2003; 8: 157.

Abstract

The retrospective univariable and multivariable analyses of 263 medical histories of patients with acute myocardial infarction, AMI (61 cases of external myocardial rupture), identified predictors of myocardial rupture during AMI. Myocardial rupture was more common in primary AMI, among female patients and elderly individuals. Pre-rupture period was characterised by prolonged anginal attack and persistent sinus tachycardia.

AMI, complicated by myocardial rupture, was characterized by "early" pathological Q wave (in the absence of thrombolytic therapy); ST segment elevation >5 mm in two or more adjacent leads; prolonged QTc interval; substantial hypokinesis of intact left ventricular (LV) myocardium, combined with LV ejection fraction (EF) <40%; aneurysm deformation of LV chamber; local dyskinesia with involvement of apical LV segments; deceleration time (DT) for early diastolic filling <150 ms. Independent predictors of myocardial rupture included hypokinesis of intact LV myocardium combined with LV EF <40%; involvement of apical LV segments; ST segment elevation >5 mm; prolonged QTc interval; "early" pathological Q wave; primary AMI; and prolonged anginal attack at early AMI stages.

Key words: Acute transmural myocardial infarction, myocardial rupture predictors, electrocardiography, echocardiography.

Поступила 22/10-2009

СОПРЯЖЕННОСТЬ ПОЗДНИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ЖЕЛУДОЧКОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Исакова Е.Ю.^{1*}, Рагозин О. Н.²

Ханты-Мансийский государственный медицинский институт¹; Окружная клиническая больница², Ханты-Мансийск

Резюме

С целью изучения связи поздних потенциалов желудочков и нарушений ритма сердца обследованы 35 пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца, 34 пациента с соединительнотканной дисплазией сердца и сопутствующей артериальной гипертензией и 39 условно здоровых пациентов. Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография и электрокардиограммы высокого разрешения в соответствии с рекомендациями, опубликованными в 1991 г. Европейским кардиологическим обществом. Оценивали продолжительность фильтрованного комплекса QRS, продолжительность низкоамплитудных сигналов на уровне 40 мкВ в конце комплекса QRS, среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс фильтрованного сигнала QRS.

Использование электрокардиографии высокого разрешения и холтеровского мониторирования ЭКГ улучшает прогнозирование опасных желудочковых аритмий у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца.

Ключевые слова: соединительнотканная дисплазия сердца, артериальная гипертензия, электрокардиография высокого разрешения, холтеровское мониторирование ЭКГ.

Наследственная дисплазия соединительной ткани является морфологической основой многих структурных изменений органов и систем, которые определяют диспластико-зависимые нарушения функции и их осложнения. Наиболее частыми проявлениями генетически детерминированного несовершенства развития соединительной ткани является соединительнотканная дисплазия сердца с нарушением сердечного ритма и проводимости [10]. Исследования показали, что присутствие недлительной желудочковой тахикардии является фактором, ассоциирующимся с существенным риском внезапной сердечной смерти [12].

При суточной регистрации ЭКГ приступы желудочковой тахикардии (ЖТ) зарегистрированы у 1 из 12 больных с пролапсом митрального клапана (8,3 %). Более детальный анализ показывает, что частота эпизодов ЖТ зависит от выраженности митральной регургитации [5].

Клиническое значение редких желудочковых экстрасистол при холтеровском мониторировании (ХМ) у лиц без проявлений органического поражения сердца такое же, как и суправентрикулярной экстрасистолы. Однако оно значительно возрастает при наличии ряда заболеваний и состояний, сопряженных с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, когда даже единичные экстрасистолы могут быть значимым фактором риска развития опасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [6]. В литературе практически отсутствуют данные о связи поздних потенциалов желудочков (ППЖ), полученных при анализе электрокардиографии высокого разрешения с нарушениями ритма, выявленных при холтеровском монитори-

ровании ЭКГ у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца. Высокая частота ППЖ у лиц с дополнительными хордами левого желудочка (ДХЛЖ) подтверждает взаимосвязь последних с желудочковыми нарушениями ритма сердца, маркером которых являются ППЖ [3].

Цель исследования — выявить связь поздних потенциалов желудочков с нарушениями ритма, обнаруженных при холтеровском мониторировании ЭКГ у условно здоровых лиц, у пациентов с соединительнотканной дисплазией (СТД) сердца, с СТД сердца и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы

В исследование были включены 108 лиц, в том числе 39 условно здоровых (14 мужчин и 25 женщин); средний возраст исследуемых — $31 \pm 1,8$ г. Среди пациентов — 35 с СТД сердца (15 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $32 \pm 1,6$ г.), 34 — с СТД сердца и сопутствующей артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии (β -адреноблокаторы: конкор и беталок-зок, блокаторы медленных кальциевых каналов: амлодипин и нифедипин) (15 мужчин и 19 женщин); средний возраст обследуемых — $31 \pm 1,8$ г. Применяемые методы: электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР), проводимая на электрокардиографе Cardiovit CS-100 ЭКГ — модуле швейцарской фирмы Shiller, эхокардиография — на ультразвуковом аппарате Acuson/Sequoia (General Electric, США), холтеровское мониторирование ЭКГ — на 3-х канальном холтеровском анализаторе Medilog AR4 американской фирмы Oxford.

Таблица 1

Частота и характер нарушений ритма сердца по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с СТД сердца, СТД сердца и сопутствующей АГ

Нарушения ритма сердца	Группы пациентов					
	Условно здоровые (n=39)		СТД сердца (n=35)		СТД сердца и сопутствующая АГ (n=34)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ЖЭС (общее число)	1	2,5	35	100	32	94,1
ЖЭВГ	-	-	28	80,0	5	14,7
НПЖТ	-	-	22	62,9	3	8,8
ЖЭВГ+НПЖТ	-	-	20	57,1	2	5,8
С/В ЭС	3	7,7	27	77,1	21	61,8
СВТ	-	-	9	25,7	2	5,9

Группу с СТД сердца составили пациенты со следующими эхокардиографическими (ЭхоКГ) признаками: пролапс митрального клапана (ПМК) I степени без нарушения гемодинамики — 15 (42,3%), ПМК I степени без нарушения гемодинамики и ложная хорда левого желудочка (ЛХ ЛЖ) — 6 (17,1%), ПМК I степени с регургитацией I степени — 5 (14,3%), ПМК I степени с регургитацией I степени и ЛХ ЛЖ — 4 (11,4%), ПМК I степени с регургитацией I степени и пролапсом трикуспидального клапана I степени с регургитацией II степени — 2 (5,7%), ПМК II степени без нарушения гемодинамики — 3 (8,6%).

Группу с СТД сердца и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) на фоне антигипертензивной терапии (антагонистов кальция и β -адреноблокаторов) составили пациенты со следующими ЭхоКГ признаками: ПМК I степени без нарушения гемодинамики — 12 пациентов (35,3%), ПМК I степени без нарушения гемодинамики и ЛХ ЛЖ — 8 (23,5%), ПМК I степени с регургитацией I степени — 7 (20,6%), ПМК I степени с регургитацией I степени и ЛХ ЛЖ — 4 (11,8%), ПМК II степени с регургитацией I степени — 3 (8,8%).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов программ SPSS 16.0. Достоверность различий определялась при помощи критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде средних значений и стандарт-

ных отклонений ($M \pm \sigma$). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При обследовании пациентов на ЭКГ ВР у условно здоровых пациентов поздние потенциалы желудочков (ППЖ) выявлены в 2,6 % случаев. Несколько более частое выявление ППЖ у здоровых лиц с наличием синдрома ранней реполяризации желудочков, может объясняться нарушениями внутрижелудочкового проведения, проявляющимися изменениями терминальной части QRS-комплекса (зубуренностью на нисходящем сегменте зубца R и подъемом сегмента ST) [6]. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ среди нарушений ритма наиболее часто встречаются единичные желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы (табл. 1).

По данным ЭКГ ВР ППЖ у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца (СТД сердца) выявлены в 62,9 % случаев, а у пациентов с СТД сердца и сопутствующей АГ на фоне антигипертензивной терапии — в 17,6 %. Появление ППЖ у больных гипертонической болезнью обусловлено увеличением времени деполяризации гипертрофированного миокарда, наличием очагов фиброза и местных внутрижелудочковых блокад [7].

В результате проведенного холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов с СТД сердца чаще встречаются желудочковая и суправентрикулярная

Таблица 2

ППЖ и нарушения ритма сердца у пациентов с СТД сердца, СТД сердца и сопутствующей АГ

Нарушения ритма сердца	Наличие ППЖ (n=28)				Отсутствие ППЖ (n=41)			
	СТД		СТД+АГ		СТД		СТД+АГ	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ЖЭС (общее число)	24	71,4	4	35,7	11	26,8	28	68,3
ЖЭВГ	21	75,0	4	14,3	7	17,1	1	2,4
НПЖТ	17	60,7	3	10,7	5	12,2	-	-
ЖЭВГ+НПЖТ	15	53,6	2	7,1	5	12,2	-	-
С/В ЭС	11	39,3	5	17,9	16	39,0	6	14,6
СВТ	3	10,7	1	3,6	6	14,6	1	2,4

Таблица 3

Частота нарушений ритма у пациентов с СТД сердца при наличии и отсутствии ППЖ

Нарушения ритма сердца	Наличие ППЖ (n=28)	Отсутствие ППЖ (n=41)
	Число нарушений ритма за сутки ($M \pm \sigma$)	
ЖЭС (общее число)	275,68±57,14***	103,31±13,77
ЖЭВГ	43,28±8,77***	13,50±3,34
НПЖТ	4,45±0,99**	5,60±1,52
ЖЭВГ+НПЖТ	3,24±0,56**	4,00±1,00
С/В ЭС	226,69±13,98***	27,77±10,11
СВТ	40,75±5,12*	3,86±2,79

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

экстрасистолия, желудочковые экстрасистолы высоких градаций по сравнению с группой с СТД сердца и сопутствующей АГ процент встречаемости нарушений ритма выше (табл. 1).

При наличии ППЖ у пациентов с СТД сердца чаще регистрируются ЖЭС (желудочковые экстрасистолы), ЖЭВГ (желудочковые экстрасистолы высоких градаций), НПЖТ (неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия), сочетание ЖЭС и НПЖТ. При отсутствии ППЖ в основном регистрируются желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия (С/В ЭС) (табл. 2).

Выявлена достоверная связь всех изучаемых нарушений ритма сердца с ППЖ сердца (табл. 3). Особенно это проявляется в группе пациентов с ЖЭС ($p < 0,001$), желудочковыми экстрасистолами высоких градаций и неустойчивыми пароксизмальными желудочковыми тахикардиями ($p < 0,01$).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с СТД сердца, являющейся врожденной патологией, которая практически не проявляется клинически, достаточно часто встречаются нарушения ритма. ПМК обычно характеризуется доброкачественным течением; высказывалось предположение о том, что он может привести к ВСС (внезапной сердечной смерти), хотя эта связь убедительно не доказана. Соответственно, нет данных о том, что какое-либо профилактическое вмешательство может привести к снижению риска ВСС. Не существует какого-либо показателя, который бы позволил достаточно точно предсказывать остановку сердца [1], в то время как у лиц с органической патологией сердца доказана эффективность метода ЭКГ ВР в ранней диагностике злокачественных аритмий. У 70% больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) обнаруживаются ППЖ. У 79% больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) при наличии сложных ЖНР регистрируются ППЖ [7]. Среди пациентов с поздними потенциалами желудочков — желудочковая тахикардия (ЖТ) — или внезапная сердечная смерть (ВСС) разви-

ваются в 8-48% случаев. В то же время описанные осложнения имеют лишь 5% больных с нормальными показателями ЭКГ ВР [2]. У пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца, обнаружение ППЖ свидетельствует о наличии тяжелой реакции отторжения аллотрансплантата [8].

При гипертонической болезни ППЖ сердца наблюдались в 51,7% случаев, что достоверно больше, чем у здоровых лиц (6,7%). Частота выявления их увеличивалась с увеличением стадии гипертонической болезни и значимо больше была при III стадии гипертонической болезни [11]. В группе больных ИБС на фоне сахарного диабета частота регистрируемых поздних желудочковых потенциалов выше, чем у больных ИБС без сахарного диабета (при остром инфаркте миокарда — 48%, постинфарктном кардиосклерозе — 30%, стенокардии — 25%) [4]. С другой стороны, выявляемые у здоровых лиц ППЖ могут служить тревожным сигналом имеющегося, но еще нераспознанного заболевания сердца, и все усилия должны быть направлены на подтверждение или отрицание наличия данного заболевания у пациента при помощи других диагностических методик [9].

Анализ данных ЭКГ ВР показал, что при наличии ППЖ у пациентов с СТД сердца встречаются опасные аритмии — такие, как желудочковая тахикардия, желудочковые экстрасистолы высоких градаций.

Выводы

1. Сочетание методик ЭКГ ВР с регистрацией поздних потенциалов желудочков и суточного мониторирования ЭКГ позволяет прогнозировать потенциально опасные аритмии.
2. Обнаружена связь ППЖ с нарушениями ритма, выявленными при холтеровском мониторировании ЭКГ у пациентов с СТД сердца и сопутствующей АГ.
3. В прогностическом отношении наиболее неблагоприятными могут считаться пациенты, у которых имеются ППЖ, так как при их наличии чаще регистрируются желудочковые экстрасистолы (в т.ч., высоких градаций), эпизоды неустойчивой пароксизмальной желудочковой тахикардии и их сочетания.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества/ Под ред. проф. Н. А. Мазур). — М.: МЕДПРАКТИКА-М, — 2003. — с. 76.
2. Голухова Е. З. Неинвазивная аритмология. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. — с.112.
3. Евлампиева Л. Г. Поздние потенциалы желудочков сердца у больных с добавочной хордой левого желудочка. В сб.: Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. Материалы конф. СО РАМН. — Новосибирск, 2000. — с. 96.
4. Иванов Г.Г., Аль-Валиди Ф.Х., Дворников В.Е. и др. Влияние сахарного диабета на показатели электрической нестабильности у больных ишемической болезнью сердца (по данным ЭКГ высокого разрешения и вариабельности сердечного ритма) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — №1. — с. 83, с. 89.
5. Кушаковский М. С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. — 3-е изд., испр. и доп.. — СПб.: ООО "Издательство Фолиант", 2007. — с. 360-361.
6. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. 3-е изд. — М.: ИД "Медпрактика — М". — 2008. — с. 74.
7. Морошкин В. С., Канцевич И. А., Антонова И. С. Связь поздних потенциалов с желудочковыми нарушениями ритма у больных с дилатационной кардиомиопатией. В сб.: Актуальные вопросы профилактики, диагностики, клиники и лечения ишемической болезни сердца: Тез. Всеросс. науч. конф. — Кемерово. — 1998. — с. 19-20.
8. Самсонова Е.В., Сторожаков Г. И., Гендлин Г. Е., и др. Применение сигнал-усредненной ЭКГ при обследовании пациентов, перенесших трансплантацию сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2001. — №2. — с. 31.
9. Функциональная диагностика в кардиологии/ Под ред. Бокерия Л. А., Голуховой Е. З., Иваницкого А. В.. В 2-х т. Т. 1. — М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005. — с. 237.
10. Яковлев В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. — Омск: Курьер, 2001. — с. 36.
11. Ярченкова Л.Л., В.Н.Медведева, И.В.Уткин и др. Взаимосвязь между частотой выявления поздних желудочковых потенциалов и "стажем" гипертонической болезни Сб. науч. тр. "Артериальная гипертензия. Клиника, диагностика, лечение и профилактика" — Иваново, 1999. — с. 98-99.
12. Anderson K. P. Do Holter and stress testing still have a role? In, Deedwania PC (chair) Update on noninvasive assessment for risk stratification [Mini Course # 11, Wednesday]. 20th Annual Scientific Sessions of the North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE), Toronto, Canada, 1999. — V. 1. — P. 17.

Abstract

To investigate the association between late ventricular potentials and cardiac arrhythmias, 35 patients with cardiac connective tissue dysplasia (CTD), 34 patients with cardiac CTD and arterial hypertension (AH), and 39 relatively healthy people were examined. All participants underwent 24-hour ECG monitoring, echocardiography, and high definition ECG, in accordance with the 1999 clinical guidelines by the European Society of Cardiology. The duration of filtered QRS signal and low-amplitude signals at 40 mV level in the end of QRS, as well as mean quadratic amplitude of the last 40 ms of filtered QRS signal, were assessed.

High definition ECG and Holter ECG monitoring facilitates the prediction of life-threatening ventricular arrhythmias in patients with cardiac CTD.

Key words: Cardiac connective tissue dysplasia, arterial hypertension, high definition electrocardiography, Holter ECG monitoring.

Поступила 30/08-2009

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ

Хурс Е.М.^{*}, Андреев П.В., Поддубная А.В., Евсина М.Г., Смоленская О.Г.

Уральская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра внутренних болезней; ООО МЦ “Шанс”, Екатеринбург

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения России [7]. В последние годы достигнуты определенные успехи в лечении и профилактике ССЗ, однако ощутимого снижения летальности от ССЗ не наблюдается [8]. Одной из причин этого, по-видимому, является одновременное негативное воздействие сразу нескольких факторов риска. Так, при обследовании в 2008 году более 8 тысяч жителей крупных городов Европейской части России (проект ВНОК “Экспедиция здоровое сердце”) у 82,4% людей выявлено наличие более 3 факторов риска, у 79% обнаружено повышение холестерина сыворотки, у 76,3% — избыточная масса тела и ожирение, у 55,3% — артериальная гипертензия, у 20,5% — нарушения углеводного обмена [4]. По данным Бойцова С.А. и соавт. [1], уже у больных моложе 35 лет АГ достоверно ассоциирована с наличием абдоминального ожирения, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и снижения уровня липопротеидов высокой плотности.

Значительная роль в развитии АГ, ожирения и МС принадлежит повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) [5,10]. Гиперактивность СНС, ассоциированная с инсулинорезистентностью, приводит к целому ряду осложнений, включая кардиоваскулярное ремоделирование, нарушения липидного и углеводного обменов, гиперинсулинемию [11].

Однако, является ли повышение тонуса СНС при МС первичным или это следствие метаболических нарушений, до конца не установлено. Единственно ясно, что вегетативные сдвиги могут быть обратимыми. Показано значимое увеличение вариабельности сердечного ритма у больных МС при снижении веса [11].

Актуальность изучения нейровегетативного аспекта патофизиологии МС определяется наличием данных о существовании взаимосвязи между состоянием автономной (вегетативной) регуляции и смертностью от ССЗ [12].

Кроме того, идентификация вегетативной дисфункции, как одного из ведущих механизмов развития МС, обеспечивает понимание терапевтических целей (“точек приложения”) при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями.

Целью нашего исследования явилось уточнение особенностей нейровегетативных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы у больных метаболическим синдромом в сравнении со здоровыми лицами и больными артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включены 88 больных в возрасте от 22 до 50 лет (средний возраст — $38,9 \pm 7,7$ года), из них у 46 больных диагностирована АГ без ожирения и метаболических нарушений [группа 2], у 42 больных — МС [группа 3]. Контрольную группу [группа 1] составили 60 практически здоровых лиц. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование представлена в табл. 1.

Диагноз АГ и МС устанавливался согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению АГ (2008) и МС (2007). Критерии исключения: ИБС, ХСН III-IV ФК, фибрилляция/трепетание предсердий, частая экстрасистолия, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хронические заболевания ЖКТ, дыхательной и мочеполовой сферы в период обострения, эндокринные заболевания, сопровождающиеся развитием АГ и ожирения, в том числе заболевания щитовидной железы с нарушенной функцией.

Всем исследуемым проводилось бифункциональное суточное мониторирование АД и ЭКГ при помощи монитора “Cardiotens-01” (Венгрия) с расчетом общепринятых временных и спектральных показателей ВРС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Северо-Американского Электрофизиологического общества [20]. Временной анализ включал в себя статистический анализ изменений длительности R-R интервалов между последовательными синусовыми сердечными циклами. Использовали следующие временные параметры: SDNN, мс (Standard deviation of the NN interval) — стандартное отклонение от средней продолжительности NN-интервалов — отражает общую ВРС, зависит от воздействия как симпатической, так и парасимпатической нервной системы; HRVti (Triangular index of heart rate variability) — треугольный (триангулярный) индекс — общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов, измеренную по дискретной шкале с шагом 1/128 сек — характеризует также общую ВРС; RMSSD, мс (The square root of the mean squared differences of successive NN interval) — квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними NN-интервалами — используется преимущественно для оценки высокочастотного (вагусного) компонента спектра; SDANN, мс — стандартное отклонение средних NN-интервалов на всех 5-минутных сегмен-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

	Группа 1 Контрольная группа (n=60)	Группа 2 Пациенты с АГ (n=46)	Группа 3 Пациенты с МС (n=42)	Р для Kruskal- Wallis ANOVA и χ^2	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст, лет	38,7±8,9	38,3±7,8	39,5±7,7	0,73	0,82	0,47	0,43
Пол, ж/м	18/42	19/27	21/21	0,12	0,63	0,55	0,48
ИМТ, ед.	23,3±3,3	24,8±2,9	34,2±3,4	<0,001	0,21	0,02	0,01
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	114,4±7,7	127,3±8,6	135,8±13,7	<0,001	0,01	0,02	0,01
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	71,2±5,4	81,1±7,6	81,9±10,8	<0,001	0,03	0,02	1,00
Среднесуточная ЧСС, в мин	75,3±8,1	79,7±8,7	80,7±7,7	0,002	0,05	0,04	0,82

тах для всей записи ЭКГ — используется преимущественно для оценки низкочастотного (симпатического) компонента спектра. Спектральный анализ, проведенный на основе быстрого преобразования Фурье, позволил различить следующие компоненты спектральной мощности: HF (High Frequency) — высокочастотная составляющая спектра (0,15-0,4 Гц) — основой этой составляющей является активность n. vagus, обусловленная дыхательной аритмией; LF (Low Frequency) — низкочастотная составляющая спектра (0,04-0,15 Гц) — характеризует преимущественно активацию СНС, происходящую под влиянием синокаротидного барорефлекса и вазомоторного центра продолговатого мозга; TF (Total Frequency) — полный спектр частот или общая мощность — отражает суммарную активность регуляторных механизмов. Мощность спектра оценивалась в абсолютных единицах — мс^2 — площадь под кривой спектра, соответствующая определенному частотному диапазону. Для оценки вегетативного баланса вычисляли индекс симпатовагального взаимодействия — LF/HF.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA V. 6.0 ("StatSoft Inc", США). Анализ нормальности распределения изучаемых признаков проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения нескольких групп больных независимо от вида распределения использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (Kruskal-Wallis ANOVA). Для двухвыборочных сравнений использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для сравнения по качественному признаку использовали критерий χ^2 , при необходимости применяли поправку Йетса. Нулевые гипотезы отвергали в том случае, когда достигнутый уровень значимости p используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05. Результаты в зависимости от вида распределения приведены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (P₂₅; P₇₅)] и среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (M $\pm$ SD).

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и полу, но различались по индексу массы тела, уровню АД и частоте сердечных сокращений (ЧСС). Следует отметить отсутствие различий ЧСС во 2-й и 3-й группах, что исключает известное влияние ЧСС на показатели ВСР в этих группах. В то же время у больных АГ и МС, в сравнении со здоровыми, ЧСС оказалась достоверно повышенной.

По данным анализа ВРС 24-часовой записи ЭКГ (табл. 2), у больных АГ в сравнении с контрольной группой уменьшен основной временной показатель суточной ВРС — SDNN (p=0,02). Снижение общей ВРС в группе больных АГ сопряжено с уменьшением высокочастотных вагусных влияний на ритм сердца, о чем свидетельствует статистически значимое снижение RMSSD на протяжении всех суток. По данным спектрального анализа ВРС (табл. 3), высокочастотная вагусная составляющая суточной ВРС (HF) имела аналогичный тренд к уменьшению (p=0,051), особенно в ночные часы (p=0,02). Следствием этого явилось смещение симпатовагального баланса в сторону относительного преобладания СНС. Так, индекс LF/HF достоверно повышен у больных АГ в сравнении с контрольной группой.

При анализе вегетативной регуляции у больных МС в сравнении со здоровыми также выявлено стойкое снижение ВРС, которое наблюдалось на протяжении всех суток (статистически значимое снижение SDNN, триангулярного индекса HRVti, а также общей мощности спектра TP). Существенное снижение ВРС произошло не только за счет достоверного уменьшения влияния парасимпатического отдела ВНС (низкие значения RMSSD и HF). Оказались статистически значимо уменьшены как временные, так и спектральные характеристики (SDANN, LF), характеризующие сниженную активность симпатического отдела ВНС.

При сравнении показателей ВРС пациентов 2-й и 3-й групп выявлены более низкие значения общей

Таблица 2

Показатели временного анализа ВРС в сравниваемых группах

Показатель ВРС		Группа 1 Контрольная группа (n=60)	Группа 2 Пациенты с АГ (n=46)	Группа 3 Пациенты с МС (n=42)	P для Kruskal- Wallis ANOVA	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
SDNN, Мс	Сутки	167 (148;200,5)	147,5 (125;188)	139 (118;155)	<0,001	0,02	<0,001	0,065
	День	132 (110,5;166)	123 (99;148)	109 (83;133)	<0,001	0,1	<0,001	0,04
	Ночь	121,5 (96,5;160)	118,5 (80;141)	97,5 (77;118)	0,05	0,18	0,007	0,12
HRVti, ед.	Сутки	42,5 (35,5;53)	37,5 (32;48)	35 (27;43)	0,02	0,2	0,001	0,03
	День	34 (27;41)	33 (25;39)	29,5 (20;35)	0,01	0,5	0,001	0,02
	Ночь	26 (19;32,5)	24 (18;34)	23,5 (19;30)	0,54	0,9	0,32	0,35
RMSSD, мс	Сутки	39 (30;51)	32 (23;35)	27,5 (23;37)	<0,001	0,001	<0,001	0,49
	День	35 (25;44)	27 (18;34)	23,5 (18;30)	<0,001	0,005	<0,001	0,29
	Ночь	47,5 (31;70)	34 (25;48)	37,5 (26;60)	0,01	0,003	0,06	0,49
SDANN, мс	Сутки	163,5 (146;203,5)	149,5 (126;228)	145 (119;184)	0,05	0,38	0,01	0,22
	День	131 (103;160)	118,5 (91;191)	114 (88;160)	0,31	0,9	0,2	0,23
	Ночь	88,5 (66,5;156,5)	94,5 (58;129)	73 (54;112)	0,41	0,57	0,2	0,51

Таблица 3

Показатели спектрального анализа ВРС в сравниваемых группах

Показатель ВРС		Группа 1 Контрольная группа (n=60)	Группа 2 Пациенты с АГ (n=46)	Группа 3 Пациенты с МС (n=42)	P для Kruskal- Wallis ANOVA	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
TP, мс ²	Сутки	3527,5 (1974;5045,5)	2678 (1993;4871)	2112,5 (1405;2742)	<0,001	0,65	<0,001	<0,001
	День	3019 (1661,5;3988)	2421,5 (1781;4187)	1803,5 (1211;2224)	<0,001	0,88	<0,001	<0,001
	Ночь	3610 (2382;5682,5)	3406,5 (2216;5736)	3108 (1569;4003)	0,05	0,64	0,04	0,07
LF, мс ²	Сутки	839,5 (453;1479)	623 (476;1077)	532 (428;675)	<0,001	0,12	<0,001	0,04
	День	756 (381;1251,5)	550 (368;911)	479,5 (324;537)	<0,001	0,2	<0,001	0,02
	Ночь	1048 (545,5;1543,5)	747 (526;1252)	698 (418;896)	0,03	0,15	0,009	0,2
HF, мс ²	Сутки	410,5 (208;892)	328 (181;535)	260 (109;361)	0,002	0,051	<0,001	0,05
	День	286 (125;506,5)	238,5 (130;386)	174 (107;237)	<0,001	0,3	<0,001	0,01
	Ночь	620,5 (334;1293,5)	408,5 (274;689)	459 (208;785)	0,05	0,02	0,07	0,96
LF/HF, ед.	Сутки	2,1 (1,55;2,5)	3,5 (2,1;4,1)	2,2 (1,5;2,7)	<0,001	<0,001	0,62	0,003
	День	2,45 (1,75;3,6)	3,7 (2,7;5,4)	2,55 (1,8;3,4)	<0,001	<0,001	0,97	<0,001
	Ночь	1,65 (1,2;2,25)	2,4 (1,6;3,5)	1,7 (0,9;2,2)	<0,001	0,002	0,71	<0,001

ВРС в группе больных МС (табл. 2 и 3). Так, если временной показатель SDNN имел только тенденцию к уменьшению ($p=0,065$), то общая спектральная мощность TP оказалась статистически значимо снижена у больных с МС в сравнении с пациентами с АГ. Более существенное снижение ВРС у этой категории больных в сравнении с больными АГ определяется, по данным спектрального анализа, падением мощности низко- и высокочастотного спектра (LF и HF). Сочетанное уменьшение как вагусных, так и симпатических влияний на сердечный ритм, привело к значимому снижению симпатовагального индекса, который оказался достоверно снижен в группе больных МС по сравнению с группой пациентов с АГ (LF/HF за сутки — 2,2 против 3,5, $p=0,003$). В то же время индекс вегетативного

баланса не отличался в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (LF/HF за сутки — 2,2 в 3-й группе против 2,1 в 1-й группе, $p=0,62$). По нашему мнению, в условиях резкого падения тонуса ВНС в целом, симпатовагальный индекс LF/HF не может достоверно верифицировать вегетативный баланс и требует взвешенной, осторожной интерпретации на основе комплексного анализа всех параметров ВРС.

Таким образом, у больных АГ по мере развития метаболических нарушений выявлено, наряду со снижением ВРС, уменьшение как вагусных, так и симпатических влияний на сердечный ритм. Аналогичные изменения были получены Н.А. Невзоровой и соавт. [6]. По данным авторов, снижение уровня активности симпатического звена ВНС у больных МС сопряжено

с ростом средних значений и variability АД. Результаты нашего исследования также подтверждают эту закономерность (табл. 1). Так, по данным суточного мониторирования АД, среднесуточное систолическое АД оказалось значимо выше в группе больных МС по сравнению с больными АГ (медиана 135,8 против 127,3 мм рт.ст., $p=0,005$).

Полученные нами данные об отсутствии значимой гиперсимпатикотонии у больных МС могут быть объяснены также вероятным развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с явлением десенситизации (снижения чувствительности) адренорецепторов. Так, особенностью структурно-функциональных изменений миокарда у больных МС, по данным М.Н. Мамедова и соавт. [3], является развитие концентрической ГЛЖ. Показано, что у больных АГ при наличии ГЛЖ (независимо от типа) снижение ВСР сопровождается отсутствием прироста мощности низкочастотного (симпатического) спектра [2]. Авторы объясняют это тем, что, по мере прогрессирования структурных изменений, происходит десенситизация адренорецепторов и снижение чувствительности барорефлекса. Таким образом, структурно-функциональное

ремоделирование миокарда у больных МС может, по-видимому, как усугублять, так и “маскировать” имеющиеся нарушения нейрогуморальной регуляции [2].

Выводы

1. По данным настоящего исследования, для больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома, по сравнению со здоровыми лицами и больными АГ, характерно существенное снижение общей variability сердечного ритма.

2. Прогрессивное уменьшение суммарного уровня активности ВНС у больных МС происходит за счет снижения тонуса не только парасимпатического, но и симпатического отдела. Снижение реактивности симпатического звена ВНС отражает, в сущности, дезадаптивную напряженность нейрогуморальной регуляции, невозможность адекватной реакции сердечного ритма на стимулы.

3. В условиях резкого падения ВСР у больных МС использование для оценки симпатовагального баланса лишь индекса LF/HF является нецелесообразным, поскольку необходим комплексный анализ всех временных и спектральных характеристик ВСР.

Литература

1. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л. и др. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // Кардиология 2009;4:19-24.
2. Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. и др. Спектральный анализ variability сердечного ритма при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Вестник РАМН 2001;3:27-31.
3. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В. и др. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска // Кардиология 2005;11:34-40.
4. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Оганов Р.Г. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum 2009;1:105-110.
5. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;3:94-99.
6. Невзорова В. А., Абрамов Е. А., Власенко А. Н. Особенности липидного спектра, variability артериального давления и сердечного ритма у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома // Вестник аритмологии 2004;36:27-30.
7. Ошепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология 2009;2:67-72.
8. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив 2008;8:11-16.
9. Явелов И.С. Variability ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце 2006;1:18-23.
10. Riva P., Martini G., Rabbia F. et al. Obesity and autonomic function in adolescence // Clin Exp Hypertens. 2001;23:57-67.
11. Tentolouris N., Argyrakopoulou G., Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome // Neuromolecular Med. 2008;10:169-78.
12. Thayer J.F., Lane R.D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality // Biol. Psychol. 2007;74:224-242.

Поступила 15/10-2009

© Коллектив авторов, 2010

Факс: (343) 38-85-71

E-mail: lmk@olympus.ru

[Хурс Е.М. (*контактное лицо) — доцент кафедры внутренних болезней, Андреев П.В. — сотрудник кафедры, Поддубная А.В. — аспирант кафедры, Евсина М.Г. — сотрудник кафедры, Смоленская О.Г. — заведующая кафедрой].

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У МОЛОДЫХ – СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ?

Пронина Е.Н.^{*}, Тарасов Н.А.

Республиканское бюро судебно – медицинской экспертизы Республики Мордовия, Саранск

Масштабные исследования эпидемиологии, причин, предвестников внезапной сердечной смерти (ВСС) проводились в конце XX века во многих странах [18, 20]. Результаты крупных исследований расширили представления об эпидемиологии, течении, оценке риска и профилактике ВСС [19]. Актуальность таких исследований в России, прежде всего, на региональном уровне, не вызывает сомнений. В Республике Мордовия на фоне растущей в последние годы смертности от сердечно – сосудистых заболеваний отмечается и увеличение числа скоропостижных смертей от сердечно – сосудистых заболеваний (рис. 1, 2).

По данным зарубежных исследований, ВСС составляет примерно половину всех случаев смерти от сердечно – сосудистых заболеваний [12, 13, 19].

Особый интерес, особенно в социально – экономическом отношении, представляют исследования ВСС в молодом возрасте (до 35 лет) [11, 14].

Материал и методы

В течение 1 года мы исследовали 566 случаев скоропостижной смерти от сердечных причин на базе Саранского судебно – медицинского отделения Республиканского бюро судебно – медицинской экспертизы Республики Мордовия. Количество молодых людей (до 35 лет) в этой группе составило 22 человека (4 %). В 17 случаях смерть наступила при свидетелях, неожиданно, и ее наступлению предшествовала потеря сознания в течение 1 часа с начала клинических проявлений, т.е., согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по профилактике внезапной сердечной смерти [1, 19], имела место внезапная смерть. Вскрытие трупов производилось по методу Шора Г.В. [6], оценка производилась макроскопическим методом с последующим судебно – гистологическим исследованием. Судебно – гистологическое исследование производилось методом световой микроскопии препаратов после проводки в парафин, окраски гематоксилин – эозином. Концентрацию алкоголя в крови определяли газохроматографическим методом с использованием внутренних стандартов (концентрация этанола в крови 0,5 – 1,49 ммоль/л расценивалась как соответствующая легкой степени алкогольного опьянения, концентрация 1,5 – 2,49 ммоль/л – как соответствующая средней степени, 2,5 – 2,99 ммоль/л – соответствующая тяжелой степени алкогольного опьянения).

Результаты

В исследуемой группе было 16 (73%) мужчин и 6 (17 %) женщин. В 17 случаях смерть наступила при свидетелях в общественных местах (на улице, в кафе, на сцене). Ухудшение, приведшее к смерти, развилось мгновенно в 15 (88 %) случаях (пациенты не успевали предъявить жалоб); в течение 1 часа – в 2 (12 %) случаях, пациенты успели предъявить жалобы на боли в области сердца.

Физическая нагрузка непосредственно перед смертью отмечалась у 7 (41 %) человек (в т.ч. женщина 20 лет, умершая на сцене во время танца), курение – у 10 (45 %), в т.ч. непосредственно перед смертью – у 3 (18%) человек, прием алкоголя незадолго до смерти – у 3 (18%) человек.

При исследовании катамнеза из доступной медицинской документации выявлены:

- врожденный синдром удлиненного QT – у 1 пациента;
- синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) – у 1 пациента;
- эпизоды мерцательной аритмии – у 1 пациента;
- обмороки в катамнезе – у 1 пациента.

При судебно – медицинском исследовании в данной группе в 5 (23 %) случаях был установлен диагноз: "Острая сердечно – сосудистая недостаточность. Ишемическая болезнь сердца" (I20-I25, согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ – X) [5]), в 17 (77 %) случаях диагноз был: "Острая сердечно – сосудистая недостаточность". Кардиомиопатии (I42, согласно МКБ – X) [5].

На секции у 13 (59 %) человек имела гипертрофия миокарда левого желудочка (увеличение массы сердца и толщины стенки левого желудочка) атеросклеротическое поражение аорты и коронарных артерий выявлено у 4 (18 %) человек в исследуемой группе (стенозов не было). Тромбозов коронарных артерий, рубцовых зон и зон "свежего" повреждения в миокарде не обнаружено. В 2 случаях обнаружено аномальное отхождение левой коронарной артерии от правого венечного синуса. В 1 случае обнаружены добавочные поперечные хорды – по одной в левом и в правом желудочках.

При микроскопическом исследовании миокарда в исследуемой группе у 16 (73 %) человек выявлена распространенная фрагментация мышечных волокон миокарда (в т.ч., у 13 – в сочетании с волнообразной деформацией кардиомиоцитов), у 11 (50 %) человек – диффузный сетчатый кардиосклероз в сочетании

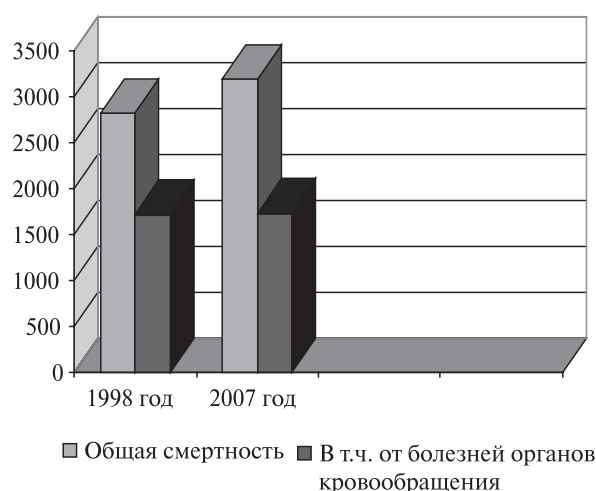


Рис. 1. Смертность населения Мордовии — общая и от сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. в трудоспособном возрасте за 10 лет (1998 — 2007 г.).



Рис. 2. Скоропостижная смерть от сердечно — сосудистых заболеваний в Республике Мордовия за 5 лет (2004 — 2008 г.г.) (по данным Республиканского бюро судебно — медицинской экспертизы РМ).

с периваскулярным кардиосклерозом некоронарного генеза, у 3 (13 %) человек — липоматоз стромы миокарда.

Алкоголь в крови обнаружен у 4 (18 %) человек:

- в концентрации, соответствующей легкой степени опьянения — у 1;
- в концентрации, соответствующей средней степени опьянения — у 2;
- в концентрации, соответствующей тяжелой степени опьянения — у 1.

Результаты исследования можно проиллюстрировать следующим примером.

В Республиканское бюро судебно — медицинской экспертизы РМ поступил труп гр. Ч., 1980 г.р. (28 лет) без признаков насильственной смерти. При опросе эксперта, выезжавшего на место происшествия, а также свидетелей наступления смерти, стало известно, что в этот день гр. Ч. вернулся из армии, т. к. был комиссован в связи с заболеванием сердца. Отмечая с друзьями свое возвращение, гр. Ч. выпил около 1 литра пива, прикурил сигарету, после чего вдруг упал на бок, потерял сознание, появилась бледность кожи, дыхание и пульс сохранялись. Прибывшая вскоре бригада скорой медицинской помощи наблюдала картину клинической смерти, немедленно приступила к реанимационным мероприятиям, которые оказались безуспешными. Врач скорой медицинской помощи констатировал биологическую смерть.

При судебно — медицинском исследовании трупа гр. Ч. обнаружены anomalies развития сердца: аномальное отхождение левой коронарной артерии от правого венечного синуса, а также добавочные поперечные хорды по одной в левом и в правом желудочках. Атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий не наблюдалось. Имелась гипертрофия миокарда левого желудочка (масса сердца — 400, 0 г, толщина стенки левого желудочка — 14

мм). При токсикологическом исследовании в крови обнаружен этиловый спирт в концентрации 0,84 промилле, что соответствует легкой степени алкогольного опьянения.

Из медицинского свидетельства госпитальной военно — врачебной комиссии стало известно, что во время прохождения срочной службы у гр. Ч. был диагностирован манифестирующий синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии и мерцательной аритмии, в связи с чем он и был комиссован.

Заключение

В популяции большая часть случаев ВСС представлена больными, у которых имелась ИБС или ВСС стала ее первым проявлением [1, 10]. И только 10—15% случаев ВКС обусловлены другими заболеваниями сердца: кардиомиопатии (гипертрофическая, аритмогенная правожелудочковая, дилатационная); синдром удлиненного QT, синдром WPW, некоторые anomalies развития (мышечные мостики, отхождение коронарных артерий от коронарного синуса или легочной артерии); некоторые пороки сердца (аортальный стеноз, пролапс митрального клапана) [1, 7, 19]. В молодом возрасте, очевидно, основные причины ВСС представлены другими заболеваниями сердца: гипертрофическая кардиомиопатия, синдром WPW, синдром удлиненного QT, anomalies развития сердца. На это указывают и зарубежные авторы [8, 9, 12, 15, 16]. Отдельное место среди факторов риска занимают курение, употребление алкоголя и физическая нагрузка [4, 13, 17, 18].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к разработке путей профилактики ВСС в разных возрастных группах с учетом основных причин и факторов риска.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского Кардиологического Общества/ Под ред. Н.А. Мазура /М., "Медпрактика – М", 2003 – 148 с.
2. Демографический ежегодник Республики Мордовия 2007, с. 149-150 и 177-178.
3. Демографический ежегодник Республики Мордовия 2008, с. 116-117 и 139-140.
4. Кулешова Э.В., Демченко Е.А., Шляхто Е.В. Всегда ли внезапна внезапная сердечная смерть? // Вестник аритмологии. 2006, №42, стр. 22-27.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Том I, (часть 1). Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1995 г.
6. Хазанов А.Т., Чалисов И.А. Руководство по секционному курсу. Изд. Второе, исправленное и дополненное. М., "Медицина", 1976 г., 208 с.
7. Berul C.I. Congenital Long-QT Syndromes. Who's at Risk for Sudden Cardiac Death? // Circulation. 2008;117:2178-2180.

С остальными источниками литературы (8-20) можно ознакомиться в редакции.

Поступила 23/10-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8342) 48-23-20

E-mail: vertebrapronina@yandex.ru

[Пронина Е.Н. (*контактное лицо) – науч.сотр., Тарасов Н.А. – науч.сотр.].

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.

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ И ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У КУРЯЩИХ ПОДРОСТКОВ

Домарацкий В.А.^{*}, Автандилов А.Г.

Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрава, кафедра терапии и подростковой медицины, Москва

Резюме

Оценивалось состояние сосудистой реактивности и вариабельность ритма сердца у курящих подростков в покое и в условиях дозированной физической нагрузки. Обследовано 75 подростков в возрасте 16-18 лет: 45 курящих подростков; 30 здоровых, физически активных подростков составили группу сравнения. У всех исследовались сосудистые показатели методом объемной компрессионной осциллометрии и вариабельность ритма сердца до, во время и после проведения велоэргометрической пробы. В ходе исследования в группе курящих подростков выявлена измененная реактивность сосудистого русла и снижение физической работоспособности на фоне преобладания активности симпатического отдела нервной системы. В группе контроля отмечалась адекватная реакция сосудов и высокая физическая работоспособность при сохранении вагосимпатического баланса.

Ключевые слова: курение, подростки, сосудистые показатели.

Проведенные в последние десятилетия исследования показали, что курение является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4].

Борьба с подростковым курением в России особенно актуальна, потому что распространенность курения в этом возрасте достаточно высока. В России курение является самой распространенной вредной привычкой: 63% мужчин и 10% женщин старше 20 лет курят, из них 80% мужчин и 50% женщин начали курить в подростковом возрасте, т. е. до 18 лет. В возрасте 15-19 лет курят 40% юношей и 7% девушек, при этом в день они выкуривают, в среднем, 12 и 7 сигарет соответственно [5].

Известно, что курение вызывает нарушение эндотелиальной функции [13]. В течение последних двух десятилетий было показано, что эндотелий сосудов является активным эндокринным, паракринным и аутокринным органом, то есть синтезирует и выделяет вещества, которые управляют состоянием ближайших и отдаленных клеток организма, в частности, являясь незаменимым источником регуляции сосудистого тонуса и гомеостаза сосудов [7].

Механизм действия никотина объясняют прямым влиянием на сосудистую стенку, угнетением активности NO-синтазы эндотелиальной (III тип), являющейся важным компонентом регуляции тонуса кровеносных сосудов, а также активацией перекисного окисления липидов. Существуют доказательства того, что курение приводит к морфологическим и биохимическим нарушениям функции эндотелия, что показано как на культуре клеток, так и *in vivo*. Основная роль здесь, по-видимому, принадлежит свободным радикалам табачного дыма [11].

Было продемонстрировано, что вызываемая курением дисфункция эндотелия является обратимой и через несколько месяцев после прекращения курения показатели эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) воз-

вращаются к норме. Следовательно, отказ от курения является одной из важнейших мер первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Различные исследования указывают, что воздействие табачного дыма уменьшает связанную с эндотелием способность сосудов к расширению, что проявляется при активном и пассивном курении, как при хроническом, так и при выкуривании одной сигареты или сигары [8,14].

Никотин также действует на вегетативную нервную систему и, прежде всего, на ее симпатический отдел. По данным К. Narkiewicz et al. (1998), курение приводит к трехкратному увеличению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Никотин может оказывать прямое действие на нервные окончания и способствовать высвобождению норадреналина, повышая его уровень в плазме; способствует увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) через активацию интракардиальных симпатических нервов; повышению артериального давления (АД) и снижению барорефлекторной функции артерий (в ответ на увеличение ЧСС, путем активации α -адренорецепторов сосудов, выброса вазопрессина, прямого действия на эндотелиальную функцию) [12].

В нормальных условиях основными механизмами уменьшения концентрации норадреналина, освобожденного из окончаний симпатических волокон, в межклеточном пространстве являются обратный захват нейромедиатора теми же самыми нервными окончаниями, а также диффузия нейромедиатора из мест высвобождения в кровоток. В исследовании G. Grassi et al. (1990) подтверждено, что курение увеличивает симпатическую активность за счет повышенного высвобождения и уменьшенного выведения катехоламинов в синапсах [9].

Под действием никотина искажается чувствительность рецепторов и передача нервных импульсов через синапсы ВНС [6].

Таблица 1
Анамнез курения

Показатель	
Возраст, лет	16,4±1,61
Кол-во выкуриваемых сигарет в день	17,45±3,94
Стаж курения, годы	2,88±0,8
ИКЧ, пачка/лет	2,5±0,74

Примечание: данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Цель данной работы — оценить состояние сосудистой реактивности и вегетативной нервной системы у курящих подростков в покое и при физической нагрузке.

Материалы и методы

В исследование включены 75 подростков мужского пола в возрасте 16–18 лет, средний возраст — 16,4±1,61 года: 45 курящих подростков и 30 здоровых, физически активных подростков. У курящих подростков регистрировался стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день с вычислением индекса курящего человека (ИКЧ), выражаемого числом пачка-лет. $ИКЧ = Ч \cdot С / 20$, где Ч- число выкуриваемых сигарет (в сутки), С- стаж курения (годы), 20 — количество сигарет в условной пачке.

Всем обследуемым проводилась объемная компрессионная осциллометрия при помощи аппарата “АПКО-8РИЦ”, при этом рассчитывались следующие сосудистые показатели: податливость плечевой артерии (Парт), линейная скорость кровотока (СКлин), скорость пульсовой волны (СПВ), общее сопротивление периферических сосудов (ОСПС).

Нагрузочная проба проводилась на велоэргометре “Cardiostest-450” с записью ЭКГ в трех стандартных отведениях в непрерывно возрастающем режиме мощности, начальная ступень нагрузки составляла 50 ватт с последующим ее увеличением на 25 ватт каждые 3 минуты до достижения субмаксимальной ЧСС — 170 уд/мин, при частоте педалирования 65–75 оборотов в минуту. Определялась мощность выполненной работы, физическая работоспособность, двойное произведение (ДП) и максимальное потребление кислорода (МПК).

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) исследовали с помощью прибора “Икар ИН-22ВС” с учетом стандартов Европейской и Североамериканской кардиологических ассоциаций (1996). Оценивались данные спектрального анализа (так как при оценке стационарных записей спектральный анализ является ведущим при анализе ВСР): мощность спектра ТР ($мс^2$), высокочастотные волны HF ($мс^2$), низкочастотные волны LF ($мс^2$) и индекс вагосимпатического баланса VB (LF/HF).

На первом этапе использовали процедуры описательной статистики. Для средних величин (средняя арифметическая, М) приведены значения стандартного отклонения (σ) и ошибка выборки (m). При сравнении средних значений использовались двусторонний t-критерий Стьюдента и непараметрические методы вычисления с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Анализ зависимостей изучали с помощью линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции. Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Анамнез курения анализировали по следующим показателям: количество выкуриваемых сигарет в день, стаж курения и ИКЧ (табл. 1).

У курящих подростков отмечается четкое снижение податливости плечевой артерии и увеличение скорости линейного кровотока по сравнению с контрольной группой в период покоя, нагрузки и восстановления. Достоверное увеличение скорости пульсовой волны в группе курящих согласуется с данными литературы о снижении эластичности сосудов под действием табачного дыма [15].

Отсутствие снижения ОСПС при нагрузке указывает на неадекватную сосудистую реактивность [2].

Необходимо также отметить отсутствие полного восстановления сосудистых показателей после нагрузочной пробы в группе курящих по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

Таблица 2

Сосудистые показатели

Группы	Парт мл/мм рт. ст.	СКлин. см/сек	СПВ см/сек	ОСПС дин*с*см ⁻⁵
Курящие n=45	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
исходно	0,047±0,012*	67,5±5,02**	837,5±83,17**	1263,23±270,63*
нагрузка	0,05±0,003**	74,2±4,64 **	848,47±78,26**	1273,13±267,15**
восстановление	0,049±0,002**	70,22±6,81*	845,8±60,5**	1284,4±195,5**
Контроль n=30	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
исходно	0,06±0,005	62,94±6,3	736,33±96,63	1112,25±162,02
нагрузка	0,09±0,018	68,2±10,8	757±52,58	1044,11±106,62
восстановление	0,061±0,004	63,8±11,76	670±65,6	1078±230,83

Примечание: р — уровень достоверности (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Оценка физической работоспособности

Группы	ДП усл. ед.	МПК мл/мин./кг	МЕТ-эквивалент
Курящие	262,32±17,11*	32,31±2,74*	9,23±0,78*
Контроль	295,46±9,3	39,3±1,6	11,22±0,47

Примечание: данные представленные в виде $M \pm \sigma$; p — уровень достоверности; * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

При анализе показателя ДП отмечалось его достоверное снижение в группе курящих по сравнению с контрольной. Известно, что величина двойного произведения коррелирует с величиной максимального потребления кислорода (МПК): чем больше ДП, тем выше у каждого данного пациента МПК в мл/мин/кг веса или в МЕТ-эквивалентах и, следовательно, выше физическая работоспособность. Указанное подтверждается данными, полученными в этом исследовании в отношении мощности выполняемой работы, которая для курящих подростков составила в среднем 75-100 Вт (458,25-611 кг*м/мин), а для контрольной группы — 125-150 Вт (763,75-916,5 кг*м/мин) (табл. 3) [1].

Уменьшение физической работоспособности у курящих подростков может быть связано с действием угарного газа и синильной кислоты, поступающих в организм при выкуривании сигареты. Способность угарного газа соединяться с гемоглобином в 200 раз выше, чем у кислорода. В связи с этим повышенный уровень оксида углерода в легких и крови у курильщика уменьшает способность крови переносить кислород, что сказывается на функционировании всех систем организма. Мозг и мышцы (включая сердечную) не могут действовать в полную силу без достаточного поступления кислорода. Сердце и легкие должны работать с большей нагрузкой для того, чтобы компенсировать снижение поступления кислорода.

Механизм воздействия синильной кислоты на организм человека состоит в нарушении внутриклеточного и тканевого дыхания вследствие подавления активности железосодержащих ферментов в тканях, участвующих в передаче кислорода от гемоглобина крови к клеткам тканей. В результате ткани не получают достаточного количества кислорода, даже если не нарушено ни поступление кислорода в кровь, ни перенос его гемоглобином к тканям. В случае же воздействия табачного дыма на организм все эти процессы взаимно отягощают действие друг друга. Развивается гипоксия

тканей, что, среди прочего, может привести к понижению физической работоспособности [10].

При оценке общей мощности спектра (ТР), который отражает суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции вегетативной нервной системы (ВНС), установлено значительное снижение общей мощности спектра (ТР) в группе курящих по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). В покое в группе курящих подростков отмечалась гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), что согласуется с данными литературы о том, что никотин, поступающий в организм при курении, стимулирует Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев симпатической нервной системы, приводя к усилению симпатoadреналовой активности [6]. В контрольной группе индекс вагосимпатического баланса был в пределах нормальных значений. При выполнении физической нагрузки активируется СНС в обеих группах, но более значительная активация ее происходит в группе курящих подростков. В периоде восстановления в группе курящих сохраняется повышенная активность СНС, тогда как в контрольной группе наблюдается состояние вагосимпатического баланса. Известно, что постоянная гиперсимпатикотония в будущем может вызвать срыв адаптационных возможностей организма и привести к развитию сердечно-сосудистой патологии [3] (табл. 4).

При анализе результатов исследования был проведен корреляционный анализ между параметрами низкочастотных волн (LF), свидетельствующих о степени активности СНС и некоторыми сосудистыми показателями (СКлин., СПВ и ОСПС). Было установлено, что у курящих как в покое, так и в период восстановления, между этими показателями сохранялись прямые

Таблица 4

Характеристика показателей ВСР

Группы	Показатели ($M \pm m$)			
	TP, ms2	LF, ms2	HF, ms2	LF/HF
Курящие n=45				
исходно	3644,64±492,1*	1707,77±285,4	970,97±165,4	1,76±0,21
нагрузка	1901,75±330,74**	1397,17±216,2	421,02±187,17	3,31±0,63
восстановление	3539,71±318,2**	1543,62±242,3	934,57±167,8	1,65±0,34
Контроль n=30				
исходно	5708,91±473,25	1686,2±215,04	1885,02±455,7	0,9±0,18
нагрузка	2550,98±375,25	1757,51±270,65	621,12±162,85	2,83±0,31
восстановление	5546,26±597,2	1479,5±90,6	1390,7±234,5	1,06±0,17

Примечание: p — уровень достоверности (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5

Корреляционные связи между показателем LF и сосудистыми показателями

Исходно (г)				
Курение	Парт	Склин.	СПВ	ОСПС
LF	0,3	0,53	0,52	0,47
Восстановление				
Курение	Парт	Склин.	СПВ	ОСПС
LF	0,3	0,56	0,55	0,43
Исходно (г)				
Контроль	Парт	Склин.	СПВ	ОСПС
LF	0,3	0,05	0,32	0,25
Восстановление				
Контроль	Парт	Склин.	СПВ	ОСПС
LF	0,05	0,18	0,008	0,1

Примечание: г-коэффициент корреляции, $p < 0,05$.

корреляционные связи средней силы, тогда как в контрольной группе корреляционная связь отсутствовала (табл. 5).

Литература

- Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 2-ое изд. - 296 с.
- Дегтярев В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения у населения методом объемной компрессионной осциллометрии // Российские медицинские вести. - №4. - 2003. - С.18-28.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. // М, Медгиз, 1960. - 254с.
- Танащян М.М., Ионова В.Г., Карабасова М.А., Лютова Л.В., Демина Е.Г. Гемореология, гемостаз и фактор курения у больных с ишемическими инсультами. // Тромбоз, гемостаз и реология 2002. - Т.3. - №11. - С. 42-45.
- Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатель ожидаемой продолжительности жизни населения России: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Москва, - 1999. - 24с.
- Benowitz N.L. Nicotine addiction. // Primary Care. - 1999. - Vol.26. - P. 611-631.
- Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2003. - Vol.1. - №23, pt2. - P.168-75.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., Bull C., Thomas O., Robinson J., Deanfield J.E. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. // Circulation. - 1993. - Vol.88, № 5, pt. 1. - P.2149-2155.
- Grassi G., Seravalle G., Calhoun D.A. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. // Circulation. - 1990. - Vol. 1. - 248 p.
- Harris J. Cigarette smoke components and disease: cigarette smoke is more than a triad of tar, nicotine and carbon monoxide. In Monograph 7. The FTC cigarette test method for determining tar, nicotine, and carbon monoxide yields of US cigarettes. 1996. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. // Int. J. Exp. Pathol. - 2000. - Vol.81, № 4. - P.219-30.
- Narkiewicz K., van de Borne P.G.H., Hausberg M. et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. // Circulation. - 1998. - Vol.98. - P.528-534.

С остальными источниками литературы (13-15) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

Vascular reactivity and heart rate variability (HRV) were assessed in smoking adolescents at rest and during physical stress test. In total, 75 adolescents aged 16-18 years, were examined: 45 smokers and 30 healthy, physically active non-smokers. In all participants, vascular parameters were assessed by volume compression oscillometry and HRV measurement before, during, and after veloergometry. Among smoking adolescents, disturbed vascular reactivity and reduced physical stress tolerability, together with increased sympathetic activity, were registered. In healthy controls, adequate vascular reactivity, high physical stress tolerability, and preserved vagal-sympathetic balance were observed.

Key words: Smoking, adolescents, vascular parameters.

Поступила 17/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495) 252-21-04

E-mail: domarviktoryandex.ru, algav@yandex.ru

[Домарацкий В.А. (*контактное лицо) — аспирант кафедры, Автандилов А.Г. — зав. кафедрой, профессор, д.м.н.].

ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ: ОТ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО К ВОЗМОЖНОМУ

Латфуллин И.А.¹, Ким З.Ф.^{2*}, Тептин Г.М.³, Мамедова Л.Э.³

МУЗ “ГБСМП-1”¹; Казанский государственный медицинский университет²; Казанский государственный университет³, Казань

Резюме

Цель работы — исследование количественных характеристик поздних потенциалов желудочков (ППЖ) у больных ИБС. 104 больным с различными вариантами ИБС проводили исследование ППЖ на 3, 7, 14 сутки госпитализации в отделении неотложной кардиологии. Контрольная группа представлена 49 условно здоровыми волонтерами.

Для подавляющего большинства записей с ППЖ и их спектров амплитуды распределены согласно гауссова закона распределения случайных величин. Дополнительно была исследована кратковременная и длительная динамика параметров ППЖ. При проведении частотно-временного анализа записей ППЖ для каждого сигнала вычислялись вейвлет-спектр и модуль комплексного спектра. Для обоих показателей оценивали кратковременную и длительную динамику. С целью выделения диапазона частот высокой корреляции при сопоставлении пар отведений был применен метод кросс-вейвлет анализа спектров ППЖ.

Ключевые слова: электрокардиография высокого разрешения, поздние потенциалы желудочков, кросс-вейвлет анализ спектров.

Последние два десятилетия ознаменовались значительными успехами в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и, в то же время, вопросы диагностики возможных ранних проявлений этого заболевания, особенно природы различных нарушений ритма, в первую очередь, на превентивном этапе, остаются загадкой практического здравоохранения. Отсюда важной задачей кардиолога является своевременная ранняя диагностика электрической нестабильности миокарда, ее последующая коррекция (лечение) и вторичная профилактика.

Современный врач-интернист/кардиолог использует достаточно информативные неинвазивные методы инструментальной диагностики, позволяющие оценить метаболические и перфузионные изменения кардиомиоцитов: нагрузочные ЭКГ — пробы, стресс-эхокардиография, электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР), исследование variability сердечного ритма (ВСР), дисперсии QT и пр. Однако клиника всегда полна сюрпризов. Так, в 70-е гг. XX века E. Berbari et al., L. Fontain et al., анализируя запись с эпи- и эндокардиальных электродов, обнаружили замедленную желудочковую электрическую активность, предшествующую появлению желудочковых тахикардий [15]. В последующих работах [16] был выявлен феномен фрагментированной активности желудочков, названный поздними потенциалами (ППЖ). ППЖ — это низкоамплитудные высокочастотные сигналы, которые регистрируются в конечной части комплекса QRS и начальном отделе сегмента ST и отражают процессы замедленного проведения электрического сигнала в миокарде, т.н. “потенциалы замедленной деполяризации миокарда” [10].

В настоящее время установлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизи-

ологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными или участками некроза и фиброза. Замедленная фрагментированная активность желудочков возникает при нарушении естественной параллельной ориентации миокардиальных волокон и разделении участков жизнеспособного миокарда соединительной тканью [Garan Hetal, 1988]. Появление ППЖ в отсутствие очаговых изменений миокарда можно объяснить неомогенностью электрофизиологических свойств миокарда вследствие неравномерных функциональных изменений кардиомиоцитов в условиях острой или хронической ишемии [Kurz R.W., 1994]. Кроме того, патогенетическим субстратом появления ППЖ могут быть микроочаги некроза и фиброза, возникающие в сердечной мышце на фоне повторных обострений длительно текущей ИБС. Подобные условия приводят к задержке и фрагментации электрических сигналов, замедлению распространения деполяризации, появлению поздней или следовой активности желудочков. Наличие зон задержанной желудочковой деполяризации способствует возникновению феномена “re-entry”, являющегося основной причиной злокачественных желудочковых нарушений ритма. Таким образом, ППЖ можно рассматривать в качестве неинвазивного маркера (еще один метод!) анатомо-электрофизиологического субстрата аритмогенеза [9, 12].

Для замедленных (фрагментированных) электрических сигналов характерны их малая продолжительность (40-180 мс), малая амплитуда (5-20 мкВ) и высокая частота (25-50 Гц) [1, 3]. На обычной электрокардиограмме сигналы с подобными параметрами для анализа недоступны, необходимы усиление и фильтрация высокочастотного сигнала ЭКГ, т. е. ЭКГ высокого разрешения — ЭКГ ВР [1].

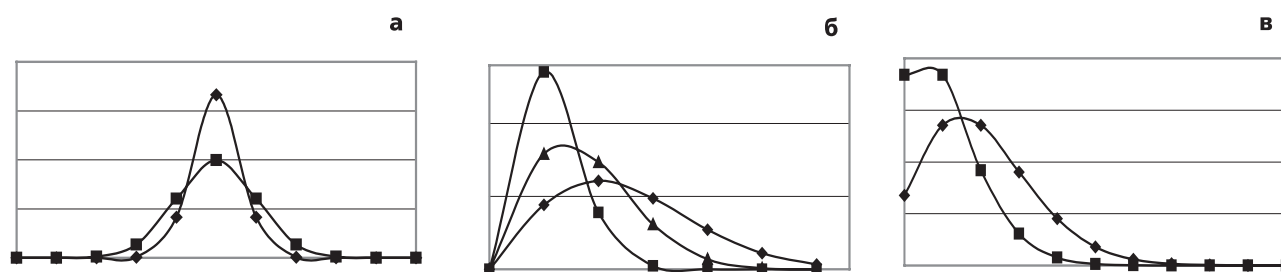


Рис. 1. Возможные виды распределений случайных величин: а — гауссово, б — релеевское, в — пуассоновское (ось ординат — вероятность, ось абсцисс — амплитуда сигнала). Различие распределений для каждого вида обусловлено величиной дисперсии для гауссова и релеевского распределений, а для пуассоновского — параметром λ . (количество сигналов, регистрируемых в единицу времени).

Обработка данных, полученных электрокардиографией ВР, предполагает усреднение кардиосигналов либо последовательный анализ комплексов. Наибольшее распространение получил метод временного усреднения сигналов, при котором производят суммирование нескольких сотен последовательных кардиоциклов [2]. Преимуществом данного варианта усреднения ЭКГ ВР является возможность выделения сигнала из шума (стабилизировать ППЖ, выделив их от случайных шумов).

Однако метод обладает существенными недостатками: при непостоянных характеристиках ППЖ (продолжительность, конфигурация, периодичность возникновения) высока вероятность сглаживания сигналов высокой частоты; возможны искажения сигнала шумом фильтров и других внешних источников; у пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости деформированный и уширенный комплекс QRS может скрывать, маскировать поздние потенциалы [1].

Второй вариант усреднения — пространственное — подразумевает одномоментную регистрацию нескольких (4–16) ЭКГ с помощью большого числа близко расположенных друг от друга пар электродов. Последующее суммирование нескольких потенциалов приводит к усилению идентичных и уменьшению случайных сигналов [1, 3]. Временное усреднение сигнала создает статистическую картину сердечной деятельности, однако работающее сердце — динамическая система со стохастическими параметрами, состояние которой должно оцениваться по электромагнитным характеристикам в каждый момент времени [8]. Этим требованиям удовлетворяет методика последовательного анализа комплексов “от удара к удару” (“bit-to-bit”) [12], которая позволяет оценить динамичность появления и вариабельность параметров ППЖ от сокращения к сокращению. Исследования необходимо проводить в экранированном помещении, максимально снизив уровень шума, что позволяет максимально устранить помехи, но затраты на оборудование ограничивают их практическое применение [1].

Исходя из представленных замечаний, исследова-

тели обратили внимание на спектральный анализ ЭКГ ВР. Эта методика позволяет расширить диагностические возможности и имеет ряд очевидных преимуществ: нивелировано негативное влияние фонового шума и шума фильтра, нет необходимости в экранированных помещениях, возможность включить в исследование пациентов с блокадами ножек пучка Гиса [13, 14, 17, 18, 21]; кроме того, на результаты не влияет локализация ОИМ [12].

Спектральный анализ кардиосигналов впервые был предложен Cain M. et al. Авторы применили быстрое преобразование Фурье с разложением сигнала ЭКГ на составные синусоиды с различной частотой и амплитудой [12], что позволяет оценить спектральную плотность мощности составляющих кардиосигнала. Затем обнаружилось, что у пациентов с желудочковой тахикардией (ЖТ) преобладают высокочастотные компоненты, характерные для ППЖ [12]. Следовательно, выявление высокочастотного содержания спектра может свидетельствовать о существовании условий для фрагментирования электрической активности желудочков и развития нарушений ритма. И все же, и этот метод не лишен недостатков: для анализа используется не непрерывная запись ЭКГ, а короткие интервалы (т.н. временное “окно”), т.е. только часть комплекса QRS, что может несколько ослаблять исследуемый сигнал. Кроме того, разрешения по частоте и по времени не постоянны, переменны [12] и, в целом, методика дает частотную картину сигнала, усредненную по времени, что не позволяет наблюдать изменение сигнала со временем [11].

Очевидно, более перспективен метод анализа частотных характеристик ППЖ без сигнал-усреднения [11]. В этих работах используется методика спектрального анализа ППЖ — вейвлет-преобразование (Wavelet-transform) для составления частотно-временной карты сигнала (wavelet — маленькая, короткая волна, всплеск — англ.), что позволяет без усреднения сигнала по большому количеству кардиоциклов получать регистрацию ППЖ и анализировать их современными радиофизическими методами [4, 6, 7]. Метод предполагает точное исследование колебательных процессов различной периодичности, обес-

печивает двумерную развертку исследуемого одномерного сигнала, при этом частота и координата рассматриваются как независимые переменные. Такое “подробное” изучение сигнала позволяет “увидеть и лес, и деревья” [20]. От преобразования Фурье вейвлет-преобразование отличается тем, что операция умножения на “окно” содержится в самой базисной функции, при этом происходит адаптация “окна” к сигналу, что при изменении масштаба позволяет более точно, чем на самом спектре, выделить частоты с наибольшей амплитудой [11].

Большинство современных работ по данному вопросу рассматривают лишь обнаружения ППЖ и дальнейшие статистические исследования. Такие работы носят описательный характер и не имеют количественных критериев, поэтому и возникает необходимость в разработке новой методики регистрации и анализа низкоамплитудных кардиосигналов, помогающей осуществлять раннюю диагностику электрической нестабильности сердца — существенного фактора прогноза сердечно-сосудистых заболеваний.

Детальное изучение исследований, в основном проводившихся по методике сигнала усредненной электрокардиографии, показали, что низкоамплитудные сигналы ППЖ имеют шумовой характер, и потому для их анализа необходимо применять хорошо развитые в радиофизике методы анализа шумов.

Цель — исследование количественных характеристик ППЖ у больных ИБС.

Материал и методы

Группу исследования составили 104 больных (46–83 лет) различными вариантами ИБС, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии БСМП в связи с дестабилизацией состояния. Всем пациентам проводили исследование ППЖ, используя предложенный нами метод записи ЭКГ без временного и пространственного усреднения сигнала [4, 6–8]. Регистрацию и анализ ЭКГ проводили на компьютерном кардиографе при поступлении больного в стационар, а также на 3, 7, 14 сутки госпитализации.

Контрольная группа представлена 49 условно здоровыми волонтерами в возрасте 18–65 лет.

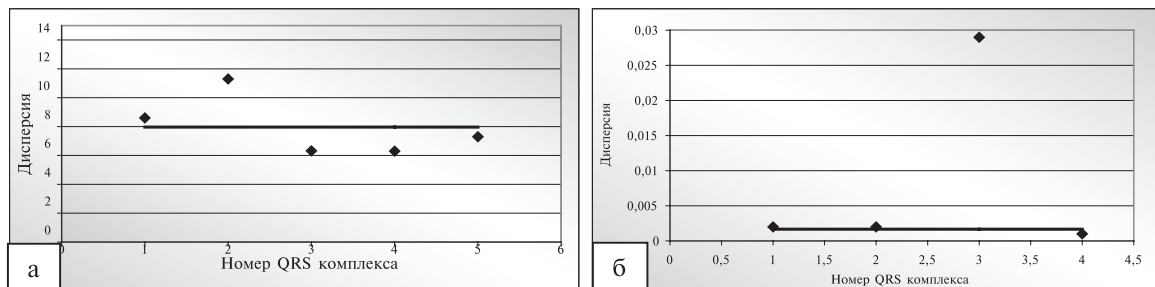


Рис. 3. Пример кратковременной динамики параметров распределения ППЖ в группе условно здоровых (а) и у больного с повторным ОИМ без зубца Q на 3 сутки заболевания (б). Точками обозначена дисперсия, рассчитанная для каждого последовательного QRS комплекса, прямой линией — рассчитанное среднее арифметическое.

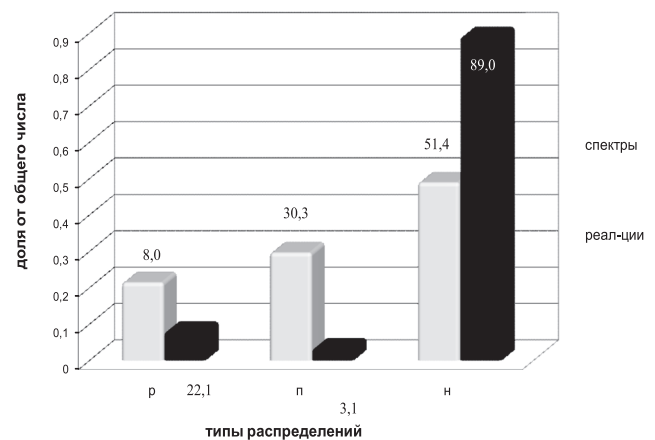


Рис. 2. Полученные виды распределения спектров и количества реализаций (в %) (р — релеево-е, п — пуассоновское, н — нормальное распределения).

Для выявления ППЖ применяли следующие критерии [5]:

- продолжительность комплекса QRS > 114 мс;
- сигнал конечной части комплекса QRS < 40 мкВ;
- среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS < 25 мкВ.

ППЖ диагностировали при обнаружении 2 из 3 перечисленных “классических” критериев.

Расчеты и графические иллюстрации выполнены с помощью пакетов Mathcad 2000 и специализированных статистических пакетов STATISTICA for Windows 5.0.

Результаты и обсуждение

При анализе шумовых характеристик мы исходили из предположения, что имеются два предельных случая источников сигналов ППЖ (рис. 1).

- Источников сигналов очень много, они излучают независимо друг от друга (т. е. амплитуды и фазы каждого распределены случайным образом). Очевидно, что, регистрируя суммарный сигнал, который складывается из сигналов, образованных каждым из бесконечного числа источников (т. е. фрагментов), мы в пределе должны получать нормальное или гауссово распределение для регистраций отдельного ППЖ.

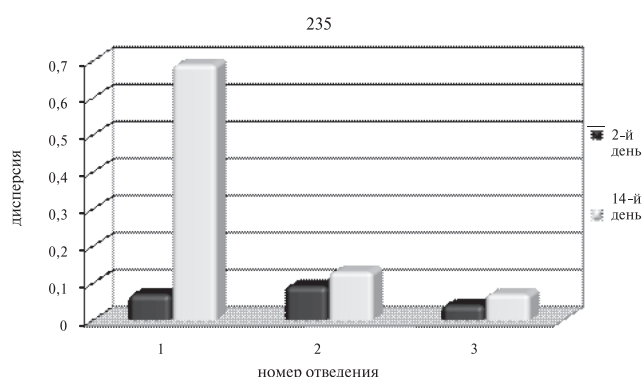


Рис. 4. Распределения σ^2 в трех стандартных отведениях на 1-й и 14-й дни заболевания у пациента с повторным ОИМ без зубца Q.

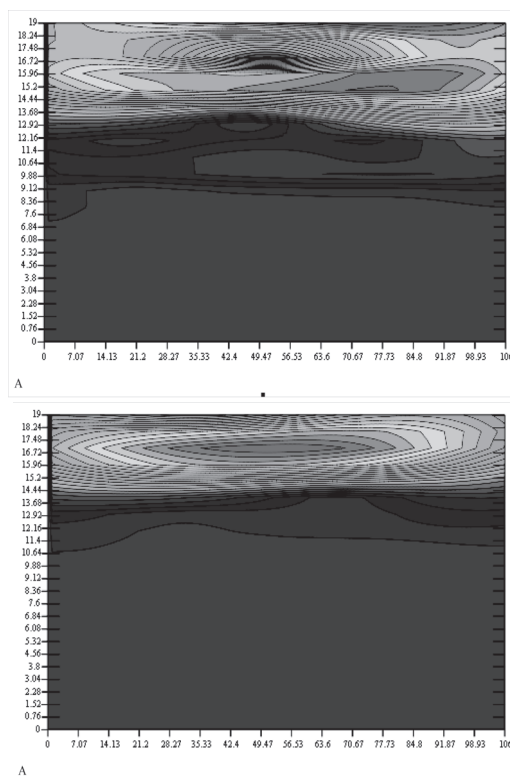


Рис. 5. Изменение частотно-временной картины ППЖ: а — первые, б — третьи сутки заболевания (ось абсцисс — время, мсек., ось ординат — периоды колебаний, мсек.) — пояснения в тексте.

- Источников излучения мало, но они излучают независимо друг от друга и кратковременно. Нетрудно видеть, что в этом предельном случае, по-видимому, должно иметь место распределение Пуассона для суммарного сигнала от всех источников шумов.

- Третий (промежуточный) случай, можно предположить, удовлетворяет распределению Релея, поскольку вид его распределения по форме похож на оба упомянутых выше предельных распределения.

Из общего количества регистраций ППЖ, релеевских с дисперсией от 1,4 до 27,8 оказалось 8%, пуас-

соновских с константой λ — от 2,19 до 15,09 — 3%, и нормальных с дисперсией от 0,23 до 361 — 89%.

Для исследования периодической и квазипериодической частей сигналов ППЖ были изучены спектры отдельных регистраций ППЖ с применением метода дискретных преобразований Фурье. Далее для спектров также выдвигались гипотезы о виде функции распределения амплитуд спектральных составляющих, с различными доверительными интервалами. При этом нормальному закону распределения с дисперсией от 0,002 до 1,52 подчинялся 51,4% спектров, пуассоновскому с константой распределения λ — от 0,0007 до 3,02 — 30,3%, релеевскому с дисперсией — от 0,004 до 1,11 — 22,1%. Анализ показал, что для подавляющего большинства записей с ППЖ и их спектров амплитуды распределены согласно закону Гаусса (рис. 2). Это свидетельствует о том, что сигналы от разных областей (фрагментов) миокарда появляются независимо друг от друга и не совпадают ни по времени, ни по амплитуде, т. е. субстратом появления ППЖ, возможно, являются участки ишемии миокарда.

Дополнительно была исследована кратковременная и длительная динамика параметров ППЖ. В первом случае оценивались изменения параметров ППЖ при переходе от одного QRS комплекса к другому в рамках одного отведения, во втором — в течение двух недель пребывания в стационаре.

Для исследования кратковременной динамики анализировались 5-6 последовательно идущих QRS комплекса. Для каждого из них проводился анализ регистрации и спектра регистрации на принадлежность к одному из вышеупомянутых распределений (нормальное, релеевское, пуассоновское). Результаты анализа регистраций и спектров регистраций в группе условно здоровых показали, что при переходе от одного QRS комплекса к другому параметры распределений, как правило, колеблются около некоторого среднего значения, хотя и наблюдаются отклонения. Подобное постоянство значений параметра ППЖ отражает более или менее стабильную работу сердечной мышцы без внезапных отклонений от нормы. Таким образом, при проведении анализа можно рекомендовать брать значение параметра распределения, усредненное по нескольким QRS комплексам. Это позволит получать более точное значение параметра, чем при анализе только одного QRS комплекса (рис. 3 а).

Результаты исследования кратковременной динамики параметров регистраций и спектров регистраций ППЖ показали, что обычно, как и у условно здоровых, параметры ППЖ разных QRS комплексов пациентов распределены около среднего значения. Но, в отличие от группы условно здоровых, в группе пациентов довольно часто наблюдаются отклонения значения параметров ППЖ отдельных QRS комплексов от параметров

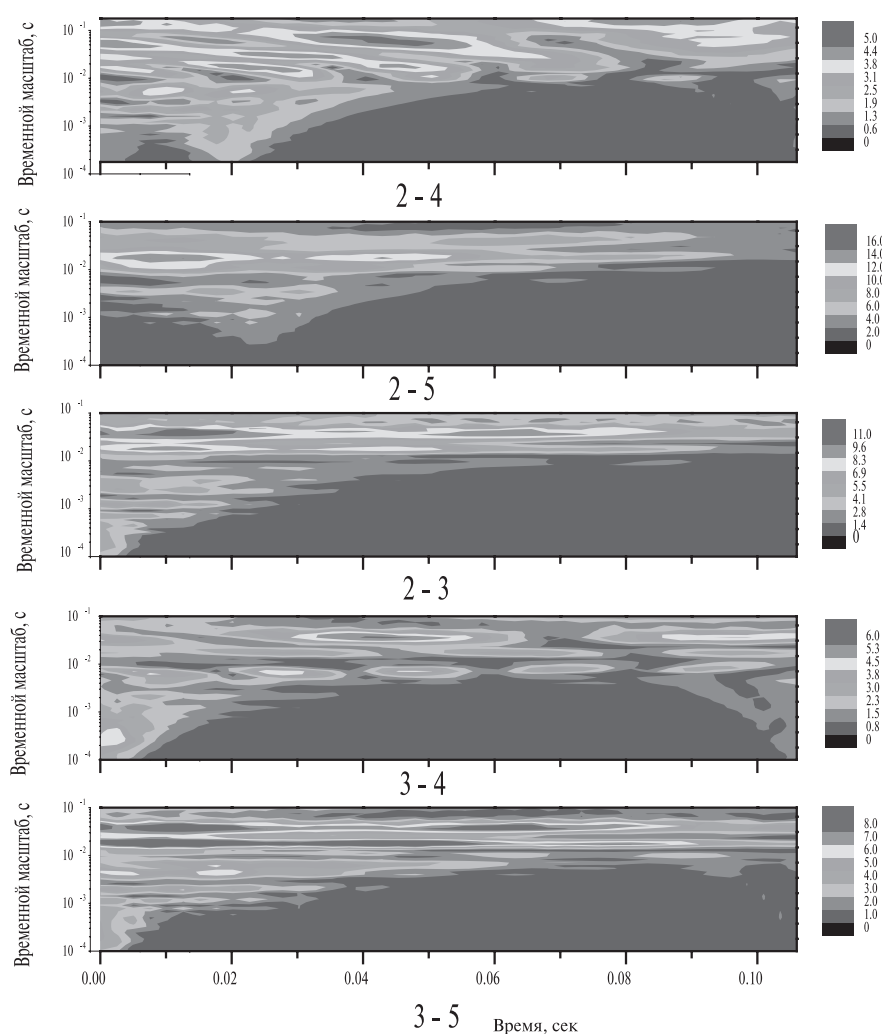


Рис. 6. Кросс-вейвлет спектры ППЖ для пар отведений. Диапазон частот высокой корреляции составляет 18,7 – 44,6 Гц, наблюдается в виде достаточно коротких отрезков времени по всей регистрации ППЖ.

ППЖ соседних QRS комплексов. Также наблюдаются случаи, когда значение параметров ППЖ плавно изменяется, возрастая или убывая. Это можно объяснить нестабильностью миокарда при ИБС. Такой тип исследования дает дополнительный инструмент наблюдения кратковременных изменений работы сердечной мышцы (рис.3 и 6). Таким образом, для пациентов также можно использовать метод усреднения параметров распределений ППЖ нескольких QRS комплексов, но при этом учитывать влияние нестабильности миокарда, и при вычислении среднего не включать в расчет ППЖ, параметры которых явно выходят за рамки допустимого отклонения от среднего.

По результатам оценки долговременной динамики параметров ППЖ можно проследить изменения количества, локализации и характеристик источников ППЖ. Так, в примере, приведенном на рис.4, к 14 суткам заболевания отмечено существенное (в 10 раз) увеличение интенсивности ППЖ, что может свидетельствовать об увеличении количества источников сигналов.

На следующем этапе исследования был проведен частотно-временной анализ записей ППЖ. Для каждого сигнала вычислялись вейвлет-спектр и модуль комплексного спектра, т. е. амплитудный спектр, в котором колебания вдоль оси времени отсутствуют. Анализ спектров вейвлет-преобразований позволяет наблюдать эволюцию кардиосигнала на протяжении выбранного нами отрезка электрокардиограммы, тогда как анализ модулей спектров позволяет более точно, чем на самом спектре, выделить частоты с наибольшей амплитудой. Для обоих показателей мы также оценивали кратковременную и длительную динамику (рис. 5). При обоих измерениях наблюдалась одна и та же частота 58 Гц. На третий день заболевания в сигнале выделились дополнительные составляющие, соответствующие частотам 66 Гц, 77 Гц, 83 Гц и 100 Гц.

Несмотря на некоторое сходство вейвлет-спектров для разных отведений, трудно на глаз определить, для каких частот и в какое время по длительности ППЖ будет иметь место корреляция сигналов из двух

отведений. Для преодоления этого мы применили метод кросс-вейвлет анализа спектров ППЖ, позволяющий при сопоставлении пар отведений выделить диапазон частот высокой корреляции (рис. 6).

Выводы

1. Метод вейвлет-преобразований ППЖ позволяет отойти от традиционного в кардиологии усреднения сигнала и исследовать сердце как динамическую систему. Анализ спектров вейвлет-преобразований, отслеживание кратковременной и длительной эволюции амплитудного спектра сигнала ЭКГ — дополнительная возможность оценки кратковременных нарушений электрофизиологической деятельности сердца, а также получения детальной информации о течении заболевания и состоянии пациента.

2. Применение метода построения частотно-временной карты сигнала с помощью вейвлет-преобра-

зований способствует обнаружению новых высокочастотных составляющих сигналов ППЖ, определению местоположения источников сигналов, их размеров и характеристик.

3. Кросс-вейвлет корреляция записей ЭКГ ВР в различных отведениях позволяет определять области генерации различных частот в миокарде.

4. Примененные нами методики изучения некоторых количественных характеристик ППЖ представляются нам довольно перспективными и требуют дальнейших исследований в этой области, сопоставления полученных данных с клиническими особенностями и течением заболевания, и, по возможности, оценки прогностического значения частотных характеристик ППЖ. Полагаем, это позволит углубить неинвазивную диагностику кардиопатологии для понимания более тонких процессов на клеточном уровне.

Литература

1. Акашева Д. У. Поздние потенциалы желудочков: электрофизиологическая основа, методы регистрации и клиническое значение // Кардиология. — 1991. — 31 № 9. — С. 76-80.
2. Бобров В.А., Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Желудочковые аритмии у больных с сердечной недостаточностью: механизмы возникновения, прогностическое значение, особенности лечения. // Кардиология. — 1994. — 11. — С.66-70.
3. Галивич А.С., Камалов Г.М. Поздние потенциалы желудочков // Каз. мед.журнал. — 1993. — 74. — №5. — С.368-369.
4. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. и др. Исследование поздних потенциалов желудочков у больных нестабильной стенокардией с депрессией сегмента ST // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — 1. — №4. — С.47-53.
5. Степура О.Б. и др. Клиническая значимость сигнал-усредненной электрокардиографии (по материалам 17-го и 18-го конгрессов Европейского общества кардиологов). // Российские Медицинские Вести. — 1997. — №1. — С.42-45.
6. Латфуллин И.А., Тептин Г.М. Возможности электрокардиографии высокого разрешения. — Казанский медицинский журнал // 1998. — № 2. — с.87-91.
7. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Хромова А.М. Депрессия сегмента ST у больных нестабильной стенокардией (клинико-прогностическое значение) — Казань: "Медицина". — 2003. — 126 с.
8. Латфуллин И.А. Изучение деятельности сердца как стохастической системы. Актуальные вопросы кардиологии и ангиологии: сб.тез.: — Ижевск, 1994. — ч.1. — С.44-48.
9. Легконогов А.В. Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков // Кардиология. 1997. — №10. — С.57-65.
10. Рузов В.И. и др. Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4 (6). — С. 21-26.
11. Тептин Г.М., Латфуллин И.А., Мамедова Л.Э.. Исследование характеристик низкоамплитудных кардосигналов с применением вейвлет-преобразований. Ученые записки Казанского государственного университета. — 2006. — Т.148. — Кн.3. — С.116-124.
12. Кулумбаев Б.Б. и др. Электрокардиография высокого разрешения: некоторые методические подходы при анализе поздних потенциалов желудочков // Кардиология. — 1994. — Т. 34, № 5-6. — С. 15-21.

С остальными источниками литературы (13-21) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

The study was aimed at assessing qualitative characteristics of late ventricular potentials (LVP) in 104 patients with various clinical forms of coronary heart disease (CHD). LVP assessment was performed at Days 3, 7, and 14 after admission to the acute cardiac care unit. The control group included 49 relatively healthy volunteers.

For the majority of LVP and LVP spectre records, the amplitudes were consistent with the Gaussian random distribution. In addition, short and long-term dynamics of LVP parameters was investigated, after calculation of wavelet spectre and complex spectre module for each signal. To identify the high-correlation frequencies for paired leads, the cross-wavelet LVP analysis was used.

Key words: High definition electrocardiography, late ventricular potentials, cross-wavelet, spectre analysis.

Поступила 30/08-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: 8 (917) 255-55-74

E-mail: profz@yandex.ru

[Латфуллин И.А. - д.м.н., заслуженный врач Республики Татарстан, профессор, сотрудник отделения неотложной кардиологии, Ким З.Ф. (*контактное лицо) — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, Тептин Г.М. - д.ф.-м.н., профессор кафедры радиоастрономии, Мамедова Л.Э. - аспирант кафедры радиоастрономии].

КОРЕКЦИЯ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ С ПОМОЩЬЮ РЕГУЛЯРНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

Медведев И.Н.^{*}, Савченко А.П.

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

Резюме

Применение индивидуально подобранных физических нагрузок у молодых людей с высоким нормальным артериальным давлением нормализует у них реактивность сердечно-сосудистой системы, усиливает перекисное окисление липидов и приближает к норме нарушенные показатели тромбоцитарного гемостаза. Применение рациональных физических тренировок в течение 12 мес полностью оптимизирует повышенную адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов in vitro, что закрепляется при продолжении тренировок.

Ключевые слова: высокое нормальное артериальное давление, физические нагрузки, тромбоциты, молодой возраст.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) начинает все отчетливее “молодеть”, поражая наиболее трудоспособный возраст [6]. Частым предшественником ее формирования является высокое нормальное артериальное давление (ВНАД). Не исключено, что отмечающиеся при ВНАД признаки активации тромбоцитарных функций в последующем способны усугубляться при манифестировании АГ, быстро приводя к развитию внутрисосудистого тромбообразования [6]. Вместе с тем, особенности нарушения функционального состояния тромбоцитов у молодых лиц с ВНАД с отягощенной наследственностью по АГ изучены недостаточно.

Достаточно эффективным немедикаментозным компонентом коррекции повышения артериального давления и нарушений функций тромбоцитов являются дозированные статические и динамические физические нагрузки [2, 6]. В то же время данный вид коррекции не испытывался у молодых лиц с ВНАД в плане нивелирования у них тромбоцитарных дисфункций.

В связи с этим, авторами была поставлена задача выявить возможности коррекции нарушений тромбоцитарного гемостаза у молодых лиц с ВНАД с помощью дозированных физических нагрузок.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 34 молодых человека с ВНАД, риск 1, в возрасте 18 лет, в т.ч. 18 мужского пола и 16 женского (критерии ДАГ 3 (2008). У пациентов отмечалось 1-2 фактора риска: семейная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и, в ряде случаев, курение. Группу контроля составили 140 здоровых молодых лиц аналогичного возраста, без вредных привычек и наследственной отягощенности, регулярно не испытывающие физических нагрузок. Величину

показателя функциональной реактивности (ПФР) сердечно-сосудистой системы (ССС) определяли по методу Лебедевой О.Д. и соавт. [4]. По величине ее приращения на фоне психоэмоциональной нагрузки оценивали тип реактивности ССС: при значении ПФР более 20 усл.ед. реактивность считалась гиперфункциональной, при значении ПФР менее 10 усл.ед. реакцию на нагрузку оценивали как гипофункциональную, а при значениях ПФР от 10 до 20 усл.ед. тип функциональной реактивности считали нормальным. Определяли активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию ТБК-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед” и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [1], а внутритромбоцитарное ПОЛ — по концентрации базального малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислотой [3] в известной модификации [8]. Производили подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом (Шитикова 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.), ристомидина (0,8 мг/мл.) (НПО “Ренам”), адреналина (5×10^{-6} М., завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.) [7]. Всем взятым под наблюдение 34 молодым людям с ВНАД назначались регулярные дозированные физические тренировки согласно разработанной авторами схеме, включающие утреннюю гигиеническую гимнастику, лечебно-профилактическую гимнастику и дробные занятия физическими упражнениями на протяжении дня. Дизайн исследования включал исходную оценку исследуемых показателей и определение их динамики через 1, 2 и 4 года регулярных физических нагрузок. Статистическая

Таблица

Агрегационная активность тромбоцитов у молодых людей с высоким нормальным артериальным давлением

Параметры		Молодые люди, имеющие в студенческом возрасте высокое нормальное артериальное давление, (M±m)				
		Исход	Регулярные физические тренировки			Средние значения у здоровых молодых людей студенческого возраста, физически нетренированных (n=141, M±m)
		18 лет, n=34	19 лет, n=34	20 лет, n=34	22 года, n=28	
Агрегация тромбоцитов	АДФ, с.	39,1±0,13	46,2±0,18 p ₁ <0,05	46,6±0,14	46,4±0,14	44,0±0,11 p<0,01
	Коллаген, с.	28,6±0,20	34,8±0,12 p ₁ <0,05	34,4±0,16	34,2±0,19	33,1±0,17 p<0,01
	Тромбин, с.	48,8±0,10	57,0±0,10 p ₁ <0,05	56,7±0,09	57,1±0,22	54,9±0,15 p<0,01
	Ристомин, с.	43,8±0,17	48,6±0,07 p ₁ <0,05	49,0±0,12	48,6±0,09	48,0±0,12 p<0,01
	H ₂ O ₂	44,1±0,15	49,2±0,11 p ₁ <0,05	49,8±0,14	49,6±0,07	48,9±0,14 p<0,01
	Адреналин, с.	94,7±0,14	102,7±0,09 p ₁ <0,05	102,9±0,11	102,5±0,24	100,9±0,12 p<0,01
	АДФ+адреналин, с.	31,7±0,16	36,9±0,08 p ₁ <0,05	36,8±0,03	36,7±0,16	35,7±0,13 p<0,01
	АДФ+коллаген, с.	24,1±0,20	27,7±0,12 p ₁ <0,05	27,6±0,14	27,8±0,20	27,1±0,13 p<0,01
	Адреналин+коллаген, с.	23,9±0,17	29,7±0,10 p ₁ <0,05	29,5±0,03	29,6±0,11	28,7±0,10 p<0,01

Обозначения: p — достоверность различий исхода и контроля, p₁ — достоверность в динамике в процессе коррекции.

обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты

В исходном состоянии систолическое артериальное давление у обследованных равнялось 138,4±2,16 мм рт. ст., диастолическое — 88,9±2,01 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 88,4±2,69 уд./мин. Приращение ПФР на нагрузке составило 30,1±2,60 усл.ед., что расценивалось как проявление гиперфункции ССС.

Через 12 месяцев коррекции у молодых людей с ВНАД систолическое артериальное давление снизилось до 130,2±2,74 мм рт. ст., диастолическое — до 85,2±1,25 мм рт. ст., частота сердечных сокращений уменьшилась до 84,0±1,93 уд./мин. При выполнении нагрузки отмечено уменьшение приращения значений ПФР на 11,5±2,24 усл.ед., что свидетельствует об устранении гиперфункции ССС, повышении толерантности последней к психоэмоциональной нагрузке и экономизации сердечной деятельности.

У находящихся под наблюдением молодых людей с ВНАД в исходе отмечено достоверное повышение ПОЛ плазмы. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила 3,46±0,16

мкмоль/л, в контроле — 3,21±0,81 мкмоль/л (p<0,05). Уровень МДА в тромбоцитах также оказался повышен — 0,64±0,25 нмоль/10⁹ тр, в контроле — 0,49±0,16 нмоль/10⁹ тр (p<0,01). Активация свободно-радикального окисления у молодых людей с ВНАД стала возможной в связи с ослаблением антиокислительной активности организма до 32,2±0,20% против 38,8±0,22% в контроле (p<0,01).

Назначение молодым людям с ВНАД рационально дозированных физических нагрузок через год тренировок нормализовало ПОЛ плазмы и тромбоцитов. Так, в плазме содержание ТБК-активных продуктов составило 3,23±0,15 мкмоль/л с усилением ее антиоксидантной активности 36,9±0,16%. На фоне регулярных тренировок у молодых людей достигнуто снижение активности ПОЛ в тромбоцитах — базальный МДА в них составил 0,50±0,17 нмоль/10⁹ тр. Количество тромбоцитов в крови молодых людей с ВНАД до и на фоне коррекции было в пределах нормы. У включенных в исследование до начала тренировок найдено ускорение АТ, наиболее выраженное под влиянием коллагена — 28,6±0,20 с (в контроле — 34,6±0,17 с). Несколько медленнее АТ развивалась у лиц с ВНАД под влиянием АДФ (39,1±0,13 с)

и ристомидина ($43,8 \pm 0,17$ с). АТ с H_2O_2 в группе лиц с ВНАД составила $44,1 \pm 0,15$ с. Тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле ($p < 0,01$) и были равны у молодых лиц с ВНАД $48,8 \pm 0,10$ с и $94,7 \pm 0,14$ с соответственно (табл.).

На фоне регулярных физических нагрузок у молодых людей с ВНАД увеличилось время АТ под влиянием всех испытанных индукторов. Через 12 мес. коррекции наиболее активным индуктором АТ у них оказался коллаген. Несколько менее активны были АДФ, ристомидин и H_2O_2 . Позднее развивалась АТ ($p < 0,01$) под влиянием тромбина и адреналина.

Дальнейшее трехлетнее наблюдение за продолжившими тренировки молодыми людьми, имевшими в 18 лет ВНАД, не выявило отрицательной динамики всех нормализовавшихся функциональных и лабораторных показателей до конца наблюдения.

Таким образом, регулярные дозированные физические нагрузки, начатые в 18-летнем возрасте у лиц с ВНАД, способны оптимизировать функциональную активность ССС и активность тромбоцитарного гемостаза, что может служить основой профилактики АГ в последующем.

Обсуждение

Применение рациональных физических нагрузок у кардиологических больных способно улучшать обмен веществ, стимулируя скрытые резервы организма [2, 5].

Так, в результате применения физических тренировок у молодых людей с ВНАД отмечена нормализация состояния функциональной реактивности ССС в ответ на дозированную психоэмоциональную нагрузку, обеспечивая толерантность к ней, оптимизируя гемодинамику в условиях стресса и снижая, тем самым, степень риска развития в последующем артериальной гипертензии [4].

Выявленное небольшое усиление свободно-радикальных окислительных процессов в плазме и тромбоцитах у обследованных молодых людей с ВНАД говорит о снижении активности антиокислительной системы организма. Кроме того, повышенное образование МДА тромбоцитами является маркером начинающегося усиления активности метаболизма мембранных фосфоинозитолов и возрастающего тромбоксанообразования. Положительное воздействие комплекса физи-

ческих тренировок на состояние ПОЛ в организме молодых людей с ВНАД, очевидно опосредовано его влиянием на активность симпатической нервной системы и на тонкие клеточные процессы. Максимально оно проявилось к концу первого года тренировок. Снижение уровня МДА в тромбоцитах у наблюдаемых молодых людей с ВНАД указывает на понижение активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с достижением физиологического уровня образования в них тромбоксана.

Улучшение показателей АТ у молодых лиц с ВНАД на фоне применения дозированных физических нагрузок свидетельствует о положительном влиянии их на тромбоцитарный гемостаз. Эти эффекты обусловлены улучшением обменных процессов, снижением гиперсимпатикотонии и оптимизацией ПОЛ в плазме и тромбоцитах. Удлинение времени АТ под влиянием ристомидина у наблюдаемых молодых людей с ВНАД на фоне тренировок говорит об уменьшении содержания в крови фактора Виллебранда. Положительная динамика АТ с H_2O_2 дополнительно свидетельствует о нарастании активности системы антиокисления в тромбоцитах — прежде всего, каталазы и супероксиддисмутазы. Иными словами, рациональные физические нагрузки у молодых людей с ВНАД предпочтительно применять сразу после установления факта нарастания артериального давления, что эффективно оптимизирует реактивность сердечно-сосудистой системы и тромбоцитарный гемостаз в течение года тренировок. Продолжение физических нагрузок поможет закрепить достигнутую оптимизацию активности тромбоцитарного гемостаза у молодых людей с ВНАД, способствуя снижению риска формирования АГ и торможению развития сосудистых осложнений до более старшего возраста.

Заключение

Применение дозированных физических нагрузок у молодых людей с высоким нормальным артериальным давлением нивелирует повышенную реактивность сердечно-сосудистой системы, имеющееся усиление перекисного окисления липидов, приближая к норме активность нарушенного тромбоцитарного гемостаза. Эти изменения достигают максимума к концу года занятий, во многом предвзя у этих молодых людей усиление тромбоцитарного гемостаза в последующем.

Литература

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000. 167.
2. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Коррекция нарушений тромбоцитарного гемостаза немедикаментозными средствами у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Клиническая медицина. 2003; т.81, №4:31-34.
3. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979; №5: 414-417.
4. Лебедева О.Д., Радзиевский С.А., Бугаев С.А. Способ оценки состояния функциональной реактивности сердечно-сосудистой системы. RU 2207044 (27.06.2003).
5. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И. Роль гипокалорийной диеты и дозированных физических нагрузок в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Medline. ru. 2003; т.IV; 437-440.
6. Рекомендации Российского медикаментозного общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов "Диагностика и лечение артериальной гипертензии". Третий пересмотр. Москва, 2008; 32.
7. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб, 1999: 49-53.
8. Schmith J.B., Ingerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet // J.Lab. Clin. Med. 1976; 88 (1): 167-172.

Abstract

In young people with high normal blood pressure, individually developed programme of physical training could normalise cardiovascular reactivity, lipid peroxidation, and platelet hemostasis parameters. Twelve-month physical training programme completely optimised platelet adhesion and aggregation in vitro, which was increased at baseline. This beneficial effect could be even stronger, if physical training continues.

Key words: High normal blood pressure, physical training, platelets, young age.

Поступила 14/12-2009

© Коллектив авторов, 2010
305035, г. Курск, ул. Пирогова, дом 126
Тел.: 8-910-273-22-63

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Савченко А.П. — доцент кафедры истории, теории и методики социальной работы].

Пропафенон (Пропанорм) в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП)

Пароксизм ФП
Стабильная гемодинамика

Менее 48 часов

Нет признаков декомпенсированной ХСН, острого коронарного синдрома, обструктивных заболеваний легких

Прием пероральной нагрузочной дозы пропафенона (Пропанорма) 450-600 мг

Более 48 часов

Решение вопроса о восстановлении синусового ритма после проведения чреспищеводной эхокардиографии, подготовка к плановой кардиоверсии

По ACC/AHA/ESC guidelines for the management of atrial fibrillation/ Eur. Heart Journal, 2006, v. 27, p. 1995;
Многоцентровое исследование «ПРОМЕТЕЙ» 2005-2007

Пропафенон (Пропанорм) при сохранении синусового ритма у больных с рецидивирующей формой ФП

Персистирующая форма ФП, для удержания синусового ритма необходим постоянный прием антиаритмической терапии

Назначение антикоагулянтной терапии варфарином или ацетилсалициловой кислотой

Нет признаков декомпенсированной ХСН (ФВ ЛЖ более 40%), синдрома слабости синусового узла, АВ-блокады, обструктивных заболеваний легких

Гипертрофия левого желудочка менее 1,4 см

Постоянный прием пропафенона (Пропанорма) в суточной дозе 450 мг в три приема.

Также возможно применение препарата в суточной дозе 600 мг в два приема.

При частых пароксизмах суточная доза пропафенона увеличивается до 900 мг в три приема.



По ACC/AHA/ESC guidelines for the management of atrial fibrillation/ Eur. Heart Journal, 2006, v. 27, p. 2010;
Многоцентровое исследование «ПРОМЕТЕЙ» 2005-2007

Пропафенон в лечении желудочковых экстрасистолий

Желудочковая экстрасистолия

Нет признаков острого коронарного синдрома, декомпенсированной ХСН (ФВ ЛЖ более 40%), синдрома слабости синусового узла, АВ-блокады, обструктивных заболеваний легких

Гипертрофия левого желудочка менее 1,4 см

Постоянный прием пропафенона в суточной дозе
450-900 мг в три приема

По H.J.G.M. Crijns, M.A.Allessie, G.Y.H. Lip // Cardiology, 2006



Материал подготовлен президентом ВНОК, академиком РАМН, д.м.н., профессором Огановым Р.Г., д.м.н. профессором Фоминой И.Г., к.м.н. Тарзимановой А.И.

СЛУЧАЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПОЖИЛОЙ ЖЕНЩИНЫ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Джанашия П. Х.^{1*}, Николенко С.А.¹, Назаренко В.А.¹, Осмиева Л.И.², Куницкий Ю.Б.², Крылова Н.С.¹, Авдеева Е. В.¹.
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра общей терапии ФУВ¹; Городская клиническая больница № 81²

Резюме

Представлены данные клинико-инструментального и патологоанатомического исследования пожилой пациентки с необструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, осложнившейся бивентрикулярной сердечной недостаточностью и тромбоэмболией легочной артерии, приведшей к смерти больной. Обсуждаются проблемы диагностики и варианты течения гипертрофической кардиомиопатии с возможными исходами болезни.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, пожилой возраст, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) встречается в 0,2–0,5 % в популяции и является одним из наиболее частых генетически детерминированных заболеваний человека [1, 9]. В его основе лежат множественные дефекты генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда [3]. До недавнего времени преобладало представление о том, что ГКМП встречается преимущественно в молодом возрасте и характеризуется высоким риском внезапной смерти. Согласно современным данным, клинические проявления заболевания могут возникнуть в любом возрасте — от младенческого до старческого [2, 6].

Мы в своей практике столкнулись со случаем впервые выявленной ГКМП у пожилой женщины, осложнившейся бивентрикулярной сердечной недостаточностью и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), приведшей к смерти больной. Приводим описание истории болезни пациентки, наблюдавшейся в кардиологическом отделении ГКБ № 81.

Больная П., 81 год, была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение с направительным диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения III функционального класса. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Недостаточность кровообращения II Б стадии, асцит. При поступлении пациентка жаловалась на сильную одышку в покое, слабость. Из анамнеза известно, что около 15 лет страдала постоянной формой фибрилляции предсердий. Год назад у больной появилась одышка при ходьбе, затем в покое, отеки нижних конечностей. Со слов дочери, больная вела активный образ жизни, еще год назад ездила на велосипеде. Уровень АД всегда был нормальным. Дочь указала, что при настоящей госпитализации врач скорой помощи ввел пациентке изокетспрей, после чего у нее резко усилилась одышка, и она посинела.

На момент поступления состояние тяжелое. При осмотре — диффузный цианоз. Частота дыхательных движений составляла 25 в мин. При аускультации в нижних отделах легких выслушивались единичные

влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный. ЧСС — 80 в мин. Выслушивался громкий систолический шум на верхушке сердца; АД — 120/80 мм рт.ст. Печень выступала из-под края реберной дуги на 4 см. Отмечались массивные отеки стоп, голеней, бедер, анасарка. На основании данных анамнеза и осмотра был поставлен диагноз: ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III стадии I степени. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Недостаточность кровообращения II Б стадии. Ниже приведены данные инструментальных методов исследования:

Рентгенография грудной клетки: грудная клетка с выраженной деформацией за счет правостороннего кифосколиоза. Легкие без очаговых теней. Аорта склерозирована. Сердце значительно увеличено в поперечнике. Талия сглажена.

На ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСС 90 — 100 в мин. Отклонение ЭОС влево. В стандартных отведениях отмечался низкий вольтаж комплексов QRS (рис. 1).

Пациентке в течение 6 дней проводилась следующая терапия: капотен 6,25 мг 3 раза в день, нитросорбид 10 мг 3 раза в день, дигоксин по 1 таб. в день, карведилол 3,125 мг 1 раз в день, лазикс 80 мг внутривенно струйно, гипотиазид 25 мг 1 раз в день, верошпирон 50 мг 1 раз в день, гепарин 10 000 ед. 2 раза в день подкожно.

На фоне проводимой терапии состояние больной не улучшилось. Периодически усиливалась одышка до 30 дыхательных движений в мин. Отеки нижних конечностей не уменьшились. На ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСС 90 — 100 в мин. АД на уровне 120/80 — 105/70 мм рт.ст.

Пациентке было проведено эхокардиографическое исследование. Конечно-диастолический размер левого предсердия (ЛП) составил 4,8 см; конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) — 5,2 см, конечно-систолический — 3,0 см. Выносящий тракт правого желудочка (ПЖ) оказался расширенным до 4,3 см. Переднезадний размер правого предсердия (ПП) соста-

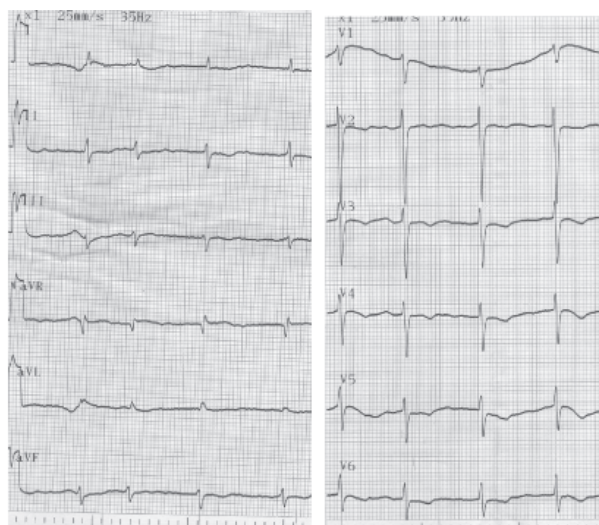


Рис. 1. ЭКГ больной П., 81 год.

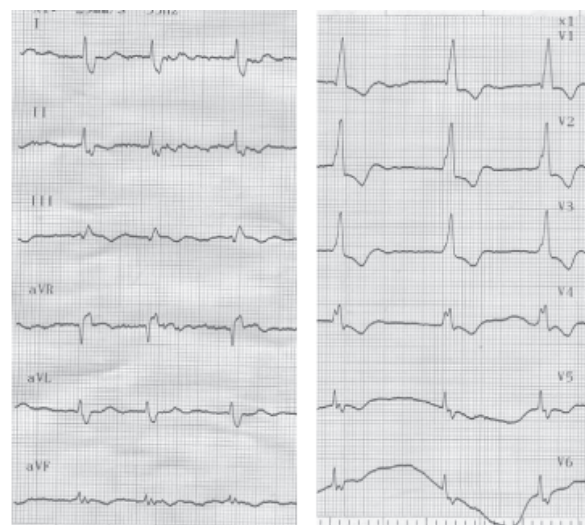


Рис. 2. ЭКГ больной П., 81 год.

вил 5,8 см. Конечного-диастолический объем ЛЖ оказался равным 88 мл, а конечного-систолический — 41 мл. При этом фракция выброса (ФВ) ЛЖ была равна 56 %. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу составляла 1,3 см, толщина задней стенки ЛЖ также оказалась равной 1,3 см.

Таким образом, у больной имела место дилатация обоих предсердий и ПЖ, симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ небольшой степени выраженности. При этом полость ЛЖ имела маленькие размеры, а ФВ была в пределах нормальных значений. Сократимость МЖП оказалась сниженной. Была зарегистрирована трикуспидальная регургитация III степени и значительная легочная гипертензия (систолическое давление в ПЖ составило 64 мм рт.ст.)

Полученные данные послужили причиной пересмотра диагностической концепции и пациентке был поставлен диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность II Б стадии.

Лечение было изменено, и в течение 10 дней пациентка получала атенолол 25 мг утром и 12,5 мг вечером, дигоксин S таб. в день, лазикс 160 мг в/в ежедневно, гипотиазид 25 мг в день, верошпирон 25 мг в день, урегит 50 мг в день, гепарин по 5 000 ед. 2 раза в день подкожно.

Состояние больной улучшилось: одышка значительно уменьшилась (ЧДД 19 — 20 в мин). Отеки бедер были устранены, но отеки голеней и стоп не уменьшились. ЧСС снизилась до 65 в мин. АД сохранялось на уровне 120/80 — 100/70 мм рт.ст.

Через 10 дней состояние внезапно ухудшилось — больная впала в сопор. Отмечался диффузный цианоз. При аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание, слева ослабленное, большое количество влажных хрипов с обеих сторон, АД — 80/60 мм рт.ст.

На ЭКГ — мерцательная аритмия с ЧСС 60 — 65 в мин. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. S_1 , Q_{III} , отрицательный зубец Т в III отведении (рис. 2).

Больная была переведена в кардиореанимационное отделение, где, несмотря на интенсивную терапию, умерла через 5 часов после развития симптоматики.

При патологоанатомическом вскрытии обнаружено увеличение размеров сердца умершей, масса его составила 575 г, превысив норму почти в 2 раза. Отмечено утолщение стенок ЛЖ и МЖП до 1,4 см, утолщение миокарда ПЖ до 1,1 см, расширение полостей обоих предсердий и ПЖ, тромбоз ушка правого предсердия.

По органам наблюдались выраженные проявления хронической сердечно-сосудистой недостаточности: застойное полнокровие с уплотнением тканей почек и селезенки, мускатная печень, двусторонний гидроторакс, асцит, периферические отеки, эрозии и острые язвы слизистой оболочки желудка. Также выявлены и тромбоэмболические осложнения — пролонгированная тромбоэмболия легочной артерии с развитием инфаркта в нижней доле левого легкого, тромбоэмболия селезеночной артерии.

Гистологическое исследование выявило нарушение структуры миокарда. Сердечная мышца в различных отделах была представлена пучками или полями неравномерно гипертрофированных кардиомиоцитов, ориентированных в различных направлениях в одной, либо в разных плоскостях (рис. 3, 4):

Наблюдалось диффузное циркулярное утолщение стенок коронарных артерий в результате гипертрофии меди. Стенки мелких интрамуральных артерий были также утолщены, а их просветы сужены. Вокруг мелких сосудов вследствие склероза и отека отмечено муфтообразное расширение стромы (рис 5).

Выявленные нарушения архитектоники миокарда в виде участков хаотично расположенных кардиомио-

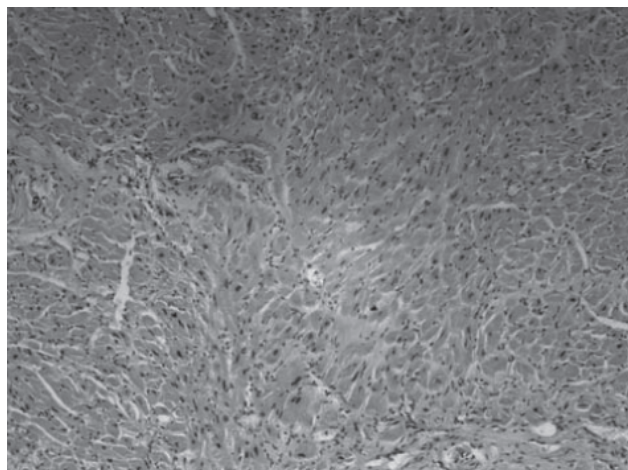


Рис. 3. Хаотичное расположение полей гипертрофированных кардиомиоцитов левого желудочка. (Увеличение 100. Окраска гематоксилином-эозином).

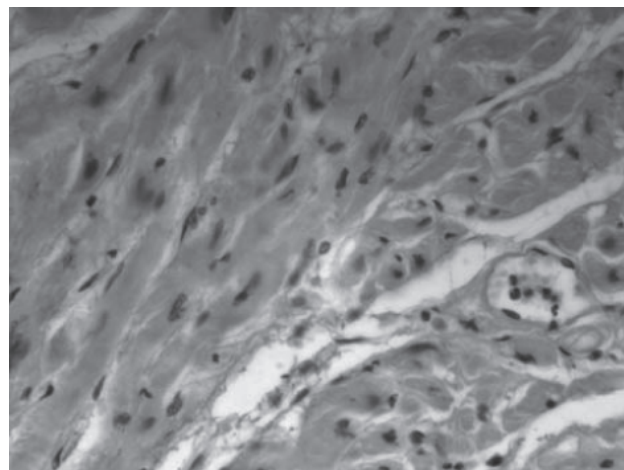


Рис. 4. Фрагмент миокарда с расположением кардиомиоцитов в различных плоскостях. (Увеличение 300. Окраска гематоксилином-эозином).

цитов и характерные изменения артериального русла сердца явились морфологическим подтверждением ГКМП, установленной клинически в последние дни жизни больной.

Выраженная перестройка артериального сосудистого русла также обнаружена в легких. В результате гипертрофии гладких мышц стенки артерий были резко утолщены, а просветы сужены местами вплоть до облитерации.

Заболевание сопровождалось нарушением кровообращения по большому и малому кругу, осложнилось тромбоэмболией легочной артерии, ставшей причиной смерти больной.

Кроме основной патологии было выявлено конкурирующее заболевание — атеросклеротическая аневризма брюшного отдела аорты с расслоением стенки на протяжении 2,5 см до уровня нижней брыжеечной артерии, устье которой в этом месте было стенозировано атеросклеротической бляшкой. Развившееся при этом нарушение кровообращения привело к инфаркту тонкой кишки, что также имело определенное значение в танатогенезе.

Заключительный диагноз

Основной: гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. Постоянная форма фибрилляции предсердий.

Осложнения: отек легких. Отек мозга. Недостаточность кровообращения III стадии. Тромбоэмболический синдром: тромбоэмболия легочной артерии, инфарктная пневмония правого легкого. Тромбоз мезентериальных сосудов.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: гипертрофическая кардиомиопатия: гипертрофия миокарда левого и правого желудочков (масса сердца 575 г). Фибрилляция предсердий, постоянная форма (клинические данные).

Конкурирующее заболевание: атеросклероз аорты с очаговым расслоением стенки брюшного отдела аорты до устья нижней брыжеечной артерии.

Осложнения: тромбоз ушка правого предсердия. Тромбоэмболия ствола и обеих ветвей легочной артерии. Тромбоэмболия селезеночной артерии. Очаговый инфаркт нижней доли левого легкого. Инфаркт подвздошной кишки. Острые язвы тела желудка, кровоизлияния в 12-перстную кишку. Отек легких, головного мозга.

Приведенный нами клинический случай подтверждает литературные данные, впервые появившиеся в 70-х годах прошлого века о выявлении ГКМП у лиц пожилого возраста. В тот период доля больных ГКМП старше 60 лет оценивалась в 1 — 2 % [7]. В 80-е годы эта цифра возросла до 18 %. Согласно современным эпидемиологическим данным, не менее 30 % больных ГКМП составляют пациенты пожилого и старческого возраста [2]. Обычно диагноз ГКМП устанавливается случайно при проведении эхокардиографии по тому или иному поводу. Диагностические ошибки и случаи позднего выявления заболевания не являются редкостью, как описанном нами клиническом наблюдении. Указанные обстоятельства связаны с рядом причин. Около половины больных в молодом возрасте не предъявляют жалоб и не имеют клинической симптоматики, поэтому заболевание часто выявляется при прохождении диспансеризации по тому или иному поводу. Клинические симптомы ГКМП не специфичны и могут встречаться при других заболеваниях. Свойственный ГКМП синдром стенокардии, а также инфарктоподобные изменения ЭКГ нередко являются причиной ошибочной диагностики ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда или постинфарктного кардиосклероза. Неправильная интерпретация физикальных данных может привести к диагнозу порока сердца. Иногда эти ошибочные диагнозы сменяют друг друга. Такие диа-

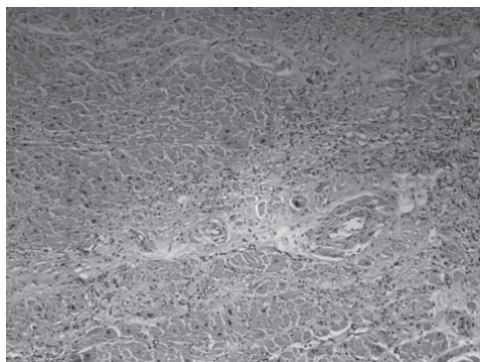


Рис. 5. Гипертрофия меди, утолщение стенок, стеноз артерий, периваскулярный склероз миокарда. (Увеличение 100. Окраска гематоксилином-эозином)

гностические ошибки далеко не безобидны, поскольку приводят к назначению препаратов, которые при ГКМП противопоказаны: нитратов, сердечных гликозидов, антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. В случае с наблюдаемой пациенткой применение изокет-спрея вызвало резкое ухудшение состояния, а проводимая терапия нитратами, ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами была неэффективна. Только после отмены нитросорбида и капотена, уменьшения дозы дигоксина и назначения бета-блокаторов состояние пациентки улучшилось.

По характеру течения ГКМП можно выделить злокачественный и доброкачественный варианты. В пер-

вом случае дебют заболевания приходится на детский и юношеский возраст [2, 3]. Характерно быстрое нарастание клинических симптомов с неблагоприятным исходом — внезапной смертью (факторы риска — молодой возраст, семейный анамнез, резко выраженная гипертрофия левого желудочка, “пробежки” желудочковой тахикардии, частые обмороки [12]. Доброкачественный вариант течения характеризуется длительным субклиническим периодом с дебютом заболевания в пожилом возрасте [10, 11]. Степень гипертрофии ЛЖ обычно небольшая. При этом могут встречаться следующие исходы болезни [1, 2, 4, 5, 8]:

- бивентрикулярная сердечная недостаточность с дилатацией обоих предсердий и ПЖ с развитием отека легочного синдрома; ЛЖ не дилатирован;
- ишемический инсульт;
- ТЭЛА;
- трансформация в дилатационную кардиомиопатию (в Японии — в 25 % случаев).

В описанном нами случае у больной наблюдалось длительное бессимптомное течение ГКМП с возникновением развернутого клинического синдрома после 70 лет. Диагноз ГКМП был установлен несвоевременно, спустя несколько лет после появления симптомов (фибрилляции предсердий). Исходом заболевания явилась бивентрикулярная сердечная недостаточность с отеком легочного синдрома и тромбоэмболией легочной артерии.

Литература

1. С. А. Габрусенко Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы (по материалам сообщения Международного комитета экспертов по ГКМП) // Consilium medicum. Том 01/№ 1/ 2006.
2. Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А., Крылова Н. С. Гипертрофическая кардиомиопатия. Учебное пособие. — М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2007. — 64 с., илл.
3. Иманов Б. Ж. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии. Обзор // Кардиология, № 4, 2003. С. 56 — 60.
4. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients // J Am Coll Cardiol. 2005 Oct 18;46(8):1543—50.
5. Bingisser R, Candinas R, Schneider J. et al. Risk factors for systolic dysfunction and ventricular dilatation in hypertrophic cardiomyopathy // Int J Cardiol. 1994 May;44(3):225—33.
6. Braunwald E., Seidman C.E., Ulrich S. Contemporary evaluation and management of Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation. 2002, V.106, p.1312—1316.
7. Hardarson T., Curiel R., De La Celzada C. et al. Prognosis and mortality of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Lancet. 1970; 1: 731.
8. Harris KM, Spirito P, Maron MS. et al. Prevalence, clinical profile and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 2006;114(3):216—225.
9. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies // Circulation. 2006;113:1807—1816.
10. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. JAMA 287: 1308, 2002.
11. Maron BJ, Casey SA, Hauser RG. et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age // J Am Coll Cardiol 2003;42:882—8.
12. Otto M. Hess. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol, 2003; 42:880—881.

Abstract

The paper presents clinical, instrumental, and pathologo-anatomical data for an elderly female patient with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy (DCMP), complicated by biventricular heart failure, pulmonary artery thromboembolism, and death. The problems of DCMP diagnostics, clinical variants, and possible outcomes are discussed.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, elderly age, pulmonary artery thromboembolism, heart failure.

Поступила 05/04-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел./факс: (495) 483-89-11

E-mail: therapyfuv@list.ru

[Джанашия П.Х. (*контактное лицо) — профессор, д.м.н., зав. кафедрой, Николенко С.А. — доцент кафедры, Назаренко В.А. — доцент кафедры, Осмиева Л.И. — врач приемного отделения, Куницкий Ю.Б. — зав. патологоанатомическим отделением, Крылова Н.С. — ассистент кафедры Авдеева Е.В. — аспирант кафедры].

ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА УГЛЕВОДНЫЙ, ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Стаценко М.Е.^{*}, Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Г.П.

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета, Волгоград

Резюме

Обследовано 100 пациентов в возрасте 45–70 лет, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса и сахарным диабетом (СД) типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. Больные рандомизированы на две группы по 50 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен милдронат в дозе 1,0 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. Включение милдроната в комплексную терапию ХСН у пациентов с СД типа 2 оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмен, достоверно уменьшает степень выраженности оксидантного стресса. Показано, что кардиопротектор милдронат в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД типа 2 способствует снижению функционального класса сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке, обладает антиангинальным эффектом и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, милдронат, углеводный и липидный обмен, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), так и сахарный диабет (СД) 2 типа являются распространенными, прогрессирующими и прогностически неблагоприятными заболеваниями, представляющими собой серьезную проблему для здравоохранения всех стран мира. По данным эпидемиологических исследований в 2002 году в России насчитывалось 8,1 миллиона человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 миллиона имели терминальный, III–IV функциональный класс заболевания [1]. Ежегодно в России количество больных СД 2 типа увеличивается в среднем на 6–7 %: если в 2000 году регистрировалось 8 млн. больных сахарным диабетом, то к 2025 году ожидается увеличение численности больных до 12 млн. человек [7].

В настоящее время получены доказательства отчетливой двусторонней причинно-следственной связи между двумя рассматриваемыми заболеваниями и достоверного ухудшения прогноза при их сочетании [18]. СД 2 типа значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вообще [24] и ХСН в частности [1]. Частота развития ХСН у больных сахарным диабетом варьирует от 15% до 30% [18]. Это связано с непосредственным влиянием заболевания на состояние сердечной мышцы, что приводит к нарушению функции левого желудочка.

Значение нейро-гуморальных систем — симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой — в формировании и прогрессировании ХСН не вызывает сомнений [5]. В то же время определенная роль при изучении патогенетических аспектов этого заболевания принадлежит метаболическим нарушениям.

Наиболее часто встречающимся нарушением метаболизма у больных ХСН является синдром инсулинорезистентности (ИР) — кластер факторов сердечно — сосудистого риска [22] с одной стороны, патогенетическая основа развития СД 2 типа — с другой [3, 8]. Ряд авторов описывают ИР как независимый, от ранее установленных, фактор риска ХСН [21]. Для инсулинорезистентности характерна гиперинсулинемия, которая рассматривается как адаптационная реакция, призванная преодолеть тканевую нечувствительность к инсулину. Однако высокие уровни инсулина ассоциированы с гипертрофией левого желудочка, играющей важную роль среди механизмов формирования его дисфункции. Кроме того, ИР обладает прямыми эффектами на миокард, имеет отношение как к систолической, так и к диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [19].

Отмечена высокодостоверная связь между смертностью от ХСН и уровнем гликозилированного гемоглобина [17].

Нарушение обмена свободных жирных кислот и липидов — еще один из взаимоусиливающих патофизиологических факторов. При СД 2 типа обнаружены высокие уровни триглицеридов в миокарде, опосредующие нарушение диастолической функции левого желудочка.

Важная роль в патогенезе как ХСН, так и осложнений СД принадлежит иммуновоспалительным реакциям с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов [4]. Продукты свободно — радикального окисления запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный

Таблица 1
Клиническая характеристика больных

Параметр	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Количество больных	50	50
Возраст, лет	62,9±1,66	62,8±1,43
Мужчины/женщины	22/28	18/32
Пациенты с ГБ/без ГБ	47/3	48/2
ФК по NYHA	2,72±0,1	2,71±0,1
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	283±10,7	279±14,3
САД, мм рт. ст.	124,7±13,5	121,3±15,8
ДАД, мм рт. ст.	77,2±6,5	76,4±7,3
Средняя доза эналаприла, мг/сут	16,3±2,7	15,8±2,4
Средняя доза бисопролола, мг/сут	6,4±1,6	6,8±2,1
Средняя доза симвастатина, мг/сут	13,2±3,4	12,9±3,2
Средняя доза гликазида, мг/сут	51±12,3	50±13,5
Средняя доза метформина, мг/сут	682,5±153,1	694,3±160,3

инотропный эффект [23]. Кроме того, при взаимодействии этих продуктов с липидами мембран образуются липидные радикалы, пероксиды липидов и гидроперекиси липидов, в результате воздействия которых возрастает проницаемость мембран кардиомиоцитов, нарушение растяжимости миокарда и снижение его сократительной функции [9]. Активные формы кислорода могут также повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота, что ведет к усугублению дисфункции эндотелия, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладких мышечных клеток [9].

В свете перечисленного, возможности предотвратить прогрессирование ХСН у пациентов СД 2 типа только путем успешного лечения СД ограничены, так как многие гипогликемические препараты имеют узкий диапазон действия и, более того, дают побочные эффекты, проявляющиеся в условиях ХСН [16]. Поэтому использование лекарственных препаратов, которые могли бы активно включаться во внутриклеточные метаболические процессы — перспективно. Эти препараты могут нормализовывать углеводный и липидный обмен, снижать скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с оксидативным стрессом, уменьшать явления инсулинорезистентности, снижать риск смертности и прогрессирования диабетических осложнений. Применение метаболических препаратов у больных с СД и ХСН очень важно, поскольку у больных с СД нарушен метаболизм глюкозы, и обмен веществ миокарда сдвинут в сторону

преимущественного использования свободных жирных кислот.

В ряде недавно проведенных исследований установлено, что кардиопротектор милдронат, ингибирующий β — окисление жирных кислот и активирующий окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, проявляет антиоксидантный эффект у пациентов как с ИБС [6], так и с СД [11]. Продемонстрирована эффективность и безопасность включения этого цитопротектора в комплексное лечение пациентов с ХСН и СД [12]. Кроме того, показана возможность снижения выраженности ИР и положительное влияние препарата на липидный обмен [10].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность применения милдроната в связи с его влиянием на состояние углеводного, липидного обмена и показатели оксидантного стресса в комплексном лечении больных ХСН и СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. В исследование было включено 100 пациентов в возрасте 45 — 70 лет, страдающих ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) и сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. Все больные, страдающие ХСН, получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. При необходимости назначались мочегонные препараты и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид±метформин. В течение всего периода наблюдения за больными не допускался прием других антиоксидантов и метаболических средств. После проведенной рандомизации на две группы, пациентам основной группы — 1-й группы (50 человек) в дополнение к базисной терапии назначался милдронат в дозе 1г/сутки. Первые 10 дней исследования препарат вводился внутривенно медленно в дозе 10 мл, а затем перорально по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель. 1-я и 2-я группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии. Исходная характеристика групп больных представлена в табл.1. Для верификации ФК ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шести-минутной ходьбой (ТШХ), которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Тяжесть и динамику основных симптомов ХСН оценивали с помощью шкалы клинического состояния больного ХСН — ШОКС (модификация В.Ю.Мареева, 2000). Динамику качества жизни (КЖ) изучали с помощью специфических опросников: Миннесотский опрос-

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	12 недель	$\Delta, \%$	исходно	12 недель	$\Delta, \%$
Глюкоза, ммоль/л	6,2±0,4	5,9±0,3	-4,8	6,0±0,2	5,8±0,1	-3,3
HbA1c, %	7,4±1,7	6,5±1,4**	-12,1	7,1±1,4	6,9±1,5	-2,8
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,12	5,9±0,12*	-6,35	6,1±0,13	5,8±0,15***	-4,92
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,21	1,9±0,28*#	-26,9	2,6±0,16	2,4±0,22	-7,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,87±0,24	3,55±0,35	-8,3	3,9±0,17	3,69±0,5	-7,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,25	1,09±0,16	14,7	0,94±0,12	1,03±0,16	9,6
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,18±0,09	0,86±0,14*#	-27,1	1,2±0,3	1,1±0,2	-8,3
ИА	5,3±0,2	4,0±0,5*	-24,5	5,35±0,3	4,3±0,4*	-19,6

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ *** – $p < 0,001$; достоверность различий в группе милдроната по сравнению с контрольной группой, где # – $p_{\text{тмф}} < 0,05$.

ник качества жизни у больных с ХСН (MLHFQ) [5] и Сиегтский опросник качества жизни больных стенокардией.

Изучение состояния углеводного (определялись глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия и гликозилированный гемоглобин-HbA1c), липидного (общий холестерин – ОХС, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП, липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности – ХС ЛПОНП, триглицериды – ТГ, подсчет индекса атерогенности (ИА)) обменов проводилось по стандартным методикам. Антиоксидантную систему (АОС) оценивали путем определения активности антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза) в плазме крови и эритроцитах обследуемых, также изучалась общая антиоксидантная активность плазмы (ОАА). Активность каталазы (КТ) в эритроцитах определяли методом М.А. Корольюк (1988) с соавт., активность супероксиддисмутаза (СОД) – методом В.А. Костюк с соавт (1990), ОАА – по методике Prieto P., 1999. ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). ДК определяли модифицированным методом Z. Placer et al. (1976), МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты модифицированным методом И.Д. Стальной (1977), М. Mihara, М. Uchiyama (1978).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах выявлено статистически значимое улучшение клинического состояния. Надо отметить, что более выраженные позитивные изменения в клиническом состоянии пациентов были обнаружены у больных, получавших метаболический препарат милдронат (рис. 1, 2). Через 12 недель у всех пациентов наблюдалась достоверная положительная динамика ФК ХСН. Отмечено достоверное уменьшение

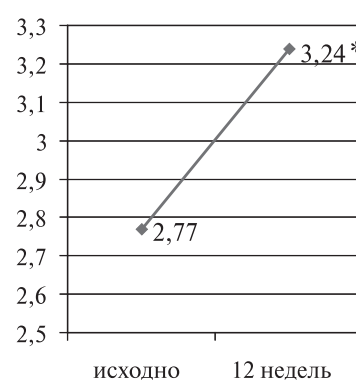


Рис. 1. Влияние базисной терапии с включением милдроната на ФК и качество жизни больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа.

Примечание: * – $p < 0,05$.

ФК ХСН, более выраженное в группе больных, принимающих милдронат (на 19%, по сравнению со второй группой, где аналогичный показатель составил 14%) ($p < 0,005$). В обеих группах существенно лучше стали показатели переносимости нагрузки, оцененной тестом шестиминутной ходьбы. Толерантность к физическим нагрузкам по результатам ТШХ у пациентов, которым дополнительно назначался милдро-

Таблица 3

Динамика показателей оксидантной и антиоксидантной системы крови

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	12 недель	$\Delta, \%$	исходно	12 недель	$\Delta, \%$
Каталаза плазмы, мкмоль H_2O_2 /мл мин	10,16 $\pm$ 0,19	11,45 $\pm$ 0,33*	12,70	11,84 $\pm$ 0,12	12,24 $\pm$ 0,10	3,4
Каталаза эритроцитов, мкмоль H_2O_2 /мл мин	498,2 $\pm$ 13,42	590,16 $\pm$ 18,09*	18,46	563,9 $\pm$ 8,09	600,1 $\pm$ 7,39***	6,4
СОД плазмы, у.е./мл сыворотки	0,048 $\pm$ 0,005	0,04 $\pm$ 0,004	-16,67	0,041 $\pm$ 0,003	0,042 $\pm$ 0,004	2,44
СОД эритроцитов, у.е./мкл эритроцитов	15,41 $\pm$ 0,42	17,3 $\pm$ 0,47**	12,3 [#]	16,4 $\pm$ 0,77	16,7 $\pm$ 0,82	1,8
ОАА плазмы крови при 37 ⁰ С, опт. ед.	0,058 $\pm$ 0,007	0,074 $\pm$ 0,012*	27,59	0,06 $\pm$ 0,001	0,07 $\pm$ 0,001*	16,7
Диеновые конъюгаты, 233, ед А/мл	0,664 $\pm$ 0,13	0,39 $\pm$ 0,05*	-41,27	0,45 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,02	-13,3
МДА 452 нм без стимуляции $FeSO_4$ мкмоль/л	5,8 $\pm$ 0,18	4,6 $\pm$ 0,21**	-20,7 ^{##}	6,9 $\pm$ 0,31	6,3 $\pm$ 0,30	-8,7
МДА 452 нм после стимуляции $FeSO_4$ мкмоль/л	8,2 $\pm$ 0,40	7,3 $\pm$ 0,41	-10,9 [#]	9,6 $\pm$ 1,04	9,5 $\pm$ 0,97	-1,04

Примечание: * - достоверность различий с показателями до лечения, где $p < 0,05$; ** - достоверность различий с показателями до лечения, где $p < 0,001$; достоверность различий в группе милдроната по сравнению с контрольной группой, где $p_{\text{тмф}} < 0,05$; [#] - $p_{\text{тмф}} < 0,1$.

нат, увеличилась на 26,5% ($p < 0,05$) vs 18,0% ($p < 0,05$) в группе сравнения по завершении исследования. Оба варианта терапии (базисная терапия ХСН и с включением милдроната) сопровождались уменьшением тяжести симптомов сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа (рис. 1). Отмечено достоверное уменьшение баллов по ШОКС с 4,29 до 3,58 ($p < 0,05$) в основной группе больных, с 4,1 до 3,65 баллов в контрольной ($p < 0,05$), что сопровождалось улучшением качества жизни. Однако дополнительное назначение милдроната привело к более выраженным изменениям показателей как Миннесотского, так и Сиетлского опросников. Отмечено достоверное уменьшение среднего балла по результатам Миннесотского опросника на 20% по сравнению с показателями до лечения vs 10% в группе базисной терапии (рис. 1). Улучшение качества жизни определялось за счет изменения ответов на вопросы, отражающих выраженность симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни. По данным Сиетлского опросника в двух группах наблюдалось достоверное (по критерию знаков) уменьшение количества приступов стенокардии в неделю и потребности в нитроглицерине. Дополнительный прием милдроната ассоциировался с более выраженным антиангинальным эффектом терапии. Средний балл согласно Сиетлскому опроснику по завершении исследования увеличился на 8,6% в 1-й группе, составив 79,4 балла, и на 5,3% во 2-й группе, составив 73,8 балла. Различия между группами на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$). Дополнительный прием милдроната не привел к существенной динамике

со стороны как систолического, так и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. Результаты ранее проведенного нами исследования показали, что милдронат оказывает прямое антиишемическое действие, не сопровождающееся гемодинамическими изменениями [12]. Поэтому можно предположить, что отмеченное положительное влияние на клиническое состояние больных ХСН и СД 2 типа опосредовано механизмом коррекции нарушений метаболизма миокарда, выявляемых при ХСН. Нарушение окисления углеводов и повышение скорости окисления жирных кислот, характерное для пациентов СД 2 типа, вносят вклад в нарушение сократимости функции миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности [2]. Кроме того, несмотря на признанную нейрогормональную теорию развития сердечной недостаточности, не потеряла своей актуальности гипотеза истощения энергии для сокращения и расслабления сердечной мышцы.

В проведенном нами исследовании выявлено благоприятное влияние включения в состав комбинированной терапии ХСН милдроната на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл. 2). К 12-й неделе исследования гликозилированный гемоглобин у пациентов, получающих милдронат снизился на 12,1%, ($p < 0,1$), по сравнению с таковым в контрольной группе (на 2,8%, $p > 0,1$). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$). Одной из причин выявленных изменений может быть влияние милдроната на биосинтез карнитина, который, по данным проведенных исследований, увеличивает чувствительность

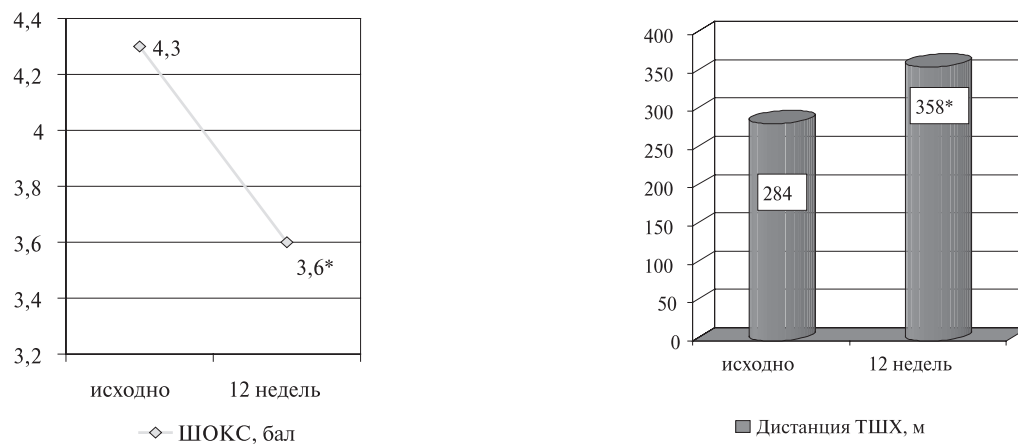


Рис. 2. Влияние базисной терапии с включением милдроната на клиническое состояние (Шокс) и дистанцию 6-минутной ходьбы у больных ХСН с сопутствующим СД 2 типа.

Примечание: * — $p < 0,05$.

к инсулину у пациентов с повышенным риском сердечно — сосудистой патологии, снижает инсулинорезистентность при сахарном диабете типа 2.

Положительное влияние милдроната в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД 2 типа отмечено и на липидный профиль, что, прежде всего, выразалось в снижении уровня ТГ и ЛПОНП (табл.2). В ходе 12-недельного исследования выявлено достоверное уменьшение уровня ТГ крови у пациентов основной группы на 26,9% ($p < 0,05$) и ЛПОНП на 27,1% ($p < 0,05$). В контрольной группе эти показатели снизились лишь на 7,7% и 8,3% соответственно. Данное различие значений при сравнении результатов в двух группах оказалось достоверным при $p_{\text{тмф}} = 0,001$. Кроме того, обращает на себя внимание то, что в группе пациентов, принимающих милдронат в составе комплексного лечения, количество больных с гипертриглицеридемией уменьшилось на 48% ($p < 0,05$). В обеих группах отмечено достоверное снижение индекса атерогенности.

Как в основной, так и в контрольной группе больных достоверно снизилось содержание общего холестерина с $6,3 \pm 0,12$ до $5,9 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$) и с $6,1 \pm 0,13$ до $5,8 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Однако при сравнении результатов между группами различий не выявлено ($p_{\text{тмф}} = 0,78$). Изменение других показателей липидного спектра (ЛПНП, ЛПВП) было недостоверным как в основной, так и в контрольной группе.

Установленный эффект милдроната, по-видимому, опосредован способностью препарата активировать процессы окисления жирных кислот в печени. Кроме того, гиполипидемическое действие милдроната можно объяснить его способностью снижать уровень липопероксидов в крови [6]. Влияние милдроната на уровень триглицеридов крови особенно важно для больных сахарным диабетом, так как при

этом заболевании, наряду с повышением концентрации триглицеридов в крови, резко возрастает их содержание в миокарде, что способствует возникновению и прогрессированию диастолической дисфункции. Кроме того, по мнению Disse E et al. [21] определение липидного профиля и уровня свободных жирных кислот является очень точным методом оценки чувствительности к инсулину. Инсулинорезистентность ассоциируется, в основном, с гипертриглицеридемией, сопряженной со снижением уровня ХС ЛВП, что вторично повышает уровень наиболее атерогенных мелких и плотных частиц ХС ЛНП. Полученные в ходе нашего исследования результаты положительного влияния милдроната на показатели липидного профиля могут косвенно свидетельствовать о повышении чувствительности к инсулину у обследуемой группы больных.

Снижение степени окислительного стресса также может вносить существенный вклад в кардиопротективную активность этого препарата [6]. Поэтому в нашем исследовании на фоне 12-недельной терапии милдронатом дополнительно была проведена оценка параметров АОС как в основной группе, принимавшей милдронат в дополнение к базисной терапии, так и в контрольной группе, получавшей только базисную терапию.

Через 12 недель терапии у больных 1-й группы выявлено достоверное позитивное влияние милдроната на показатели, отражающие состояние антиоксидантной системы (табл.3). Так, активность КТ эритроцитов в основной группе увеличилась на 12,7%, ($p < 0,005$), а КТ гемоглобина — на 18,46%, ($p < 0,005$), в то время как в контрольной группе — на 3,4% и 6,4% ($p < 0,001$). Активность СОД эритроцитов в основной группе увеличилась на 12,3%, ($p < 0,01$), а в контрольной — лишь на 1,8% ($p > 0,05$). Различия показателей СОД эритроцитов в обеих группах оказалось достоверным при $p_{\text{тмф}} = 0,062$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при включении в комплексное лечение больных ХСН и СД 2 типа милдроната, происходила значительная активизация работы антиоксидантной системы. Выраженное стимулирующее воздействие милдроната проявлялось в большей степени на уровне внутриклеточного ферментативного звена системы антиоксидантной защиты.

Кроме того, согласно полученным данным, под воздействием милдроната, улучшилось состояние ОАА плазмы крови. В основной группе первоначальные показатели улучшились на 27,6%, в отличие от группы контроля, где данный показатель составил лишь 16,7% ($p_{\text{тмф}}=0,007$).

Полученные нами результаты в целом подтверждают наличие у милдроната ранее обнаруженных свойств антиоксиданта [6, 13], но, несмотря на положительную динамику, нормализации показателей, отражающих состояние системы антиоксидантной защиты, ни в основной, ни в контрольной группах, достигнуто не было.

Нами обнаружено благоприятное влияние милдроната в дозе 1000 мг в сутки в составе комплексного лечения на динамику показателей ДК и МДА в плазме крови (табл. 3). Количество ДК в 1-й группе уменьшилось на 41,2% ($p<0,05$), а во 2-й на 20,3% ($p>0,05$). При сравнении показателей, отражающих содержание МДА в плазме крови у обследуемых пациентов после проведенного лечения, в основной группе отмечалось более существенное его снижение, чем в контрольной группе. После проведенного лечения в основной группе больных отмечалось снижение содержания МДА без стимуляции FeSO_4 на 20,7 % ($p<0,001$), а в контрольной на 8,7%. Динамика показателей МДА со стимуляции FeSO_4 были аналогичны (-10,9% и 1,04% соответственно). Различия значений, отражающих содержание МДА после стимуляции FeSO_4 , в 1-й и 2-й группах оказалось достоверным при $p_{\text{тмф}}=0,023$. При сравнении показателей МДА без стимуляции FeSO_4 в двух группах отмечалась тенденция к достоверности при $p_{\text{тмф}}=0,074$.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают данные литературы о способности милдроната уменьшать содержание продуктов ПОЛ [14, 15].

Проблема коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе формирования ХСН, особенно актуальна для больных СД. Использование милдроната в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов СД 2 типа, оказывающего положительное влияние на углеводный и липидный обмен, проявляющего антиоксидантные свойства является патогенетически обоснованным лечением этой категории пациентов, что сопровождается достоверным улучшением клинического состояния пациентов как с позиций течения ХСН, так и СД 2 типа.

Выводы

1. Кардиопротектор милдронат обладает высокой клинической эффективностью в комплексном лечении больных ХСН и СД 2 типа, что проявляется снижением ФК ХСН, увеличением толерантности к физической нагрузке, улучшением клинической симптоматики по ШОКС, уменьшением частоты стенокардитических приступов и потребности в нитроглицерине.

2. Добавление милдроната к стандартной терапии позволяет более значимо улучшить качество жизни пациентов ХСН с СД 2 типа.

3. В составе комбинированной терапии ХСН больных с СД 2 типа милдронат способствует коррекции метаболических нарушений, что проявляется достоверным уменьшением по сравнению с контрольной группой уровня гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина липидов очень низкой плотности, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и СД 2 типа.

4. Использование милдроната в составе комбинированной терапии у пациентов ХСН и СД 2 типа позволяет снизить степень выраженности окислительного стресса, что опосредуется достоверным, по сравнению с контрольной группой, уменьшением выраженности процессов ПОЛ, повышением активности ферментов системы антиоксидантной защиты и, прежде всего, СОД эритроцитов, улучшением состояния ОАА плазмы крови.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН// Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1):4–7
2. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом// Укр. мед. часопис. 2001; 3: 12–18.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: “Медицина”, 2000. – 672 с.
4. Балаболкин М.И., Кремская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа// Кардиология 2004;7: 90–97.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М., Медиа Медика, 2000. – 266 с.
6. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации// Российский кардиологический журнал. 2009; 75 (1):31–37.
7. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний// Сердечная недостаточность. 2003; 1:12–15.
8. Дедов И., Балаболкин М. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа и медикаментозная возможность ее преодоления// Врач. 2006; 11: 3–6.
9. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции// Кардиология. СНГ 2006; 4: 267–270.
10. Кальвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.

11. Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатии. Клиническая медицина. 2008; 9: 67-71.
12. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа// Клиническая медицина. 2007; 7: 39-42.
13. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната// Врач. 2007; 4: 3-7.
14. Тюрников П. Ю. Влияние милдроната и предуктала в сочетании с комплексной антиангинальной терапией на уровень продуктов ПОЛ, состояние эндотелиальной дисфункции и физическую толерантность больных ИБС. Автореферат дис.... канд. мед. наук. Курск, 2005. — 22с.
15. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и соавт. Влияние цитопroteкции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ИБС// Рационал. фарм. терапия в кардиол. 2006; 3: 32-36.
16. A new Cochrane review of rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline [GSK]) in the Cochrane Database of Systematic Reviews, was led by Dr Bernd Richter July 18, 2007
17. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes// J Am Coll Cardiol 2009; 54:422-428.
18. Bauters C., Lamblin N., Mc Fadden E.P., et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome// Cardiovasc. Diabetol. 2003; 2 (1): 124-131.
19. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicos M., et al. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function The Strong Heart Study// Circulation. 2000; 101: 2271-2276.
20. Disse E. et al. A lipid-parameter-based index for estimating insulin sensitivity and identifying insulin resistance in a healthy population// Diabetes & Metab. 2008; 34 (5): 457-463.
21. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., et al. Insulin Resistance and Risk of Congestive Heart Failure// JAMA. 2005; 294: 334-341.
22. Ford E.S., Giles W.H. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions// Diabetes Care, 2003; 26: 575 — 581.
23. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure// J Clin Invest 2005; 115: 500—508.
24. Howard B.V., Rodriguez B.L. et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology// Circulation. 2002; 105(18):132-137.
25. Lopez Farre A., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction// Hypertension 2001; 38:1400—1405

Abstract

In total, 100 patients aged 45-70 years, with Functional Class (FC) II-III chronic heart failure (CHF) and compensated or sub-compensated Type 2 diabetes mellitus (DM-2) were examined. All participants were randomised into two groups, including 50 individuals each. In the main group, the standard CHF therapy was combined with mildronate treatment (1,0 g/d). The study lasted for 12 weeks. In DM-2 patients, adding a cardioprotective agent mildronate to complex CHF therapy was associated with improved carbohydrate and lipid metabolism, significantly reduced oxidative stress, reduced CHF FC, increased physical stress tolerability, anti-anginal effect, and improved quality of life.

Key words: Chronic heart failure, diabetes mellitus, mildronate, carbohydrate and lipid metabolism, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Поступила 10/02-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8442) 97-31-48

E-mail: statsenko@vistcom.ru

[Стаценко М.Е. (*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой, Туркина С.В. — к.м.н., доцент кафедры, Беленкова С.В. — ассистент кафедры, Полетаева Л.В. — ассистент кафедры, Дудченко Г.П. — профессор кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА, ТЕЛМИСАРТАНА И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Беленков Ю.Н.¹, Привалова Е.В.¹, Железных Е.А.¹, Данилогорская Ю.А.¹, Чекнёва И.С.¹, Азизова О.А.², Асейчев А.В.², Швачко А.Г.²

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава¹; НИИ ФХМ Федерального медико-биологического агентства², Москва

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в первую очередь, от хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического происхождения [1]. Течение ССЗ значительно осложняется в условиях сахарного диабета 2 типа (СД 2), заболеваемость которым во всем мире принимает масштабы эпидемии (к 2025 году – 380 млн. чел) [2].

Известно, что в основе “сердечно-сосудистого континуума” – доказанного механизма развития и прогрессирования ССЗ, лежит дисфункция эндотелия (ДЭ) [3]. Одной из важнейших составляющих ДЭ является оксидативный стресс (ОС), который активно изучается во всем мире [4]. Основным повреждающим фактором ОС является активация свободно-радикальных процессов и генерация активных форм кислорода (АФК) [5]. В норме их активность находится под регулирующим действием антиоксидантной системы (АОС) [6]. Под влиянием различных экзогенных или эндогенных факторов (гипергликемия, ангиотензин II и другие) ослабевает антиоксидантная защита и/или увеличивается продукция АФК, что приводит к изменению структуры клеточных мембран, нарушению их проницаемости за счет окислительной модификации белков, а также к перекисному окислению липидов (ПОЛ) [7]. В первую очередь повреждаются мембраны эндотелиальных клеток (ЭК), что ведет к снижению синтеза NO, преобладанию процессов вазоконстрикции, гиперкоагуляции и пролиферации гладко-мышечных клеток (ГМК), активации процитокинового звена воспаления, а, следовательно, к усугублению ДЭ [8]. Также повреждаются мембраны кардиомиоцитов, что является одной из причин ремоделирования сердца, нарушения его диастолической и систолической функции [4, 9]. Однако процессы ПОЛ и окисления белков зависят от очень многих факторов (исходная белковая дисфункция, ожирение, влияние фармакотерапии, тяжелая сопутствующая патология), что значительно затрудняет интерпретацию получаемых результатов лабораторных исследований. Поэтому важным является выделение достоверных маркеров этого процесса, на которые можно было бы ориентироваться при оценке тяжести имеющихся нарушений у больных, эффективности фармакотерапии.

Ангиотензин II является одним из факторов, способствующих активации ОС. Поэтому применение модуляторов ренин-ангиотензин-алидостероновой системы (РААС) на разных уровнях реализации патологического процесса (иАПФ, АРА, их комбинация) предположительно будет приводить к уменьшению выраженности ОС, в частности у больных ХСН и СД 2 типа. Эти классы препаратов достаточно хорошо изучены с точки зрения основных фармакологических эффектов. Однако выявление их возможного плейотропного влияния, направленного на коррекцию свободно-радикальных процессов, становится актуальным направлением современной кардиологии.

Цель исследования – оценить влияние периндоприла, телмисартана и их комбинаций в составе комплексной терапии на клинко-функциональное состояние и параметры ОС у больных ХСН и СД 2 типа.

Материал и методы

В открытое рандомизированное клиническое исследование были включены 52 человека (24 мужчины, 28 женщин) со стабильным течением ХСН и нарушением углеводного обмена, средний возраст составил $63,2 \pm 8,2$ года. Критериями включения в исследование были: ХСН I – III ФК (NYHA) ишемического происхождения, с нарушением систолической (ФВ ЛЖ < 50%) и/или диастолической функции (Е/А < 1), СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Критериями исключения были: ХСН IV ФК (NYHA), первичные поражения клапанов сердца, миокардиты, перикардиты, гипертрофическая/дилатационная кардиомиопатия, рестриктивные поражения миокарда, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее, чем за 3 месяца до исследования, тяжелые заболевания печени, почек, стандартные противопоказания к назначению иАПФ или АРА. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Дизайн исследования. До момента включения в исследование пациенты проходили лечение в условиях эндокринологического стационара с целью коррекции гипогликемической терапии. Затем пациенты были распределены на 2 группы: первая группа (35 человек) – монотерапия периндоприлом 5 мг в течение

ние 12 недель, вторая группа (17 человек) — монотерапия телмисартаном 80 мг в течение 12 недель, затем формировалась 3-я группа — комбинированная терапия в течение 20 недель (в группе периндоприла к нему прибавляли телмисартан и, наоборот, в группе телмисартана добавляли периндоприл. Помимо проводимого лечения все пациенты получали стандартную рекомендованную терапию ХСН и гипогликемические препараты. Продолжительность исследования — 32 недели. Клинико-функциональные характеристики, инструментальные показатели и лабораторные показатели ОС оценивали в исходе, после завершения периода монотерапии, а также после комбинированной терапии.

Оценка клинического статуса больных проводилась на основании изменения ФК ХСН, динамики АД и ЧСС, результатов теста 6-минутной ходьбы по стандартному протоколу. Качество жизни пациентов оценивали по результатам Миннесотского опросника жизни (МОКЖ) и шкале оценки клинического состояния в модификации Мареева В.Ю. (ШОКС).

Во время всех визитов проводился контроль за эхокардиографическими параметрами по стандартному протоколу.

Проводилось определение параметров оксидативного стресса.

1) Оценка процессов окисления белков.

А) Определение окисления альбумина в плазме.

При различных ССЗ изменяется состояние связывающих центров альбумина — одного из важнейших транспортных белков и ещё одного участника ОС. Альбумин способен связывать свободные радикалы (СР) в плазме крови, однако даже при его нормальном уровне связывающая способность центров может уменьшаться, что необходимо контролировать посредством определения конформационных изменений в молекуле альбумина [10]. Применялся метод флуоресцентных зондов K35, изменяющих своё свечение при изменении молекулы альбумина (метод Г.Е. Добрецова, Ю.А. Грызунова). Метод основан на определении функциональной активности альбумина, его антиоксидантной способности; позволяет измерить общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА). ОКА характеризует общее число центров связывания на сывороточном альбумине для зонда K-35, ЭКА — число и свойства свободных мест связывания альбумина сыворотки. В норме ОКА совпадает с ЭКА ($H > 35$ г/л). При патологии ЭКА значительно снижается, даже в тех случаях, когда общее количество альбумина находится в пределах нормы. Индекс функциональной активности выражается как соотношение ЭКА/ОКА ($H 0,9 - 1$).

Б) Оценка количества неокисленных сульфгидрильных групп белков (SH-групп). Известно, что

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Возраст	63,2 ± 8,2 года
Пол: М/Ж	24/28 (46,2%/53,8%)
ФК ХСН	2,5 ± 0,57
Длительность ХСН	3 года (2; 4,5)
Диастолическая дисфункция/ систоло-диастолическая дисфункция	17/35 чел (32,7%/67,3%)
ИМ в анамнезе	34 чел (65,4%)
Давность перенесенного ИМ	2,5 года (0; 8)
НТГ/СД 2 типа	11/41 чел (21,2%/78,8%)
Длительность СД 2 типа	8 лет (3; 10)

SH-группы защищают белки от окислительной модификации, обладают антиоксидантными свойствами, значительной реакционной способностью в окислительно-восстановительных реакциях. В условиях ОС отмечается их снижение в плазме крови [11]. Количество SH-групп определяли посредством флуоресцентной метки Tio-Glo TM5, специфичной для SH-групп ($H 400-600$ мкмоль/л).

В) Оценка интенсивности окислительной деструкции белков. Повреждение белков происходит практически на всех уровнях организации белковой молекулы (первичная, вторичная, третичная), что ведет к ее фрагментации [12]. Известно, что карбоксильные группы белков превращаются в карбонильные за счет окисления определенных аминокислот (лизин, аргинин и пролин). Они являются химически стабильной структурой и достаточно долго циркулируют в крови (от нескольких часов до дней) [13]. Именно поэтому карбонильные группы являются наиболее распространенными белковыми маркерами ОС. Их оценка проводилась на основании динамики карбонильных производных, регистрируемых в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ). Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с ДНФГ с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразонов. Оценивался исходный уровень карбонильных групп и после 20-часового окисления. Результаты представлены в пересчете на 1 мг белка. При ХСН уровень карбонильных групп белков составляет около 0,2 нмоль/мг [14].

Г) Определение окисляемости альбумина. Проводилось с помощью водного раствора $CuSO_4$, индуктора свободных радикалов, который добавляется в плазму *in vitro*, затем повторно через 24 часа измеряют уровень карбонильных групп. В норме показатель окисляемости составляет 1,2 — 1,6.

2) Оценка процессов окисления липидов.

А) Определение уровня вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой — ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП). При свободно-радикальном окислении полиненасыщенных жирных кислот в гидрофобном ядре липопротеинов

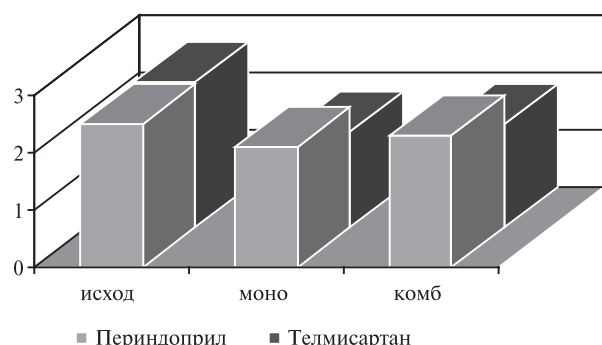


Рис. 1. Динамика ФК ХСН.

низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) образуются перекисные соединения [15]. Малоновый диальдегид (МДА) – вторичный продукт ПОЛ, содержание которого в плазме крови является показателем выраженности ПОЛ, а, следовательно, ОС. МДА обладает выраженной цитотоксичностью, подавляет активность гликолиза и окислительного фосфорелирования, ингибирует синтез белка, окисляет белковые SH-группы. В итоге модифицированные формы липопротеидов приводят к избыточной макрофагальной активности за счет активации молекул адгезии, пролиферации ГМК, а, следовательно, усугублению ДЭ. Применялась стандартная методика. Концентрация ТБК-РП отражает уровень МДА в плазме. Для оценки интенсивности ОС наряду с исходным уровнем стабильных продуктов окисления измеряли предрасположенность к окислению – окисляемость. Метод аналогичен определению окисляемости альбумина. В норме МДА без окисления до 1 нмоль/мл, МДА, индуцированный окислением, – до 100 нмоль/мл.

Б) Определение окислительной резистентности ЛПНП и ЛПОНП. Проводилось при помощи железоиндуцированной хемилюминесценции (ХЛ). Метод основан на регистрации интенсивности сверхслабого свечения, возникающего в результате генерации йонами двухвалентного железа свободных радикалов в препаратах ЛПНП и ЛОНП сыворотки. Определяли интенсивность быстрой вспышки (h), которая прямо пропорциональна исходному уровню накопленных продуктов ПОЛ в липопротеинах. Латентный период

(L), следующий за быстрой вспышкой, свидетельствует о резистентности ЛП к последующему окислению. Максимальная интенсивность медленной вспышки (H) отражает способность субстрата ЛП к окислению [16].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для количественных признаков рассчитывали медиану, значения 25-го и 75-го перцентилей (межквартильный размах) (med (Lq; Uq). Также некоторые данные представлялись в виде: средняя величина $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для качественных показателей определяли частоту выявления показателя в процентах. Достоверность динамики показателей оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования отмечено достоверное снижение среднего ФК ХСН как в группе монотерапии периндоприлом (с $2,48 \pm 0,56$ до $2,11 \pm 0,69$, $p = 0,0033$), так и в группе монотерапии телмисартаном (с $2,52 \pm 0,62$ до $1,68 \pm 0,47$, $p = 0,0009$), однако на фоне комбинированной терапии в обеих группах выявлена тенденция к снижению толерантности больных к физической нагрузке (в группе периндоприла – до $2,28 \pm 0,78$, а в группе телмисартана – до $1,81 \pm 0,4$) (рис.1).

Необходимо отметить, что для всей выборки пациентов 32-х недельная терапия привела, в целом, к увеличению толерантности больных к переносимости физических нагрузок: на фоне терапии уменьшилась доля пациентов III ФК, увеличилась доля пациентов I и II ФК ХСН (NYHA) (рис. 2).

Применение модуляторов РААС в качестве монотерапии и комбинации препаратов привело к динамике других клинко-инструментальных характеристик (табл.2). В обеих группах на фоне монотерапии отмечено достоверное увеличение дистанции 6-ти минутной ходьбы, однако при переходе на комбинированную терапию эта положительная динамика сохранялась только в группе телмисартана. Подобные изменения выявлены и в отношении динамики показателей МОКЖ. В груп-

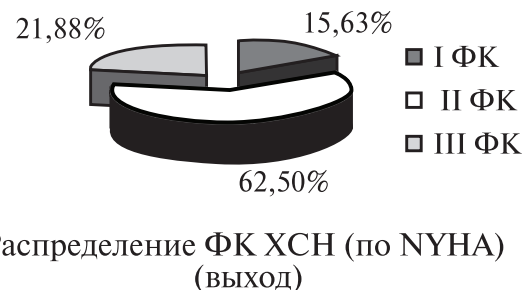
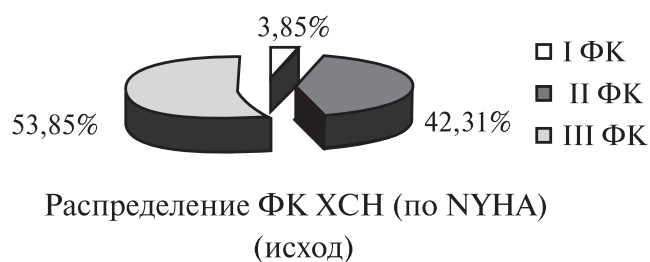


Рис. 2. Динамика ФК ХСН до и после терапии (в %).

Таблица 2

Динамика клинико-инструментальных показателей

	Периндоприл			Телмисартан		
	исход	моно	+ АРА	исход	моно	+ иАПФ
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	290 (230; 360)	370 (290; 400) (p = 0,000009)	350 (290; 410) (p = 0,001)	270 (210; 330)	350 (335; 430) (p = 0,0004)	370 (350; 385) (p = 0,003)
Миннесотский опросник	46 (41; 50)	42 (32; 46) (p = 0,00004)	42 (38; 46)	49 (40; 52)	40,5 (25; 42) (p = 0,0004)	40 (22; 41) (p = 0,017)
ШОКС	6 (5; 7)	5 (4; 6) (p = 0,003)	5 (4; 7)	7 (5; 7)	4,5 (3; 5) (p = 0,0004)	4 (3; 5) (p = 0,04)
САД, мм рт. ст.	145 (135; 160)	135 (120; 140) (p = 0,0006)	130 (125; 135) (p = 0,042)	160 (145; 175)	135 (125; 140) (p = 0,0006)	125 (115; 130) (p = 0,03)
ДАД, мм рт. ст.	90 (85; 100)	80 (80; 90) (p = 0,004)	65 (65; 70) (p = 0,00006)	90 (90; 100)	70 (67; 80) (p = 0,00065)	65 (60; 70) (p = 0,005)
ФВ ЛЖ, %	50,8 (42,8; 63,9)	52,8 (38,8; 59,1)	49,1 (30; 55,1)	48,2 (43,9; 53,2)	49,4 (44,3; 54,5)	46,6 (46; 52,8)
ИММ	91,1 (73,7; 99,7)	86,7 (73,2; 99,9) (p = 0,011)	87,7 (71,5; 99,1)	100,9 (91,8; 114,1)	95,7 (85,4; 109,7) (p = 0,003)	90,6 (76,8; 95,9) (p = 0,016)

пах монотерапии динамика АД характеризовалась достоверным снижением как систолического АД, так и диастолического АД. Эта тенденция была сохранена и при комбинированной терапии. Необходимо подчеркнуть, что на фоне комбинированного применения периндоприла и телмисартана эпизодов выраженной гипотонии зарегистрировано не было. При анализе эхокардиографических показателей на фоне монотерапии в обеих группах отмечена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), однако присоединение второго препарата приводило к появлению тенденции к отрицательной динамике в обеих групп. Это, вероятно, можно объяснить избыточным снижением периферического сопротивления. И хотя формально цифры ДАД по медиане не были ниже 65 мм рт. ст., вероятно для больных ХСН это может являться гемодинамически значимым фактором. Исходные уровни индекса массы миокарда (ИММ) в исследуемых группах не превышали нормальных значений, однако на фоне монотерапии отмечено достоверное его снижение. Этот эффект сохранялся и при комбинированном лечении.

При оценке динамики показателей окисления липидов выявлены следующие изменения (табл. 3). Исходные уровни МДА в обеих группах не превышали нормальных значений, однако на фоне монотерапии препаратами отмечалась тенденция к уменьшению его уровня, которая сохранялась и при комбинации препаратов, что свидетельствует о возможном уменьшении вторичных продуктов окисления. Следует отметить, что в группе монотерапии периндоприлом выявлено достоверное снижение МДА, индуцированного окислением, что свидетельствует об уменьшении предрасположенности липидов к окислению.

При анализе свободно-радикальных реакций ненасыщенных жирных кислот с помощью хемолюминесции, достоверной динамики выявлено не было. Однако отмечены определенные тенденции. Уменьшалась интенсивность быстрой вспышки (h) на фоне комбинированной терапии в обеих группах, что отражает снижение уровня накопления продуктов ПОЛ. Увеличивался латентный период хемолюминесценции (L) на фоне монотерапии телмисартаном, уменьшалась максимальная интенсивность медленной вспышки (H) как на фоне монотерапии препаратами, так и на фоне комбинированной терапии в обеих группах. Эти процессы свидетельствуют о снижении окисляемости липидного субстрата и о накоплении в образце липопротеинов различных антиоксидантов. Поэтому монотерапия изучаемыми нейругуморальными модуляторами эффективно влияет на выраженность процессов ПОЛ.

Анализ показателей окисления белков также позволил выявить определенную динамику (табл. 4). Уровень ЭКА на протяжении всего исследования находился в пределах нормальных значений. Однако показатель ЭКА/ОКА, свидетельствующий об изменении конформационной структуры альбумина, недостоверно уменьшался для обеих групп. Это свидетельствует о прогрессировании изменений структуры белка, несмотря на проводимую терапию, что может быть отражением белковой дисфункции у пациентов с выраженными нейругуморальными нарушениями.

За время наблюдения наметилась тенденция к снижению уровня окисляемости альбумина как на фоне монотерапии препаратами, так и на фоне комбинированного лечения в обеих группах. Это

Таблица 3

Динамика показателей окисления липидов

	Периндоприл			Телмисартан		
	исход	моно	+ АРА	исход	моно	+ иАПФ
МДА, нмоль/мл	0,81 (0,66; 0,96)	0,78 (0,6; 0,9)	0,76 (0,63; 1,01)	0,76 (0,63; 0,9)	0,75 (0,6; 1,02)	0,61 (0,6; 0,99)
МДА окисл, нмоль/мл	127,5 (100,5; 144)	108 (90; 132) (p = 0,04)	99,7 (78; 127,5) (p = 0,03)	118,5 (106,5; 144)	102,7 (93; 139,5)	98,2 (87; 150)
h, мм	7 (6; 8)	7 (5; 7)	6 (5; 7)	7 (5; 8)	7 (6; 8)	6 (5; 7)
L, мм	15 (11;20)	15 (12;19)	15 (12;22)	13 (12;16)	15,5 (12;18)	14,5 (12;15)
H, мм	45 (34; 52)	44 (38; 50)	38 (30; 49)	48,5 (39; 61)	46 (41; 51)	43 (41; 48)

может свидетельствовать об увеличении окислительной резистентности плазмы. Чем ниже окисляемость альбумина, тем менее выражены метаболические нарушения в плазме, тем больше антиоксидантных молекул в циркулирующей крови [17].

При определении уровней карбонильных групп белков не было выявлено четкой положительной динамики, что может быть обусловлено недостаточным периодом наблюдения, небольшой выборкой пациентов, наличием сопутствующей патологии, приводящей к самостоятельной дисфункции белков.

При оценке динамики SH-групп на фоне проводимой терапии выявлена существенная достоверная положительная динамика в группе монотерапии телмисартаном, по сравнению с группой периндоприла (рис.3). При оценке результатов эффективности комбинированной терапии можно отметить, что при добавлении телмисартана к периндоприлу количество SH-групп значительно увеличивается, что не наблюдается при добавлении периндоприла к телмисартану.

Обсуждение

Анализ представленных в этом исследовании результатов расширил наше представление о влиянии препаратов — модуляторов РААС — на некоторые фундаментальные основы развития ДЭ у больных ХСН. Выявлена тенденция к снижению ФВ ЛЖ в группах больных ХСН и СД 2 типа на фоне комбинированной терапии (иАПФ+АРА). Необходимо отметить, что снижение этого показателя у пациентов с ХСН является неблагоприятным фактором для течения и прогноза заболевания. Это, вероятно, можно объяснить избыточным снижением периферического сопротивления, развивающегося у больных на фоне комбинированной нейро-гуморальной блокады. И хотя формально цифры ДАД по медиане не были ниже 65 мм рт. ст., возможно для больных ХСН это может являться гемодинамически значимым фактором. Полученные нами результаты, несомненно, требуют дальнейшего исследования.

Активность процессов ОС является одним из признаков степени выраженности ДЭ. У больных ХСН и СД 2 имеют место выраженные измене-

Таблица 4

Динамика показателей окисления белков

	Периндоприл			Телмисартан		
	исход	моно	+ АРА	исход	моно	+ иАПФ
АОРР	62,2 (46,3; 109,8)	59,5 (41,5; 101,2)	55,6 (44,2; 78,3)	64,9 (39,7; 120,5)	48,5 (42,3; 72,4)	51,8 (34,1; 82,3)
ЭКА, г/л	34,2 (29,2; 40,7)	35,9 (33,01; 39,1)	34,9 (31,4; 37,5)	34,3 (32,9; 42,8)	34,4 (30,8; 38,9)	37,5 (32,04; 41,8)
ЭКА/ОКА	0,75 (0,65; 0,81)	0,75 (0,72; 0,79)	0,72 (0,69; 0,78)	0,8 (0,72; 0,92)	0,72 (0,7; 0,78) (p = 0,04)	0,77 (0,67; 0,81)
Окисляемость альбумина	1,65 (1,44; 1,89)	1,54 (1,41; 1,78)	1,54 (1,34; 1,73)	1,65 (1,48; 1,91)	1,57 (1,48; 1,66)	1,46 (1,35; 1,63)
SH-группы, мкмоль/л	162,6 (133,2; 179,3)	167 (142,5; 195,7)	185,4 (164,5; 202,7) (p = 0,006)	149,7 (144,1; 177)	171,3 (157,7; 219,6) (p = 0,004)	178,9 (163,1; 193,6)
Карбонилы, нмоль/мг	1,1 (0,9; 1,25)	1 (0,87; 1,4)	1 (0,83; 1,4)	1,11 (1; 1,4)	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (0,8; 1,2)
Карбонилы окисл, нмоль/мг	7,5 (6,4; 8,7)	7,3 (5,9; 9,1)	7,6 (5,8; 10,4)	7,8 (7,1; 8,7)	8,3 (5,7; 10,7)	7,75 (7,2; 9,6)

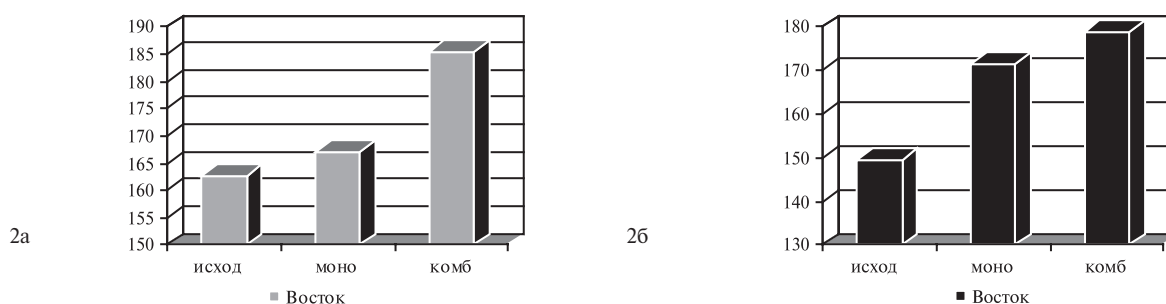


Рис.2. Динамика SH-групп в группе периндоприла (2а) и телмисартана (26).

ния различных нейрогуморальных систем. Большинство показателей ОС, как описано выше, представляют собой нестабильные биохимические структуры, зависящие от большого количества эндогенных и экзогенных факторов. Вероятно, именно этим можно объяснить то, что для большинства показателей не было выявлено достоверной динамики на фоне проводимой терапии. Единственным показателем, который достоверно отразил увеличение антиоксидантной защиты на фоне лечения, оказалось количество сульфгидрильных групп. Учитывая результаты наших предшествующих исследований, можно констатировать, что именно этот показатель можно рассматривать в качестве маркера антиоксидантной защиты, поскольку обладает стабильностью определения и воспроизводимостью полученных результатов.

Нами было выявлено выраженное положительное влияние телмисартана на увеличение антиоксидантной активности плазмы (увеличение SH-групп). Кроме этого отмечено также его влияние на снижение окисляемости липопротеинов, однако полученные данные можно охарактеризовать лишь как тенденцию к удлинению латентного периода окисления. Необходимо подчеркнуть, что выявленный антиоксидантный эффект был характерен именно для телмисартана. Это удалось подтвердить при анализе группы с комбинированной терапией, в которой к периндоприлу добавляли телмисартан, и на этом фоне наблюдалось значительное увеличение антиоксидантной активности. В то время как в группе больных, которые исходно принимали телмисартан и к которому в последующем добавляли периндоприл, подобной динамики не наблюдалось. Вероятно, этот любопытный феномен можно объяснить только лишь особыми свойствами телмисартана. Так, в 2004 году были опубликованы данные о том, что телмисартан обладает плеiotропным эффектом в виде частичной активации Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR- γ) рецептора [18]. Этот рецептор является представителем ядерных рецепторов стероидной группы и фактором транскрипции [19]. В его структуре выделяют два домена — лиганд-связывающий и ДНК-связывающий. В организме человека выде-

ляют 4 подгруппы этого рецептора. Экспрессия PPAR- γ 1 рецептора отмечается в клетках эндотелия, макрофагах, ГМК, кардиомиоцитах, а PPAR- γ 2 — в адипоцитах. Во многих генетических экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что при активации PPAR- γ рецептора уменьшается степень моноцитарной адгезии (ICAM, VCAM), активность провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , ФНО-каппа β и ИЛ-6 [20], пролиферация и миграция ГМК, увеличивается их апоптоз, в макрофагах уменьшается количество модифицированных ЛПВП, уменьшается степень выраженности деградации внутриклеточного матрикса, также увеличивается чувствительность тканей к инсулину и уменьшается уровень триглицеридов в плазме крови [19]. Все эти процессы, безусловно, способствуют улучшению эндотелиальной функции, особенно у пациентов с СД 2 типа. Таким образом, телмисартан является не только селективным блокатором рецепторов к ангиотензину II, но и частичным агонистом PPAR- γ рецептора. Можно предположить, что именно этими особыми свойствами можно объяснить то положительное влияние на антиоксидантную защиту, которая была выявлена в нашем исследовании.

Выводы

1. На фоне проводимой терапии периндоприлом и телмисартаном (монотерапия и комбинированная терапия) наблюдалось значительное улучшение клинического статуса больных ХСН и СД: к окончанию лечения 78,12% больных находились в I и II ФК NYHA.
2. У больных ХСН и СД 2 типа наблюдается выраженное угнетение антиоксидантной защиты.
3. Определение SH-групп у больных ХСН и СД 2 типа можно рассматривать как маркер антиоксидантной защиты.
4. Терапия модуляторами РААС (периндоприл, телмисартан) может приводить к увеличению антиоксидантной защиты, причем наиболее выраженный эффект наблюдается на фоне монотерапии телмисартаном, что, вероятно, обусловлено его дополнительными свойствами (частичный агонист PPAR- γ рецептора).

Литература

1. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation* 2009; 119: e391-e479.
2. American Diabetes Association – Standards of Medical Care in Diabetes 2009 // *Diabetes Care* 2009; 32(1): S13-S61.
3. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am Heart J*. 1991; 121(4 Pt 1):1244-63.
4. Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Баранова О. А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008; 6: 245-260.
5. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation* 2006; 114(25):2850-70.
6. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure // *J Clin Invest*, 2005; 115: 500–508.
7. Schraufstatter I.U., Hyslop P.A., Jackson J. et al. Oxidant injury of cell // *Int J Tissue React*, 1987; 9 (4): 317-324.
8. Escargueil-Blanc I, Meilhac O, Pieraggi MT. Oxidized LDLs induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway. Prevention by aurointricarboxylic acid. // *Tromb Vasc Biol*, 1997; 17 (2): 331-339.
9. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // *Circulation*, 2002; 106: 3073–3078.
10. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М: ГЭОТАР, 1998.
11. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // *Кардиология СНГ*, 2006; 4: 267-270.
12. Berlett B.S., Stadtman E.R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress // *J Biol Chem*, 1997; 272: 20313–20316.
13. Dalle-Donnea I., Rossib R., Giustarinib D. et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress // *Clinica Chimica Acta*, 2003; 329: 23–38.
14. Banfi C, Brioschi M, Barcella S, et al. Oxidized proteins in plasma of patients with heart failure: Role in endothelial damage // *Eur. J. Heart Failure*, 2008; 10(3): 244-251.
15. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, Smith WE, Dargie HJ. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*, 1993; 14: 1493–1498.
16. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения. Диссерт. ...докт. медицинских наук, 2004.
17. Ball AM, Sole MJ. Oxidative stress and the pathogenesis of heart failure // *Cardio Clin*. 1998; 16 (7): 665-675.
18. Benson SC., Pershadsingh HA., Ho CI et al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist with Selective PPAR- γ Modulating Activity // *Hypertension* 2004; 43:993-1002.
19. Duan SZ., Usher MG., Mortensen NM. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Mediated Effects in the Vasculature // *Circulation Research* 2008; 102:283-294.
20. Qingping Tian, Ryohei Miyazaki, Toshihiro Ichiki et al. Inhibition of Tumor Necrosis Factor- α -Induced IL-6 Expression by Telmisartan Through Cross-talk of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ with Nuclear Factor $\kappa\beta$ and CCAAT/Enhancer Binding Protein β // *Hypertension* 2009; 53:798-804.

Поступила 10/03-2010

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭНОКСАПАРИНА И НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Сыров А.В.¹, Зырянов С.К.¹, Белоусов Ю.Б.^{2*}

Клинический госпиталь МСЧ ГУВД¹; Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии², Москва

Резюме

Острый коронарный синдром (ОКС) — форма ишемической болезни, объединяющая острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОКС с подъемом сегмента ST), острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию (ОКС без подъема сегмента ST). Эти состояния объединены в единый синдром в связи с высоким риском развития острого инфаркта миокарда и острой коронарной смерти у этой группы больных, что и определяет особую актуальность лечения ОКС.

Применение антикоагулянтов, в частности, эноксапарина или нефракционированного гепарина является базисным компонентом медикаментозного лечения ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Целью настоящего исследования являлось выявление антикоагулянта, обладающего клиническими и фармакоэкономическими преимуществами при консервативном лечении ОКСбпST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, затраты на лечение, соотношение “затраты — эффективность”.

ОКС — это форма ишемической болезни сердца, объединяющая ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST (острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия), патофизиологический механизм которой включает разрыв и/или эрозию атеросклеротической бляшки с последующим развитием интракоронарного тромбоза (атеротромбоза) [24].

Вопросы классификации, диагностики, патогенетического механизма ОКС и нестабильной стенокардии подробно изучены в работах Е. Braunwald [11, 12, 13, 14, 28]. Главным патогенетическим механизмом ОКС является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии. Тромб образуется в месте разрыва или повреждения поверхности атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и состава липидного ядра, прочности фиброзной капсулы, а также выраженности местной воспалительной реакции и напряжения стенки сосуда. Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. При повреждении бляшки попадание ее содержимого в кровоток приводит к активизации тромбоцитов и формированию тромбоцитарного агрегата в месте повреждения. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии является неполным и обратимым, развивается клиническая картина нестабильной стенокардии или ОИМ без зубца Q. Полная окклюзия коронарной артерии приводит к развитию ОИМ с зубцом Q [18, 37].

Это определяет необходимость разделения ОКС на ОКСспST и ОКСбпST и дифференциации подходов к лечению [3, 4, 9, 19, 24, 50]. Основой тактики лечения пациентов с ОКСбпST, подробно представленной в рекомендациях ВНОК 2003 г. [3], Европейского Кардиологического общества 2007 г. [26] и Американской Ассоциации Сердца 2007 г. [4], является терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенных реологических свойств крови, при этом назначение антикоагулянтов является обязательным [3, 4, 24, 26]. Ключевым компонентом лечения ОКС с подъемом ST является восстановление проходимости тромбированной коронарной артерии с использованием тромболизиса или чрескожной баллонной ангиопластики [24, 40, 46].

Первым из антикоагулянтных препаратов, который стал использоваться при лечении ОКСбпST, является НФГ [30, 31]. НФГ представляет собой смесь полисахаридов, с различными длинами цепей и молекулярными массами от 5000 до 30000 Дальтон. Механизм действия препарата [50] основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбин), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта-Прауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает лизирования уже существующего тромба. НФГ активно связывается с белками плазмы. Это обуславливает некоторую непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, т. к. виды связывающих белков и их количество имеют индивидуальные различия. Кроме того, период полувыведения

НФГ зависит от дозы препарата: при низких дозах этот период — меньше, при высоких — больше [32]. Проблемами при применении препарата являются: необходимость в постоянной в/в инфузии с коррекцией дозы по весу тела и уровню АЧТВ [8, 34] и опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении [52, 60]. Кроме того, достижение и поддержание целевого уровня АЧТВ сопряжено со значительными трудностями [32].

Клиническая эффективность и безопасность НФГ оценивалась в 6 относительно небольших, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях [15, 33, 40, 48, 51, 53]. В исследованиях проводили сравнение комбинации гепарина и аспирина с одним аспирином. Опубликованы 2 метаанализа проведенных исследований. Первый метанализ, включивший в себя результаты трех исследований, показал снижение общей летальности и частоты развития инфаркта миокарда при использовании комбинации НФГ + аспирин на 54% ($p=0,03$) в первые 2 недели лечения [54]. По результатам 2-го метанализа, включающего данные 6-ти исследований, получено снижение частоты летальных исходов и инфарктов миокарда в течение 12 недель на 33% ($p=0,06$) [41].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были произведены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина [5]. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасакхаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин и Ха фактор. Низкомолекулярные гепариновые цепи содержащие менее 18 сахаридов инактивируют только Ха фактор, не воздействуя на тромбин, т. е. обладают более селективным антикоагулянтным действием. Преимуществом НМГ перед гепарином является дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1-2 раза в день. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости в частом лабораторном контроле. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Дальтон), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [31, 32].

Наибольшее количество исследований по использованию НМГ при лечении ОКСбпСТ проведено для эноксапарина, что и определяет его доминирование в кардиологической практике. Для сравнения НМГ и НФГ выполнено 9 рандомизированных исследований, в 6 из которых использовался эноксапарин: ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY [6, 7, 10, 16, 17, 25]. В 2-х исследованиях — FRISC и FRIC [20, 21, 35] использовался дальтепарин, и в 1-ом FRAX.I.S [27] — надропарин. В 5 из 6 исследованиях при сравнении НФГ и эноксапарина

было отмечено преимущество эноксапарина по общей летальности и количеству нефатальных инфарктов миокарда. Наибольшее преимущество эноксапарин показал в снижении числа нефатальных инфарктов миокарда у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию до включения в исследование.

Необходимо отметить, что зачастую, выбор антикоагулянтов в России ограничен финансовыми возможностями лечебных учреждений и отсутствием реальной оценки затрат при переходе на препарат, имеющий формально более высокую закупочную цену.

Таким образом, более высокая стоимость эноксапарина по сравнению со стоимостью гепарина, требует фармакоэкономической оценки целесообразности его широкого применения в клинической практике. В литературе имеются данные исследований по фармакоэкономической оценке методов диагностики ОКС [36], выбору тактики лечения [22], эффективности дезагрегантов [46] при лечении ОКС. Кроме того, опубликована зарубежная работа по оценке затрат — эффективности применения НФГ и эноксапарина при лечении ОКС на результатах исследования ESSENCE [38], и сравнение применения гепарина и эноксапарина в акушерской практике в России [3]. Однако сравнение эффективности и безопасности, а также фармакоэкономическая оценка применения эноксапарина и НФГ при лечении ОКС в России не проводилось.

Целью настоящего исследования являлось выявление антикоагулянта, обладающего клиническими и фармакоэкономическими преимуществами при консервативном лечении ОКСбпСТ.

Материал и методы

Открытое, проспективное исследование проводилось на базе отделения интенсивной терапии и кардиологического отделения Клинического госпиталя МСЧ ГУВД по г. Москве и включало анализ клинической эффективности и анализ затрат и соотношения "затраты эффективность" при использовании НФГ и эноксапарина при консервативном лечении ОКСбпСТ.

Критериями исключения из исследования являлись: ОКСспСТ и противопоказания к назначению антикоагулянтов. Всего было пролечено 100 пациентов.

В зависимости от назначенных антикоагулянтов пациенты были разделены на 2 группы:

1. Нефракционированный гепарин (раствор гепарина, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия) (50 чел.) в рекомендуемом режиме: в/в в начальной нагрузочной дозе 80 МЕ/кг в/в болюсно (но не более 5 тыс. МЕ), с последующей постоянной в/в инфузией 18 МЕ/кг/час под контролем АЧТВ (но

не более 1300 МЕ в час). В дальнейшем расчет дозы НФГ осуществлялся в зависимости от веса тела пациента (по схеме, приведенной в табл.1). При недостижении целевых значений АЧТВ пациентов переводили на эноксапарин.

2. Эноксапарин (Клексан, “Санофи-авентс груп”, Франция) (50 чел.) в дозе 1 мг/кг веса п/к. каждые 12 часов.

Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составила для гепарина $3,2 \pm 1,1$ суток, для эноксапарина $5,0 \pm 1,2$ суток.

Статистически значимых различий в клинικο-демографических характеристиках групп установлено не было.

Подробная клинικο-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Количество пациентов высокого риска имевших повышение маркеров некроза миокарда и ишемических изменений на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST или отрицательных зубцов T не различалось и составило соответственно в группе НФГ 45 (90%), в группе эноксапарина 43 пациента (86%). Положительный тропониновый тест зарегистрирован соответственно у 13 (26%), 12 (24%) пациентов.

В качестве критерия оценки эффективности лечения использовали частоту случаев стабилизации состояния пациентов, которую оценивали по сумме клинικο-лабораторных показателей. Неэффективной, терапию считали в случаях развития летальных исходов, инфарктов миокарда, больших геморрагий и проведения экстренной коронарной ангиопластики.

Безопасность терапии антикоагулянтами оценивали по наличию геморрагических осложнений на протяжении всего времени стационарного лечения, а также по уровню гемоглобина, количеству эритроцитов и тромбоцитов в клиническом анализе крови. Переносимость препаратов оценивали с учетом жалоб пациентов и регулярного физикального обследования в период стационарного лечения.

Анализ затрат включал в себя затраты на пребывание пациентов в отделении интенсивной терапии и палатном отделении (“гостиничные услуги”), стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, затраты на медикаменты. Причем затраты на проведение антикоагулянтной терапии и лечение ее осложнений рассчитывались отдельно. Все расчеты проводились в соответствии с тарифами страховой компании “Мегаполис”, осуществляющей контроль расходов на лечение пациентов в рамках добровольного медицинского страхования, и оптовыми ценами на препараты, поставляемые в госпиталь компанией “Протек”, на 1 января 2010 года.

В ходе анализа соотношения “затраты-эффективность” проводили сопоставление

Таблица 1
Расчеты дозы нефракционированного гепарина при в/в введении.

АЧТВ	Изменение дозы Ед/кг/час	Дополнительные введения гепарина
$< 1.2 \times N$	+ 4	Повторный болюс 80 Ед/кг. (но не более 5 тыс. Ед.), на вес тела в 70 кг 5 тыс.
$1.2-1.5 \times N$	+ 2	Повторный болюс 40 Ед/кг
$< 1.5-2.3 \times N$	0	0
$2.3-3 \times N$	- 2	0
$> 3 \times N$	- 3-4	Остановить инфузию гепарина на 1 час

Примечание: N — Нормальное значение АЧТВ лаборатории учреждения.

полученных на предыдущих этапах исследования данных. Для каждого антикоагулянта рассчитывали затраты и соотношение “затраты — эффективность”(CER) по формуле:

$$CER = \frac{C}{Eff};$$

где: C — затраты, Eff — эффективность. Оптимальным антикоагулянтом с позиции анализа “затраты-эффективность” считали лекарственный препарат, имеющий наименьшее CER.

Помимо антикоагулянтов, в течение всего времени стационарного лечения, все пациенты получали стандартную терапию ОКСбпST [4,9,10]: бета-

Таблица 2
Клинικο-демографическая характеристика групп пациентов

	Группа гепарина	Группа эноксапарина
Количество пациентов	50	50
Средний возраст	58,8 лет $\pm 11,6$	60,1 $\pm 11,9$
Мужчины	42 (84%)	44 (88%)
Женщины	8 (16%)	6 (12%)
Артериальная гипертония	49 (98%)	49 (98%)
Ожирение	18 (36%)	18 (36%)
Сахарный диабет	5 (10%)	7 (14%)
Курение	35 (70%)	37 (74%)
Положительный тропониновый тест	13 (26%)	12 (24%)
Ишемические изменения на ЭКГ	45 (90%)	43 (86%)
Гиперхолестеринемия ($> 5,5$ ммоль/л)	40 (80%)	42 (84%)
Постинфарктный кардиосклероз	12 (24 %)	15 (30%)
Мерцательная аритмия	4 (8%)	4 (8%)
Язвенная болезнь / эрозивный гастрит	12 (24%)	14 (28%)

Таблица 3

Медикаментозная терапия ОКСбпST

Препараты	Средняя суточная доза	Продолжительность лечения	Группа гепарина-число пациентов (% назначения)	Группа эноксапарина-число пациентов (% назначения)
Бета-блокаторы			49 (98%)	49 (98%)
Беталок зок	100 мг	ВП*	35 (70%)	45 (90%)
Атенолол	50 мг		14 (28%)	4 (8%)
Ингибиторы АПФ			49 (98%)	49 (98%)
Ренитек	20 мг	ВП	44 (88%)	43(86%)
Моноприл	20 мг		5 (10%)	6 (12%)
Дезагреганты				
ТромбоАСС	100 мг	ВП	46 (92%)	45 (90%)
Плавикс	75 мг		50 (100%)	50 (100%)
Статины				
Зокор 20 мг	20 мг	ВП	50 (100%)	50 (100%)
Крестор 10 мг	10 мг		45 (90%)	42 (84%)
			5 (10%)	8 (16%)
Пероральные сахароснижающие средства				
Манинил	3,5 мг	ВП	5 (10%)	7 (14%)
Нитроглицерин в/в				
Нитрополь	30 мг	1,5 сут	22 (44%)	24 (48%)
Омепразол				
Омез таб	20 мг	14 сут	12 (24%)	14 (28%)
Гепарин в/в кап.	30 тыс Ед	3,5 сут	50 (100%)	0
Лосек в/в кап.	80 мг	3 сут	2 (4%)	0
Актилизе в/в кап	100 мг	1 раз	1 (2%)	0
Свеже – замороженная плазма	0,5 литра	Однократно	2 (4%)	0
Эритроцитарная масса	0,5 литра	Однократно	2 (4%)	
ГЭК 10% – 500 мл/флакон	1,5 л	2 суток	2 (4%)	0
NaCl 0,9% раствор в/в кап	400 мл	3,5 сут	3 (6%)	0
Замена гепарина на клексан п/к	1,8мл/ 180 мг	3 суток	6 (12%)	0
Эноксапарин	1,8мл/ 180 мг	5 суток	0	50 (100%)
Клексан п/к				
Фондапаринукс				
Арикстра в/в, п/к	2,5 мг	5 суток	0	0

Примечание: *ВП – весь период лечения.

блокаторы, дезагреганты, в/в инфузию нитроглицерина при наличии ангинозных приступов или сохраняющейся ишемии по данным ЭКГ. Кроме того, всем пациентам в первые сутки госпитализации назначались статины. При наличии артериальной гипертензии, пациентам также назначались иАПФ. Подробная характеристика медикаментозной терапии представлена в табл. 3.

Результаты и обсуждение

В результате первого этапа исследования выявлено, что на фоне проводимого лечения, у большинства пациентов была достигнута клиническая стабилизация ИБС.

В группе НФГ у 1 пациента развился Q-инфаркт миокарда, протекавший с нарушением гемодинамических показателей. Была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ) альтеплазой. После тромболиза развилось профузное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Случай закончился летальным исходом. У 5 пациентов, перенесших инфаркты миокарда в анамнезе, развились повторные инфаркты миокарда. Показаний для проведения ТЛТ у этих пациентов

не было. 3 пациентам потребовалось проведение экстренной коронарной ангиопластики в связи с неэффективностью медикаментозного лечения (рецидивирование ангинозного синдрома и ишемических изменений на ЭКГ).

Также в группе пациентов, получавших терапию НФГ, был отмечен еще 1 случай ЖКК потребовавший консервативной терапии, включая переливание свежзамороженной плазмы. В дальнейшем, при обследовании для выяснения причин кровотечения, у пациента была выявлена опухоль толстого кишечника.

Следует отметить, что при применении НФГ возникали следующие сложности: Для контроля антикоагулянтного эффекта требовалось определение АЧТВ каждые 6 часов, что требовало пункций периферических вен для взятия анализов крови. Если при двух последовательных, с интервалом в 6 часов, контрольных измерениях показатель АЧТВ был на целевом уровне, то в дальнейшем контроль АЧТВ осуществлялся один раз в 12-24 часа. Среднее количество определений АЧТВ на 1 пациента составило 8 раз, причем в первые сутки лечения 3,5 раза. Мероприятия по контролю АЧТВ

Таблица 4

Результаты лечения

	Гепарин	Эноксапарин
Среднее время назначения препарата	3,2 сут±1,1	5,0 сут±2,0
Среднее время лечения в отделении интенсивной терапии, к/дн.	3,4±0,9	2,9±0,8
Среднее время стационарного лечения, к/дн.	21,6±3,3	21,4±3,3
Улучшение, количество пациентов (%)	42 (84%)	44 (88%)
Развитие ОИМ, количество пациентов (%)	6 (12%)	3 (6%)
Экстренная ангиопластика количество пациентов (%)	3 (6%)	3 (6%)
Летальные исходы, количество пациентов (%)	1 (2%)	1 (2%)
Геморрагические осложнения, количество пациентов (%)	2 (4%)	0
Недостижение целевых значений, АЧТВ количество пациентов (%)	6 (12%)	Не контролировалось

являлись дополнительной нагрузкой для медицинского персонала и вызывали определенный дискомфорт у пациентов.

Удлинение сроков нахождения пациентов группы НФГ в отделении интенсивной терапии до 3,4 суток во многом было обусловлено необходимостью непрерывной в/в инфузии НФГ и регулярной коррекции вводимой дозы в соответствии с результатами лабораторного контроля АЧТВ, что невозможно осуществить в условиях палатного отделения.

При лечении НФГ с использованием стандартных рекомендаций (максимальная доза не выше 1300 Ед/час, контроль дозы препарата по уровню АЧТВ) у 12% пациентов не удалось достичь целевых значений АЧТВ. Это потребовало замены НФГ эноксапарином. Следует отметить, что при замене НФГ на эноксапарин, геморрагических осложнений, ухудшения течения ОКС отмечено не было.

При внутривенном введении НФГ у 3-х пациентов (6%) имел место посткатетерный флебит потребовавший местного лечения (компрессы).

При лечении эноксапарином у 3-х пациентов (6%) с постинфарктным кардиосклерозом развились повторные инфаркты миокарда, один из которых, закончился летально. Показаний для проведения тромболитической терапии не было. 3 пациентам, получавшим эноксапарин, была проведена экстренная ангиопластика.

Значимых геморрагических осложнений при лечении эноксапарином отмечено не было. У 5 пациентов (10%) отмечались небольшие гематомы в месте инъекции, не потребовавшие специального лечения.

Случаев тромбоцитопении ни в одной группе отмечено не было.

Таблица 5

Затраты на нахождение в стационаре

	Стоимость за 1 сутки	Гепарин	Эноксапарин
Нахождение в отделении интенсивной терапии	4 050 руб.	13 770 руб. (4050 руб. x 3,4 сут.)	12 150 руб. (4050 руб. x 3,0 сут.)
Нахождение в кардиологическом отделении	1 080 руб.	19 656 руб. (1080 руб. x 18,2сут.)	19 872 руб. (1080 руб. x 18,4сут.)
Всего	-	33 426 руб.	32 022 руб.

Аллергических реакций на применение препаратов не отмечено.

Подробно, результаты лечения представлены в табл. 4.

Основные затраты при лечении пациентов с ОКСбпST:

1) Затраты на пребывание в стационаре (“гостиничные услуги”).

2) Затраты на лабораторные и инструментальные методы обследования.

3) Затраты на медикаментозное лечение ОКСбпST и затраты на лечение осложнений заболевания и побочных эффектов антикоагулянтной терапии.

Подробная структура затрат представлена в табл. 5, 6, 7. Общие затраты представлены в табл. 8.

Прямые затраты на 1 пациента с учетом стоимости лечения основного заболевания, его осложнений, лечения неблагоприятных побочных реакций, “гостиничных услуг” составили в группе гепарина — 53 725 руб., в группе эноксапарина — 52 503 руб. Таким образом, при лечении эноксапарином затраты были на 2,3% меньше, а в группе чем в группе гепарина.

Для каждого антикоагулянта были рассчитаны соотношения “затраты — эффективность”.

В группе гепарина были отмечены: 1 летальный исход, 2 случая больших геморрагий, 6 инфарктов миокарда, 3 экстренных ангиопластики. Клиническое улучшение было получено у 84% пациентов. Соотношение “затраты — эффективность” для гепарина составило $53\,725 / 0,84 = 63\,958$ руб. на 1 случай эффективной терапии.

В группе эноксапарина имели место: 1 летальный исход, 3 инфаркта миокарда, 3 экстренных ангиопластики. Клиническое улучшение было отмечено у 88% пациентов. Соотношение “затраты — эффективность” для эноксапарина составило $52\,503 / 0,88 = 59\,663$ руб. на 1 случай эффективной терапии.

В результате сопоставления затрат и эффективности выявлено, что эноксапарин является более эффективным, так как терапия этим препаратом приводит к наименьшим общим затратам и наименьшему соотношению “затраты —

Таблица 6

Затраты на лабораторные и инструментальные методы обследования

	Группа гепарина (затраты на 1 пациента)	Группа эноксапарина (затраты на 1 пациента)
Лабораторные исследования	5 946,5 руб.	5 292,5 руб.
Инструментальные обследования	5 662 руб.	5 603,5 руб.
Всего	11 618,5 руб.	10 896 руб.

Таблица 7

Затраты на фармакотерапию ОКСбпST

Препараты/среднесуточная доза	Группа гепарина Средняя доза/% назна- чения	Затраты за весь период лечения (21,6 кдн)	Группа эноксапарина	Затраты за весь период лечения (21,4 к/дн)
Бета-блокаторы		467,7 руб.		482,9 руб.
Беталок зок 100 мг	43 (86%)	462,5 руб.	45 (90%)	479,5 руб.
Атенолол 50 мг	6 (12%)	5,2 руб.	4 (8%)	3,4 руб.
Ингибиторы АПФ		281,5 руб.		278,4 руб.
Ренитек 20 мг	44 (88%)	254,7	43 (86%)	246,6
Моноприл 20 мг	5 (10%)	26,8	6 (12%)	31,8
Дезагреганты		3077,1 руб.		3047,4 руб.
ТромбоАСС 100 мг	46 (92%)	59,6 руб.	45 (90%)	57,8 руб.
Плавикс 75 мг	50 (100%)	3017,5 руб.	50 (100%)	2989,6 руб.
Статины		777,8 руб.		779,2 644,1 руб.
Зокор 20 мг	45 (90%)	680,4 руб.	43 (86%)	135,1
Крестор 10 мг	5 (10%)	97,4 руб.	7 (14%)	
Пероральные сахароснижающие средства				
Манинил 3,5 мг	5 (10%)	6,5 руб.	7 (14%)	9,0 руб.
Нитроглицерин в/в		103,7 руб.		90,7 руб.
Нитрополь 30 мг	16 (32%)		14 (28%)	
Омепразол		30,1 руб.		34,8 руб.
Омес таб. 20 мг	12 (24%)		14 (28%)	
Гепарин 1 флак 25 тыс ЕД/флак	50 (100%)	207,4 руб.	0	0
Лосек 40 мг/флак в/в	2 (4%)	106,1 руб.	0	0
Актилизе 50 мг/флак	2 (4%)	2636 руб.	0	0
Свеже замороженная плазма, 1 литр	2 (4%)	268,4 руб.	0	0
НЕС 10% — 500 мл/флакон (фре- зениус)	2 (4%)	108,7 руб.	0	0
NaCl 0,9% раствор 500 мл/фла- кон	50 (100%)	166,5 руб.	14 (28%)	25,2 руб.
Клексан 1,8 мл/сут, 5 суток			50 (100%)	4 837 руб.
Замена гепарина на клексан, 1,8 мл, 3-е суток	6 (12%)	442,8 руб.		
Всего	-	8 680,3 руб.	-	9 584,6 руб.

эффективность". При использовании эноксапарина затраты на 1 случай эффективной терапии на 4 тыс. 295 руб. меньше, чем при использовании гепарина. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Заключение

В проведенном исследовании, при консервативном лечении ОКСбпST, эффективность эноксапарина оказалась выше, чем НФГ. При использовании НФГ отмечалось большее количество геморрагических осложнений. Подбор целевой дозы НФГ сложен, что

связано с выраженной индивидуальной особенностью действия препарата. У 12% пациентов не удалось добиться целевого уровня АЧТВ, что потребовало замены гепарина на эноксапарин. В этих случаях использование эноксапарина было эффективным и безопасным. Непрерывная в/в инфузия НФГ и необходимость частого, до 4-х раз в сутки, контроля АЧТВ, привело к увеличению продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, дополнительной нагрузке на медицинский персонал, снижению комфортности лечения для пациентов.

Таблица 8
Общие затраты на пребывание в стационаре, обследование и лечение

	Гепарин (р-р гепарина, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия)	Эноксапарин (Клексан, "Санофи-авентис групп", Франция)
Затраты на нахождение в стационаре	33 426 руб.	32 022 руб.
Затраты на обследование	11 618,5 руб.	10 896 руб.
Затраты на медикаментозную терапию	8 680,3 руб.	9 584,6 руб.
Всего	53 724,8* руб.	52 502,6* руб.

Примечание: * При дальнейших расчетах сумма округлена.

Более современный и селективный антикоагулянт эноксапарин имеет лучшее соотношение "затраты-эффективность" по сравнению с НФГ. Препарат более удобен для применения, не требует частого лабораторного контроля и его применение сопряжено с меньшим риском развития геморрагических осложнений.

Сочетание предсказуемости антикоагулянтного эффекта, эффективности и безопасности делает

Литература

1. М. В. Авксентьева, П. А. Воробьев, В. Б. Герасимов, С. Г. Горохова, С. А. Кобина Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — С.: Ньюмедиамед, 2000.
2. С. А. Берестов, О. Е. Овчинникова, З. С. Баркаган Экономическая оценка использования гепарина и фраксипарина в отделении патологии беременных. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000. № 4. С. 22—23.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1—28).
4. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non—ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol, 2007; 50:652—726, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028 (Published online 6 August 2007).
5. Antman EM. Low molecular weight heparins for acute coronary syndrome: tackling the issues head-on. Am Heart J 2003;146:191—3.
6. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999;100:1602—8.
7. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999;100:1593—601.
8. Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. Am Heart J 1999;137:59—71.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000;21:1406—1432.
10. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al, for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non—ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:55—64.
11. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management [editorial]. Circulation 1998;98:2219—22.
12. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989;80:410—4.
13. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non—ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. Circulation. 2002;106:1893—1900.
14. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. 3—1-1994; AHCPR Publication No. 94—0602:1—154.
15. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). Am J Cardiol 1990;66:1287—92.
16. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. N Engl J Med 1997;337:447—452.
17. Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al, for the ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. Am Heart J 2002;144:470—7.
18. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83:361—6.
19. Diuguid DL. Choosing a Paraneural Anticoagulant Agent. N Engl J Med 2001;345:18, 1340—1341.
20. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999;354:701—7.
21. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 1996;347:561—8.
22. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Intern Med 1999;130:719—28.
23. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 2002;346:1800—6.

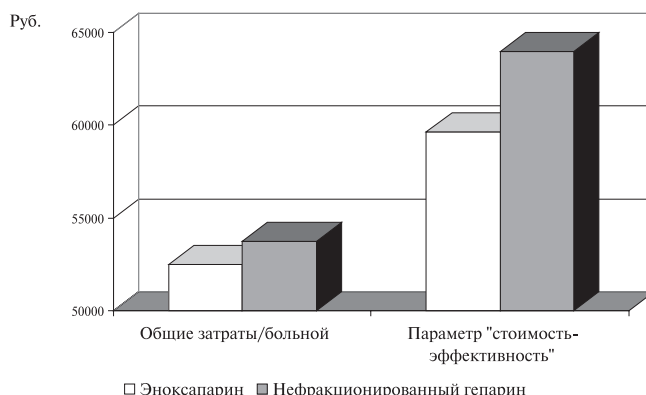


Рис. 1. Сравнение экономичности эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

применение эноксапарина предпочтительным, в сравнении с НФГ, при медикаментозном лечении ОКСбпST. Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое применение эноксапарина у больных с ОКСбп ST вследствие лучшей клинической эффективности и экономичности по сравнению с нефракционированным гепарином.

24. Gibbons RJ, Fuster V. Therapy for Patients with Acute Coronary Syndromes — New Opportunities. *N Engl J Med* 2006;354:1524—14.
25. Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:693—698.
26. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598—1660 (Published online 14 June 2007).
27. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313—8.
28. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118—22.
29. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245—9.
30. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565—74.
31. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S—203S.
32. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S—510S.
33. Holdright D, Patel D, Cunningham D, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:39—45.
34. Hochman JS, Wali AU, Barvila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313—8.
35. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC)* (published erratum appears in *Circulation* 1998;97:413). *Circulation* 1997;96:61—8.
36. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MGM, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999;130:709—18.
37. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365—72.
38. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events [unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction]. *Circulation* 1998;97:1702—7.
39. Mukherjee D, Fang J, Kline-Rogers E, Otten R, Eagle KA. Impact of combination evidence based medical treatment in patients with acute coronary syndromes in various TIMI risk groups. *Heart* 2005;91:381—2.
40. Neri SG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990;335:615—8.
41. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811—5.51.
42. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682—7.
43. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89—96.
44. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498—505.
45. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251—9.
46. Shapiro SS. Treating Thrombosis in the 21st Century *N Engl J Med* 2003;349; 1762—1764 -18
47. SYNERGY Executive Committee. The SYNERGY Trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2002;143:952—960.
48. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225—8.
49. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105—11.
50. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195—206.
51. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045—8.
52. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330—5.
53. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986;40:114—6.
54. Yeghiazarians Y, Braunstein J B, Askari A, Stone P H. Unstable Angina Pectoris *N Engl J Med* 2007;342;101—111-

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS) is a form of coronary heart disease (CHD), combining acute myocardial infarction with ST segment elevation (STE ACS), acute myocardial infarction without ST segment elevation, and unstable angina (non-STE ACS). These clinical forms are considered as one syndrome, due to a high risk of acute myocardial infarction and sudden coronary death. Therefore, the problem of ACS treatment is particularly important.

The management of non-STE ACS should always include anticoagulants — specifically, enoxaparin or unfractionated heparin.

This study was aimed at identifying the anticoagulant with the best clinical and pharmaco-economic characteristics in conservative treatment of non-STE ACS.

Key words: Acute coronary syndrome, anticoagulants, therapy costs, cost-effectiveness ratio.

Поступила 15/06-2009

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: (495) 434-03-29
E-mail: rsmu@rsmu.ru

[Сыров А.В - сотрудник, Зырянов С.К. — профессор кафедры, Белоусов Ю.Б. (*контактное лицо) — зав. кафедрой и курсом, член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н.].

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИФЕДИПИНА GITS У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Адашева Т.В., Задионченко В.С.^{*}, Федорова И.В., Терехова Т.М., Ли В.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

Резюме

Обследовано 40 пациентов с артериальной гипертонией (АГ) различной степени тяжести. Все больные в качестве антигипертензивной терапии получали нифедипин GITS в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом. Продолжительность терапии составила 6 месяцев. Помимо хорошей антигипертензивной эффективности, установлены выраженные органопротективные свойства препарата. Кардиопротективный эффект выражался в уменьшении гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции в сочетании с коррекцией патологических типов геометрии ЛЖ. Вазопротективное воздействие характеризовалось коррекцией патологических типов микроциркуляции на фоне терапии. Также показано улучшение функционального состояния сетчатки.

Ключевые слова: артериальная гипертония, нифедипин GITS, микроциркуляция, сетчатка.

В последние годы значительно расширились наши представления о механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенное артериальное давление рассматривается как один из наиболее мощных факторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Современные взгляды на развитие АГ и новые подходы к патогенетически обоснованному лечению определяют необходимость поиска путей для ранней диагностики патологических процессов в различных органах и системах. В современных национальных и европейских рекомендациях по ведению АГ постоянно обновляется система стратификации сердечно-сосудистого риска с включением новых факторов риска (абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена), характеристик поражения органов-мишеней (микроальбуминурия, состояние сосудистой стенки, лодыжечно-плечевой индекс и т. д.) [1, 2]. Еще до недавнего времени глаз считался органом-мишенью при артериальной гипертонии в связи со специфичностью офтальмоскопических изменений, имеющих прогностическое значение. Но в последнее время в связи с увеличением эффективности гипотензивной терапии удалось сократить частоту случаев злокачественного течения заболевания, одним из проявлений которого является ретинопатия 3 и 4 стадии (отек соска зрительного нерва, кровоизлияния и экссудаты). В настоящее время отсутствует консенсус в трактовке ретинальных изменений при АГ. В европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ESC 2003, 2007) и в национальных рекомендациях по АГ (ВНОК 2004, 2008) орган зрения исключен из перечня органов-мишеней при АГ, а 3 и 4 степени гипертонической ретинопатии отнесены к ассоциированным клиническим состояниям [1, 2].

Поэтому представляется актуальной комплексная оценка состояния органов-мишеней и влияние на них

антигипертензивной терапии, в частности — исследование функциональных симптомов гипертонической ретинопатии, предшествующих изменениям на глазном дне, что, возможно, подтвердит преждевременность исключения органа зрения из списков органов-мишеней.

В соответствии с вышеизложенным представляется важным исследование периферического микрокровотока и органа зрения при различной степени тяжести АГ и на фоне терапии с определением дополнительных критериев эффективности антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Было обследовано 40 больных с 1, 2 и 3-й степенью повышения артериального давления, из них 12 мужчин и 28 женщин в возрасте $56,4 \pm 3,7$ лет (8 больных — АГ1, 18 — АГ2 и 14 больных — АГ3). Длительность течения артериальной гипертонии составляла $18,3 \pm 5,7$ лет. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Не менее чем за две недели до включения больных в исследование отменялись все гипотензивные препараты. Пациенты получали ОСМО-Адалат — нифедипин GITS (производитель — компания Байер, “Шеринг Фарма”, Германия) — антагонист кальция замедленного высвобождения. Начальная доза нифедипина GITS составляла 30 мг/сут. В зависимости от уровня офисного АД больным увеличивали дозы нифедипина GITS до 60 мг/сут., а, при необходимости, в дальнейшем комбинировали нифедипин GITS с гидрохлортиазидом в дозе 12,5–25 мг/сут.

В начале и в конце наблюдения проводились следующие исследования: суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (ABPM-02 Meditech, Венгрия); состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01 (НПП “ЛАЗМА”,

Россия). Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе Vivid 3 Expert фирмы GE Medical Systems. Определяли показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ определяли по формуле A. Ganau: индекс $ОТС = (МЖП + 3СЛЖ) / КДР$. Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле “площадь-длина”, Simpson. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D. Dobios. На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия — $ИММЛЖ \leq N$, $ОТС < 0,45$; концентрическое ремоделирование — $ИММЛЖ \leq N$, $ОТС \geq 0,45$; концентрическая гипертрофия — $ИММЛЖ > N$, $ОТС \geq 0,45$; эксцентрическая гипертрофия — $ИММЛЖ > N$, $ОТС < 0,45$.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки функционального состояния зрительного анализатора исследовалась топография цветовой и контрастной чувствительности, которая проводилась с помощью метода цветовой и контрастной статической кампиметрии, реализованного на базе оригинального программного комплекса “Оффон” (Научно-медицинская фирма “МБН”, г. Москва, авторы программы — Шамшинова А.М., Петров А.С.) [3]. Оценка цветовой и контрастной чувствительности проводилась по времени сенсомоторной реакции (СМР), которое измерялось в миллисекундах, с представлением результатов исследования в виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимула в каждой исследуемой области поля зрения. Время СМР регистрировалось с момента появления стимула до момента нажатия на клавишу. Стимулы предъявлялись на экране монитора в области 1°, 5° и 10° в случайном порядке с различным временным интервалом; размеры стимулов при исследовании контрастной чувствительности увеличивались от центра к периферии в соответствии с увеличением размера рецептивных полей. Длительность стимула составляла 0,3 секунды (300 мс) — 1,5 секунды (1500 мс). В связи с различием времени СМР при исследовании цветовой и контрастной чувствительности были использованы следующие схемы:

1. На сером фоне экрана монитора предъявлялись ахроматические стимулы, равные фону по яркости, темнее и светлее фона.

2. На сером фоне предъявлялись зеленые, красные и голубые стимулы разной насыщенности и разной яркости (равные фону по яркости, темнее и светлее фона).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью программного обеспечения програм-

мы “Stadia” и компьютерных программ Excel 7. Степень достоверности определялась на уровне значимости меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии у 90 % больных были достигнуты целевые цифры артериального давления, у остальных больных наблюдалась удовлетворительная клиническая эффективность терапии. В процессе титрации препарата для достижения полного гипотензивного эффекта 7 больных (17,5 %) остались на первоначальной дозе 30 мг нифедипина GITS (все больные АГ1), 15 больным (37,5 %) понадобилась комбинация с 12,5 мг гидрохлортиазида (АГ1-1 и АГ2-14 пациентов) и 12 больным (30 %) доза гидрохлортиазида была увеличена до 25 мг (АГ2-4 и АГ3-8 пациентов). 6 больных получали комбинацию 60 мг нифедипина GITS с 25 мг гидрохлортиазида, из них у 4 больных не удалось достигнуть целевых цифр артериального давления (все больные АГ3).

Исследование морфо-функциональных показателей ЛЖ проводилось в исходе и через 6 месяцев терапии. До начала лечения оценивались показатели у всей группы в целом; у больных с гипертрофией миокарда и у пациентов с исходно нарушенной диастолической функцией левого желудочка по 1 типу (2 и 3 типов выявлено не было).

Во всех группах на фоне 6 — месячного лечения отмечено уменьшение объемных показателей, размеров и толщины стенок левого желудочка (ЛЖ). Наблюдалась тенденция к увеличению ФВ. Отмечалось увеличение индекса ударного объема ЛЖ на 5,4% ($p < 0,05$) при уменьшении общего периферического сопротивления на 24,8% ($p < 0,01$). У 18 (45%) больных имела место исходная гипертрофия и у 22 (55%) — диастолическая дисфункция ЛЖ. На фоне терапии отмечен прирост на 16,4% ($p < 0,05$) V_E , увеличилось отношение V_E/V_A на 23,6% ($p < 0,01$), уменьшилось IVRT на 25,0% ($p < 0,001$). Уменьшение толщины ЗСЛЖ составило 11,3% ($p < 0,05$), МЖП — 12,5% ($p < 0,05$). Следовательно, можно сделать вывод о регрессе гипертрофии и улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне 6- месячной терапии нифедипином GITS (табл. 1).

С увеличением степени повышения АД появляются наиболее неблагоприятные типы геометрии ЛЖ — концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, отсутствует нормальная геометрия ЛЖ, что отражает влияние повышенного АД на состояние ЛЖ как органа-мишени при артериальной гипертонии.

Шестимесячная терапия нифедипином GITS приводила к 100% восстановлению нормальной геометрии ЛЖ среди пациентов с 1-й степенью АГ. Среди пациентов со 2-й и 3-й степенью АГ произошло уменьшение концентрической гипертрофии и ремоделирования, однако наиболее неблагоприятная,

Таблица 1

Динамика морфо-функциональных параметров сердца у больных с АГ на фоне лечения нифедипином GITS

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta\%$
Все больные (n=40)			
передне-задний размер ЛП, см	3,54±0,02	3,51±0,04	-0,8
индекс ударного объема, мл/м ²	41,82±2,1	44,1±1,6*	5,4*
сердечный индекс, л/мин/м ²	2,82±0,71	2,74±0,58	-2,8
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1878±119	1412±110**	-24,8**
фракция выброса, %	65,72±1,8	66,4±2,1	1,03
степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ, %	37,2±1,1	39,1±0,8	5,1
скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (VCF)	0,87±0,07	1,14±0,03**	31,0**
КДО, мл/см ²	124,7±1,1	118,2±0,08*	-5,2*
КДР, см	5,2±0,07	4,9±0,09*	-5,8*
КСО, мл/см ²	48,2±1,3	44,4±1,1*	-7,9*
КСР, см	3,9±0,06	3,7±0,03	-5,1
Больные с гипертрофией миокарда ЛЖ (n=18)			
толщина ЗС, диаст., см	1,15±0,02	1,02±0,05*	-11,3*
толщина МЖЖП, см	1,12±0,03	0,98±0,01*	-12,5*
масса миокарда ЛЖ, г	246,2±12,2	238,4±13,1	-3,2
индекс ММЛЖ, г/м ²	128,4±4,6	121,3±3,8	-5,5
Больные с исходно нарушенной диастолической функцией ЛЖ (n=22)			
максимальная скорость раннего наполнения (V _E), м/с	0,67±0,03	0,78±0,04*	16,4*
максимальная скорость предсердного наполнения (V _A), м/с	0,72±0,01	0,67±0,02*	-6,9*
отношение V _E /V _A	0,89±0,01	1,1±0,03**	23,6**
время изоволюметрического расслабления (IVRT), мс	0,12±0,001	0,09±0,002***	-25,0***

Примечание: р- достоверность различий показателей по сравнению с исходным уровнем (*p<0,05, **<0,01).

эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, сохранялась в прежнем объеме (табл. 2).

Установлено, что в патофизиологии АГ микроциркуляция играет ведущую роль [4,5]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что состояние эндотелия, тканевая перфузия определяют функциональный резерв органов-мишеней при АГ. Показано, что микроциркуляторные и эндотелиальные нарушения играют основную роль в возникновении и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ – формирование гипертонического сердца со снижением коронарного резерва; изменения в клубочках с нарушением гломерулярной фильтрации; патология церебральной и ретинальной перфузии [6,7]. Таким образом, эндотелий и микроциркуляторное русло вне зависимости от органной принадлежности можно считать органом-мишенью при АГ.

При проведении ЛДФ-граммы оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуду низкочастотных (LF), высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний кровотока, определяли внутрисосудистое сопротивление (ACF/ПМ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ=ALF/ACF+AHF) и показатель микрососудистого тонуса (СКО/ALF).

Нифедипин GITS у пациентов с гиперемическим и гиперемически-спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (ГТМ) оказывает спазмо-

литическое действие, снижая внутрисосудистое сопротивление на 12,0% (p<0,05). Происходило снижение миогенного тонуса (LF) у больных с сочетанным гиперемически-спастическим ГТМ на 15,1% (p<0,05). Имелась тенденция к его снижению у больных с гиперемическим ГТМ. Эта динамика свидетельствует об усилении явлений гиперемии при исчезновении спазма приносящих сосудов, увеличении притока крови в микроциркуляторное русло. Прирост ИЭМ у больных гиперемическим ГТМ составил 9,4% (p<0,05), снижение ПМ – 10,1% (p<0,05). Показатель пульсовых колебаний кровотока (CF) в процессе лечения больных гиперемически-спастическим ГТМ при его исходно заниженных значениях увеличивается на 37,2% (p<0,01) (табл. 3).

В группе больных со спастическим ГТМ снижение показателя быстрых колебаний кровотока (HF) составило 20,8% (p<0,01). Прирост ИЭМ, повышение реологического фактора, влияние на низкоамплитудные пульсовые колебания (CF) были недостоверными. Отмечено снижение миогенного тонуса микрососудов на 23% (p<0,01) с одновременным усилением нейрогенных влияний на 13,0% (p<0,05). Прирост ПМ у больных со спастическим ГТМ составил 30,7% (p<0,01) (табл. 3).

У пациентов с нормоциркуляторным ГТМ наблюдалась положительная динамика ПМ, ИЭМ, показате-

Таблица 2

Изменение типов геометрии левого желудочка на фоне лечения нифедипином GITS

Тип геометрии левого желудочка, %	1 степень АГ (n=8)		2 степень АГ (n=18)		3 степень АГ (n=14)	
	1	2	1	2	1	2
нормальная геометрия	75,0	100	22,2	33,3		
концентрическое ремоделирование	25,0		27,8	27,8	7,1	28,6
концентрическая гипертрофия			38,9	27,8	64,3	42,8
эксцентрическая гипертрофия			11,1	11,1	28,6	28,6

Примечание: 1 — до лечения, 2 — после лечения.

Таблица 3

Динамика показателей микроциркуляции на фоне терапии нифедипином GITS

N=40	Показатель микроциркуляции ПМ (перф.ед)		Активный механизм флаксомаций				Пассивный механизм флаксомаций				Внутри-сосудистое сопротивление (реологический фактор) ACF/ ПМ x 100 % (%)		Индекс флаксомаций ИЭМ= ALF/ ACF+ AHF (%)	
			Нейрогенная активность δ / ALF (%)		Миогенная активность ALF / 3 СКО x 100 %(%)		Сердечный ритм флуктуаций ACF / 3 СКО x 100 % (%)		Респираторный ритм флуктуаций AHF/3СКО x 100 %					
Норма	12,0±0,60		0,92±0,15		41,0±2,1		25,7±1,7		13±1,6		4,9±0,20		1,5±0,20	
Терапия	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Гиперемический тип (n=15)	17,9±0,3	16,1 ±0,4*	0,77 ± 0,04	0,72 ± 0,03	Гиперемия n=8				16,8±0,7	17,7±1,3	5,0±0,3	4,4±0,3 *	0,96± 0,03	1,05± 0,01 *
					31,3±1,1	29,0±1,6	32,7±0,7	30,5±1,1						
					Гиперемия и спазм n=7									
					45,7±0,9	38,8±1,0*	20,7±0,9	28,4±1,0 **						
Нормоциркуляторный тип (n=4)	12,3±0,2	12,8±0,2	0,88±0,01	0,91±0,03	42,0±0,5	39,6±0,3	20,0±2,3	20,1±2,3	13,5±0,7	13,8±0,8	4,8±0,1	4,9±0,2	1,23±0,02	1,32±0,03
Спастический тип (n=21)	9,7±0,4	12,7±0,3 **	0,77±0,02	0,87±0,02 *	49,8±0,6	40,5±0,6 **	22,4±1,2	23,4±1,1	19,2±1,2	15,2±1,1 **	5,3±0,1	4,9±0,2	1,16±0,03	1,25±0,02

Примечание: 1 — до лечения, 2 — после лечения. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего (M±m). Для расчета различий до и после лечения использован t критерий Стьюдента (*p<0,05, **p<0,01).

теля быстрых колебаний кровотока (HF), амплитуды вазомоторных колебаний (LF). Достоверной динамики показателей микроциркуляции при проведении функциональных проб внутри этой группы выявлено не было.

Исходное изменение показателя функциональной дыхательной пробы в виде снижения ПМ более чем на 50%, имело место у больных сочетанным спастико-

ко-гиперемическим ГТМ. Терапия нифедипином GITS приводила к нарастанию степени кровотока на 53,3% (p<0,01), что связано с вазодилатирующим эффектом препарата.

До проведения окклюзионной пробы все пациенты с гиперемическим и спастико-гиперемическим ГТМ имели исходно повышенный dM — на 29,1% (p<0,05). Терапия нифедипином GITS приводила к

Таблица 4

Динамика гемодинамических типов микроциркуляции (%) у больных с АГ на фоне терапии нифедипином GITS

Типы	АГ1		АГ2		АГ3	
	до	после	до	после	до	после
Нормоциркуляторный	37,5	87,5	5,5	33,3	-	14,3
Спастический	50	-	50	25	57,2	42,7
Спастико-гиперемический	-	-	27,8	-	21,4	-
Гиперемический	12,5	12,5	16,7	41,7	21,4	43

уменьшению dM на 14,5% ($p < 0,05$). Резерв капиллярного кровотока (РКК) в группе больных с гиперемическим и смешанным спастико-гиперемическим ГТМ исходно был ниже нормы на 13% ($p < 0,01$). На фоне терапии среди пациентов с гиперемическим и гиперемически-спастическим ГТМ прирост РКК был недостоверным.

Следовательно, терапия нифедипином GITS приводит к улучшению тканевой перфузии у пациентов преимущественно со спастическим, спастико-гиперемическим ГТМ за счет модулирующего воздействия на активный и пассивный механизмы регуляции кровотока, где все же прослеживается некоторое превалирование активных процессов (вазомоторная активность, сосудистый тонус) над пассивными (синхронизация сердечных, дыхательных ритмов, скоростей потока эритроцитов). У пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции отсутствуют достоверные изменения показателей.

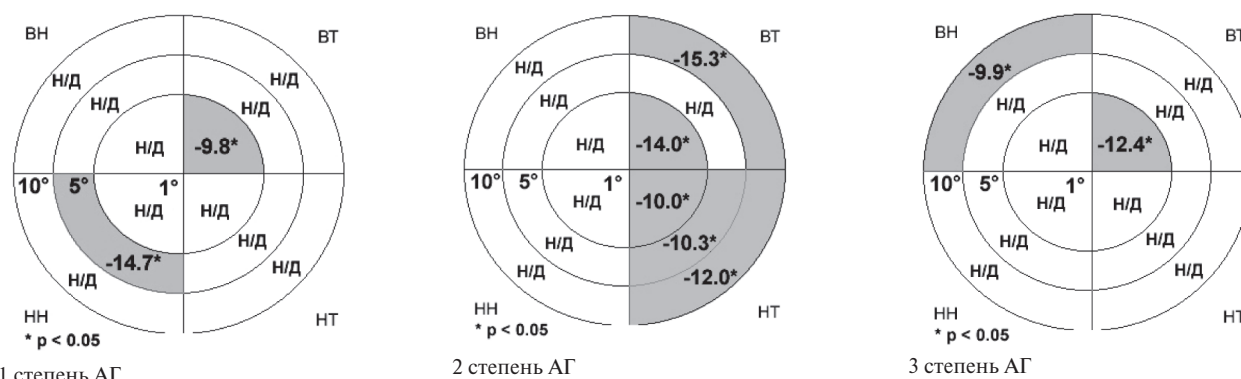
Эти данные были подтверждены при анализе динамики типов микроциркуляции. У больных группы АГ1 на фоне терапии нифедипином GITS спастический ГТМ становился нормоциркуляторным (табл. 4).

У больных со 2-й и 3-й степенью АГ терапия корригировала спастические явления в микроциркуляторном русле, вследствие чего возросло число больных с гиперемическим ГТМ за счет спастико-гиперемического типа микроциркуляции. У больных с нормоциркуляторным типом ухудшения микроциркуляции не выявлено.

Таким образом, терапия нифедипином GITS приводит к уменьшению количества больных со спастическим ГТМ за счет перехода в нормоциркуляторный; увеличению количества больных с гиперемическим типом в результате перехода из спастико-гиперемического типа.

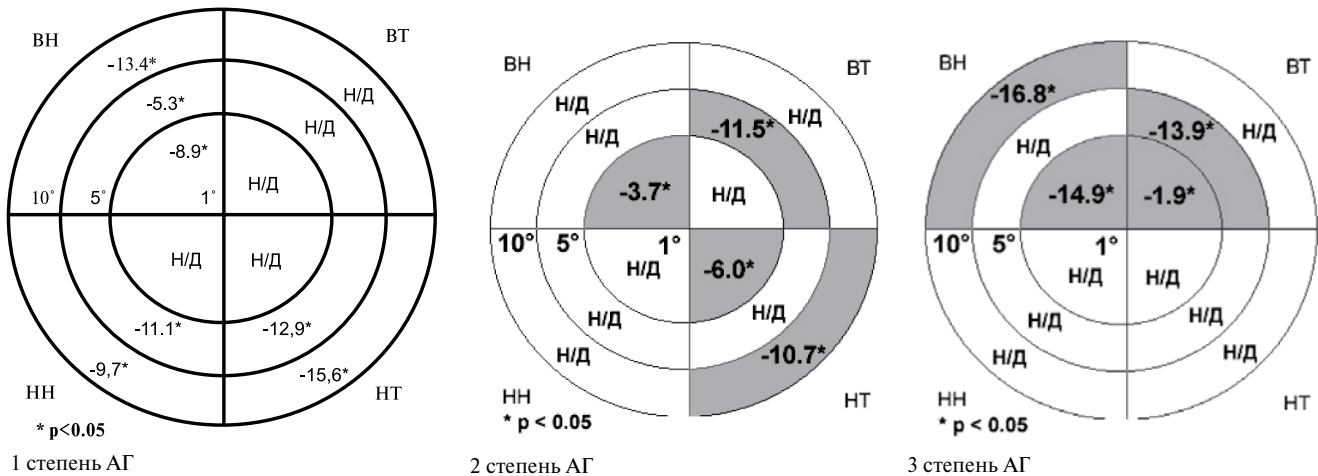
С увеличением степени АГ растет число патологических типов микроциркуляции: спастического, гиперемического и спастико-гиперемического. Отсутствие спастико-стазического и стазического типов объясняется стабильной гемодинамикой и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии и осложнений АГ у наших пациентов, что являлось критериями отбора больных в исследование. Таким образом, состояние микроциркуляторного русла отражает степень тяжести АГ. Микроциркуляторное русло может рассматриваться как орган-мишень при АГ и дополнительный критерий эффективности антигипертензивной терапии.

При офтальмоскопии у пациентов с 1 степенью повышения АД наблюдалось незначительное уменьшение калибра артерий, увеличение и неравномерность калибра и полнокровие вен. При 2 степени повышения АД отмечалось более выраженное уменьшение и неравномерность калибра артерий, увеличение, неравномерность калибра и полнокровие вен, их извитость. Выявлен симптом Салюса-Гунна 1 степени у 32% пациентов и 2 степени — у 68% пациентов. Соотношение калибра артерий и вен составляло 1:2,5. У пациентов с 3-й степенью повышения АД выявлено значительное уменьшение калибра артерий, их изви-



Примечание: ВН — верхний назальный квадрант, ВТ — верхний темпоральный квадрант, НН — нижний назальный квадрант, НТ — нижний темпоральный квадрант; * $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика времени сенсомоторной реакции (ВСТ) ($\Delta\%$) у больных АГ на фоне лечения нифедипином GITS (контрастная чувствительность).



Примечание: ВН — верхний назальный квадрант, ВТ — верхний темпоральный квадрант, НН — нижний назальный квадрант, НТ — нижний темпоральный квадрант; * $p < 0,05$.

Рис. 2. Динамика времени сенсомоторной реакции (ВСР) ($\Delta\%$) у больных АГ на фоне лечения нифедипином GITS (цветовая чувствительность — синие стимулы).

тость, выраженное увеличение и неравномерность калибра вен, полнокровие, извитость. Симптом “медной проволоки” наблюдался у 94% пациентов, симптом Салюса-Гунна 2 степени — у 60% пациентов, 3 степени — у 40% пациентов. У 5 пациентов были выявлены очаги дистрофии “cotton-wool”. Улучшение офтальмоскопической картины на фоне лечения наблюдалось во всех группах. Основным признаком улучшения являлось уменьшение полнокровия и извитости вен. У 2 пациентов с выявленными до лечения очагами дистрофии “cotton-wool” отмечено уменьшение размеров очагов, у 3 пациентов — исчезновение очагов на фоне лечения.

При сравнительном анализе офтальмоскопической картины и данных топографии контрастной и цветовой чувствительности установлено, что степень нарушения (увеличения) времени СМР коррелирует с тяжестью изменений на глазном дне. Локализация очаговых изменений на глазном дне соответствовала топографии нарушений, наблюдаемых при исследовании контрастной и световой чувствительности. Нарушение функции темновых и световых каналов нарастало с увеличением тяжести органических изменений поражений сосудов сетчатки, вызывающих, в свою очередь, ишемизацию различных ее отделов.

Исследование цветовой и контрастной чувствительности проводилось в группах больных, неосложненной АГ 1, 2 и 3 степени на фоне терапии нифедипином GITS. Установлено, что с увеличением степени повышения АД прогрессируют функциональные изменения сетчатки — снижается цветовая чувствительность на синие, красные и зеленые стимулы, что является маркером процессов ишемизации в сетчатке. У пациентов с исходными нарушениями отмечалась положительная динамика цветовой и контрастной чувствительности с укорочением времени СМР [8,9].

Контрастная чувствительность. В процессе терапии нифедипином GITS в группе АГ1 чувствительность к ахроматическим стимулам достоверно улучшилась у 88% пациентов в области 1° в ВТ квадранте; у 82% — в области 5° в нижнее-назальном (НН) квадранте ($p < 0,05$). В группе АГ2 контрастная чувствительность статистически значимо улучшилась в области 1° и 10° в верхнее-темпоральном (ВТ) и нижнее-темпоральном (НТ) квадрантах у 68% и 62% больных в макулярной области и у 56% обследованных лиц и у 50% пациентов в зоне 10° от центра, соответственно ($p < 0,05$). В области 5° достоверное улучшение наблюдалось в НТ квадранте у 66% пациентов ($p < 0,05$). В группе с 3-й степенью повышения АД чувствительность к ахроматическим стимулам достоверно улучшилась в области 1° в ВТ у 72% пациентов ($p < 0,05$). В области 10° достоверное улучшение наблюдалось в верхне-назальном (ВН) квадранте у 56% пациентов ($p < 0,05$) (рис. 1).

Синие стимулы. На фоне терапии у пациентов группы АГ1 чувствительность к синим стимулам достоверно улучшилась у 83% пациентов в области 1° во всех квадрантах, при этом в ВН и ВТ у 76% и 65% больных соответственно ($p < 0,05$). В области 5° значимое улучшение чувствительности к синим стимулам произошло в НН и ВН квадрантах у 56% и 62% больных соответственно ($p < 0,05$). В области 10° чувствительность к синим стимулам достоверно улучшилась у 56% пациентов в ВТ квадранте, у 64% в НТ, и у 60% в НН и ВН квадрантах ($p < 0,05$; рис.2). В группе АГ2 цветовая чувствительность к синим стимулам статистически значимо улучшилась в макулярной области в НТ квадранте у 70% пациентов и в ВН квадранте у 66% больных; на 5° — у 68% пациентов в ВТ квадранте, на 10° — в НТ квадранте у 52% больных ($p < 0,05$). На фоне терапии нифедипином GITS в группе с 3-й степенью повышения АД произошло уменьшение

ВСМР на синие стимулы в макулярной области и в зоне 5° от центра в ВТ квадранте у 68% и 60% больных, соответственно, и в области 1° и 10° в НН квадранте у 58% и 52% пациентов ($p < 0,05$; рис.2).

По количеству зон со статистически значимой динамикой времени сенсомоторной реакции на синие стимулы на фоне лечения более выраженные изменения происходили в группе с 1-й степенью повышения АД, менее значимые изменения наблюдались в группах АГ2 и АГ3.

Как известно, офтальмоскопия является описательным, качественным методом исследования, в то время как исследование контрастной и цветовой чувствительности — количественная методика, поэтому корреляционный анализ результатов двух этих методов не представляется возможным. Тем не менее, выявлена тенденция в улучшении офтальмоскопической картины при закономерном уменьшении времени СМР в результате лечения. Нами установлено, что положительная динамика времени СМР отмечается раньше, чем положительные изменения при офтальмоскопии, что может являться критерием эффективности гипотензивной терапии.

Таким образом, под влиянием терапии нифедипином GITS выявлено достоверное улучшение контрастной и цветовой чувствительности. Эти показатели могут являться дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии. Динамика времени СМР в результате лечения зависела от степени АГ. На ранних стадиях формирования АГ время

СМР в большем числе случаев нормализовалось или возвращалось к субнормальным показателям. На поздних стадиях АГ время СМР не нормализовалось ни у одного пациента, а в ряде квадрантов не отмечалось положительной динамики ни на один из исследуемых цветов, что свидетельствует о закономерной зависимости между тяжестью изменений функциональных характеристик и степенью повышения АД.

Заключение

Таким образом, нифедипин GITS в его уникальной форме доставки активного вещества (Осмо-Адалат®) помимо антигипертензивного эффекта, оказывает выраженное органопротективное воздействие при различных степенях тяжести АГ, которое проявляется в виде уменьшения ремоделирования ЛЖ (снижение степени гипертрофии, диастолической дисфункции и коррекция патологических типов геометрии), оптимизации тканевой перфузии (коррекция патологических типов микроциркуляции, ликвидация сосудистых спазмов) и улучшения функционального состояния сетчатки (улучшение контрастной и цветовой чувствительности). Выявленные клиничко-функциональные изменения органа зрения могут отражать степень тяжести АГ, что свидетельствует о тесной связи заболевания с поражением глаза как органа-мишени при АГ. Состояние микрокровотока и функциональные характеристики сетчатки могут служить дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008:20-56.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology // J. Hypertens 2007;25:1105-1187.
3. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М:1998:106-192.
4. Harry A.J. Struijker Boudier, Giuseppe Ambrosio (ed.) Microcirculation and cardiovascular disease. Lippincott Williams & Wilkins; 2000:179.
5. Pries A.R., Werner J. Physiology of microcirculation. Microcirculation and cardiovascular disease. Lippincott Williams & Wilkins 2000:15-30.
6. Macro- and microcirculation in hypertension. Edited by Michel E. Safar. Lippincott Williams & Wilkins 2005: 151.
7. Struijker Boudier H.A.J. Microcirculation in hypertension// Eur. Heart J. 1999; 11 (L):2-37.
8. Задионченко В.С., Шамшинова А.М., Адашева Т.В. и др. Является ли глаз органом-мишенью при АГ? // Системные гипертензии 2008;4: 45-51.
9. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Шамшинова А.М. и др. Функциональное состояние сетчатки — критерий эффективности антигипертензивной терапии// Системные гипертензии 2009;1: 38-44.

Abstract

In total, 40 patients with various stages of arterial hypertension (AH) were examined. All patients received nifedipine GITS as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide for 6 months. Nifedipine GITS demonstrated not only good antihypertensive activity, but also substantial organo-protective effects. Cardioprotection manifested in the reduction of left ventricular (LV) hypertrophy and LV diastolic dysfunction, as well as in correction of pathological LV geometry types. Vasoprotection was manifested in the correction of pathological microcirculation types. In addition, retinal functional status was improved.

Key words: Arterial hypertension, nifedipine GITS, microcirculation, retina.

Поступила 18/03-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495) 689-63-24

[Адашева Т.В. — к.м.н., доцент, Задионченко В.С.* (*контактное лицо) — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Федорова И.В. — ассистент, Терехова Т.М. — ассистент, Ли В.В. — ассистент].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХСН НА ФОНЕ ДКМП

Астахова З.Т., Загалова Д.С.*

Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра госпитальной терапии с курсом ЛФК и спортивной медицины, Владикавказ

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности ингибитора АПФ зофеноприла в лечении больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Изучено влияние этого препарата на клинический статус, ремоделирование, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). Проведено исследование длительностью 6 месяцев, в которое были включены 35 больных (28 мужчин и 7 женщин), средний возраст — 49 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Всем больным основной группы был назначен зофеноприл в дозе 7,5–15 мг в сутки. Клинический статус оценивался по ФК сердечной недостаточности (по NYHA), использовался тест с 6-минутной ходьбой, шкала оценки клинического состояния ХСН (ШОКС). Эхокардиографически изучались показатели, отражающие процесс ремоделирования миокарда, систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Через 6 месяцев наблюдения было обнаружено, что терапия зофеноприлом улучшала клинический статус, уменьшала выраженность симптомов ХСН, улучшала качество жизни; наблюдалось положительное влияние на процессы ремоделирования, улучшение систолической функции ЛЖ. Путем длительной терапии зофеноприлом удалось добиться реверсии рестриктивного типа диастолической дисфункции в нерестриктивный у большей части обследованных больных.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование левого желудочка, зофеноприл.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — заболевание неизвестной природы, характеризующееся расширением полостей сердца и нарушением его сократительной функции. Распространенность этого заболевания в последние годы неуклонно растет, что, возможно, связано как с увеличением числа больных, так и с улучшением диагностики ДКМП [2]. Данное заболевание отличается прогрессирующим течением и развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Несмотря на большой прогресс в лечении больных с ДКМП, произошедший в последние годы, прогноз жизни при этом тяжелом заболевании по-прежнему остается неблагоприятным.

Заметное место среди достижений кардиологии 90-х годов занимает формирование концепции ремоделирования сердца. Разработанная первоначально применительно к больным, перенесшим острый инфаркт миокарда, эта концепция распространяется и на ДКМП. Очевидно, что ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) приводит к появлению и дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности. Этим объясняется интерес к совершенствованию методов лечения ДКМП и ее осложнений. Наибольшие успехи в предотвращении неблагоприятного процесса дезадаптивного ремоделирования сердца связаны с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1].

Одним из таких высокоэффективных иАПФ является зофеноприл, отличительными чертами которого являются высокая липофильность и, как

следствие, способность ингибировать тканевой АПФ, а также сбалансированный клиренс (почки, печень) и кардиопротективная активность. Зофеноприл доказал свою эффективность в ряде крупных исследований (SMILE-1, SMILE-2, SMILE-3), однако в большинстве из них исследуемый контингент составили лица, перенесшие инфаркт миокарда [3,6].

Цель настоящего исследования — определение эффективности зофеноприла в лечении больных ДКМП, осложненной ХСН; изучение влияния данного препарата на клинический статус, ремоделирование, систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

Обследовано 35 больных (28 мужчин и 7 женщин) с ДКМП в возрасте 37 — 65 лет (средний возраст — $49,12 \pm 2,67$ лет). Длительность заболевания составила от 2 до 12 лет. Диагноз ДКМП ставился согласно критериям ВОЗ (1995г). У всех обследованных была выявлена хроническая сердечная недостаточность II — IV ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 30 до 67 лет. Всем больным основной группы был назначен ингибитор АПФ — зофеноприл — в дозе 7,5–15 мг в сутки. Доза подбиралась методом титрования. Длительность терапии составляла 6 месяцев.

Таблица

Характеристика лиц контрольной группы и больных ДКМП до и после лечения зофеноприлом

Показатели	Контрольная группа	Исходные данные	Зофеноприл
Класс NYHA	0	2,93±0,38*	1,91±0,37#
ШОКС, баллы	0	19,1±0,22*	8,27±0,51#
6-мин.тест, м	580,47±34,61	213,54±86,25*	250,32±79,21#
САД мм рт.ст.	123,21±7,16	115,14±19,22	114,18±18,22
ДАД мм рт.ст.	78,12±6,32	79,56±16,33	75,28±16,29
ЧСС в мин	68,37±5,82	100,14±10,12*	82,44±7,13
ФВ ЛЖ %	65,48±2,89	27,29±4,22*	38,41±3,25#
ФУ ЛЖ %	35,64±3,61	13,72±3,28*	17,85±3,87#
иКДО мл/м ²	67,12±5,97	145,56±29,38*	134,15±31,21#
иКСО мл/м ²	23,15±2,96	92,32±22,14*	91,55±21,43#
иММЛЖ, г/м ²	87,85±11,83	168,22±39,87*	156,21±38,22
2H/D	0,34±0,02	0,28±0,05*	0,28±0,04
E, м/с	0,71±0,05	0,89±0,14	0,78±0,13
A, м/с	0,36±0,04	0,46±0,07	0,51±0,17
E/A	1,97±0,19	1,99±0,34	1,45±0,31
IRT, мс	63,18±6,93	46,17±7,61	53,21±7,62
Степень митральной регургитации	0	2,69±0,75*	1,73±0,92#

Примечание: * — достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями контрольной группы и группы больных ДКМП; # — достоверность различий ($p < 0,05$) до и после лечения зофеноприлом.

Проводилось общеклиническое исследование с учетом выраженности сердечной недостаточности (ФК ХСН). Для более точной оценки тяжести клинических проявлений применялась шкала оценки клинического состояния ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000). В качестве теста с физической нагрузкой использовалась 6-минутная ходьба. Оценивалась динамика гемодинамических показателей — систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС).

Для оценки внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования левого желудочка проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Vivid 7 Pro датчиком 5 МГц. В М-режиме измерялись: конечный диастолический (КДР), конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). В В-режиме вычислялись: конечный диастолический (КДО), конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ), фракция передне-заднего укорочения (ФУ) ЛЖ в систолу. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле Devereux et al. с последующим вычислением индекса ММЛЖ (иММЛЖ). Также по формуле рассчитывался индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2H/D).

Диастолическая функция левого желудочка исследовалась методом доплер-эхокардиографии в импульсном режиме. Оценивались следующие показатели: максимальная скорость трансмитрального потока в ранней фазе (в начале диастолы) — пик E; максимальная скорость трансмитрального потока в конце диастолы — пик A; отношение максимальных

скоростей раннего и позднего наполнения — E/A; время изоволюмического расслабления ЛЖ — IRT. В зависимости от полученных данных выделяли рестриктивный и нерестриктивный тип диастолической дисфункции. Допплеровский спектр считался рестриктивным в двух случаях: 1) отношение E/A больше 2; 2) IRT меньше 50 мс в сочетании с отношением E/A больше 1; в остальных случаях тип диастолической дисфункции расценивался как нерестриктивный. Также учитывалась выраженность митральной регургитации.

Статистическая обработка проводилась с использованием электронных таблиц Excel — 97 в соответствии с правилами вариационной статистики, определением t критерия Стьюдента с помощью компьютерной программы “Statist”. Значения показателей представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений ($M \pm m$), значение $p < 0,05$ — достоверное изменение.

Результаты исследования

Как видно из приведенных в таблице данных, все больные ДКМП характеризовались выраженной сердечной недостаточностью, снижением толерантности к физической нагрузке, что подтверждалось результатами теста с 6-минутной ходьбой. У большинства обследованных было выявлено значительное увеличение ЧСС по сравнению с контрольной группой. Результаты эхокардиографического исследования свидетельствуют о формировании у больных с ДКМП дезадаптивного ремоделирования, а также демонстрируют серьезное ухудшение систолической функции ЛЖ, что проявлялось снижением ФВ и ФУ ЛЖ

по сравнению с контрольной группой. У большинства исследованных отмечался рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ. Митральная регургитация была выявлена у 29 больных.

Клинический статус и гемодинамика: как видно из таблицы, в результате лечения функциональный класс сердечной недостаточности у обследованных достоверно снизился. Дистанция, проходимая во время пробы с 6-минутной ходьбой, достоверно увеличилась (в среднем на 40 метров), достоверно уменьшилось количество баллов по ШОКС.

Отмечено недостоверное снижение систолического и диастолического АД. Также недостоверным было относительное снижение ЧСС.

Систолическая функция: за 6 месяцев наблюдения произошли достоверные увеличения ФВ ЛЖ и ФУ ЛЖ.

Ремоделирование левого желудочка: как показано в таблице, достоверно уменьшились показатели, отражающие ремоделирование левого желудочка — в частности, индексы КДО, КСО, отмечено значительное снижение индекса ММЛЖ.

Диастолическая функция: как видно из таблицы, у большинства обследуемых преобладал рестриктивный тип нарушения диастолической функции. В результате лечения в группе больных, принимавших зофеноприл, у значительного числа пациентов произошла реверсия рестриктивного типа в нерестриктивный, достоверно уменьшилась степень митральной регургитации.

Обсуждение

Все больные с ДКМП, осложненной ХСН, отличались значительным ухудшением клинического статуса, снижением систолической функции и развитием ремоделирования ЛЖ, характерными чертами которого являлись: значительное расширение ЛЖ с нарушением геометрии его полости, развитием эксцентрической гипертрофии. По-видимому, процесс ремоделирования на ранних этапах носит компенсаторный характер, направленный на поддержание сердечного выброса. Однако в дальнейшем этот процесс становится дезадаптивным, приводит к нарушению систолической и диастолической функций левого желудочка и проявлениям хронической сердечной недостаточности [5].

Высокая эффективность иАПФ в лечении ХСН доказана многочисленными клиническими исследованиями (CONSENSUS, V-HeFT II, SOLVD,

SMILE). Однако контингент большинства исследований, составили лица, перенесшие инфаркт миокарда [6,8]. По-прежнему нет единого мнения об эффективности этой группы препаратов у больных ХСН неишемической этиологии. P.Nony et al. по результатам мета-анализа 11 рандомизированных исследований с использованием длительной терапии ингибиторами АПФ сделали вывод, что эффективность этой группы препаратов у больных ХСН на почве ИБС значительно выше, чем при ХСН, вызванной ДКМП [11]. Несмотря на такие благоприятные для больных ИБС предпосылки, в двух крупных исследованиях с эналаприлом (V-HeFT II и SOLVD) эффективность лечения ХСН на фоне ДКМП была существенно выше, чем при декомпенсации ХСН ишемического генеза [12]. Эти выводы были подтверждены в ретроспективном исследовании, проведенном в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова: 6-летнее применение иАПФ у больных ХСН ишемической этиологии уменьшало риск смерти в среднем на 26%, а у аналогичных больных с ДКМП — на 60% [3,4].

Мы остановили свой выбор на зофеноприле, т. к. учитывали его клинико-фармакологические особенности.

Выводы

1. В результате нашего наблюдения было обнаружено, что длительная терапия зофеноприлом у больных ДКМП значительно улучшала клинический статус больных, уменьшала выраженность симптомов ХСН, улучшала качество жизни пациентов.

2. Принципиальным отличием лечения зофеноприлом явилось влияние на процессы ремоделирования ЛЖ. По результатам настоящего исследования, длительная терапия зофеноприлом больных ДКМП сопровождалась уменьшением степени дилатации полости ЛЖ, а также улучшением его систолической и диастолической функций.

3. Под действием длительной терапии зофеноприлом удалось добиться реверсии рестриктивного типа диастолической дисфункции в нерестриктивный тип у значительной части больных, что является благоприятным прогностическим критерием.

4. Наши результаты подтвердили необходимость включения иАПФ в комплексную терапию больных ДКМП, эффективность которой может быть повышена при более раннем назначении этой группы препаратов.

Литература

- Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти? // Сердечная недостаточность. 2003. Т.4. № 1.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему не рубеже веков. // Сердечная недостаточность.—2000. Т. 1. № 2. — С.40—44.
- Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Зофеноприл. Клинико-фармакологические аспекты. Москва. ООО “Мед-ЭкспертПресс” 2006.
- Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году. // Сердечная недостаточность.— 2000.— Т. 1.— № 1.— С. 8—17.
- Никитин Н.П., Аляви А.Л. Медикаментозное лечение сердечной недостаточности, вызванной дилатационной кардиоми-

- опатией: влияние на клинический статус, ремоделирование и систолическую функцию левого желудочка.// Кардиология. — 1999. — Т.39. — №5. — С.28-35.
6. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation—2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation—2 (SMILE—2) study// Am Heart J. 2003 Jan;145(1):80–87.
 7. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure// Br J Pharmacol. 2000 Aug;130(8):1999–2007.
 8. CONSENSUS Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure — results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)// N Engl J Med 1987; 323:1429–1435.
 9. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril// J Int Med Res. 2005 Jan–Feb;33(1):42–54.
 10. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers// Arzneimittelforschung. 2002;52(4): 233–42.
 11. Nony P, Boissel J., Girard P, et al. Relative efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality of patients with congestive heart failure: implications of randomized trials and role of the etiology (ischemic or non- ischemic) of heart failure// Eur Heart J 1992; 13: 1101–1108.
 12. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure// N Eng J Med 1991; 325: 293–331.

Abstract

The study assessed the effectiveness of an ACE inhibitor zofenopril in the treatment of patients with dilated cardiomyopathy (DCMP), complicated by chronic heart failure (CHF). The effects of the medication on clinical status, left ventricular (LV) remodelling, systolic and diastolic function were examined. This six-month study included 35 patients (28 men and 7 women; mean age 49 years). The control group, comparable by age and gender distribution, included 30 healthy people. All patients in the main group received zofenopril (7,5–15 mg/d).

Clinical status was evaluated by NYCA Functional Class (FC) of CHF, 6-minute walk test results, and the CHF clinical status assessment scale. The analysed echocardiography parameters reflected LV myocardial remodelling, systolic and diastolic function. In 6 months, zofenopril therapy was linked to improved clinical status, quality of life, and LV systolic function, together with reduced CHF symptoms and LV remodelling. Long-term zofenopril therapy resulted in the reversion of restrictive diastolic dysfunction type into non-restrictive in most patients.

Key words: Dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, left ventricular remodelling, zofenopril.

Поступила 10/11-2009

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЭТИОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Смирнова Е.А.

Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань

Резюме

В рамках российского эпидемиологического исследования ЭПОХА обследована репрезентативная выборка населения Рязанской области — 953 семьи: 2098 человек, средний возраст — $44,8 \pm 0,01$ лет. Распространенность признаков предполагаемой ХСН I-IV ФК составила 11,1%. 222 пациента с клиническими признаками ХСН обследованы в условиях стационара, диагноз подтвержден в 75,2% случаев. Распространенность верифицированной ХСН I-IV ФК в Рязанской области составила 7,9%. Среди этиологических причин развития заболевания лидирует АГ (92,8%) в сочетании с ИБС (79,6%) и сахарным диабетом (16,2%). Большинство больных ХСН имеет сохраненную фракцию выброса левого желудочка, у больных с синусовым ритмом чаще выявляется первый тип нарушения диастолической функции ЛЖ с нарушением релаксации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, распространенность, этиологические факторы.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современной медицины в связи с широкой распространенностью, прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом. Вопросам эпидемиологии ХСН посвящены многочисленные исследования как в нашей стране, так и за рубежом, однако по сравнению с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы полученные данные значительно отличаются. В Европейской популяции и США распространенность ХСН варьирует от 0,4% до 2,5% [9,11], в нашей стране, по данным последних лет, достигает 5,5% [6]. Разноречивость эпидемиологических данных во многом связана с разной методологией исследований и отсутствием стандартов оценки признаков и симптомов ХСН. Известно, что ХСН далеко не всегда диагностируется врачами первичного звена, особенно на ранней стадии заболевания, с другой стороны, почти две трети больных, у которых врачи общей практики подозревают наличие ХСН, не имеют ее, что выясняется после обследования у кардиолога [10]. К ложно-положительному диагнозу нередко приводят такие заболевания, как ожирение, ХОБЛ и др. Уменьшению частоты ложно-положительных диагнозов ХСН способствует применение эхокардиографии (ЭхоКГ) и определение нейrogормональных показателей. Именно ЭхоКГ имеет высокую диагностическую значимость и позволяет дифференцировать систолический и диастолический патофизиологические варианты [4].

Различия между российскими и зарубежными исследованиями касаются также этиологии заболевания и частоты встречаемости различных патофизиологических вариантов. Главными причинами развития ХСН являются ИБС и АГ и, если вклад ИБС

в формирование ХСН в России и Европе сопоставим, то распространенность АГ в нашей стране значительно превосходит среднеевропейский уровень [1,6]. В европейских странах процент больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ колеблется от 13 до 74% [7], в России — от 56,8% до 89,7% среди амбулаторных и стационарных больных [1-5]. В популяционных исследованиях встречаемость больных с сохраненной ФВ может существенно увеличиться. В этой связи представляется актуальным изучение эпидемиологической ситуации в отношении ХСН с верификацией диагноза на основании стандартизованной оценки клинических симптомов и ЭхоКГ.

Цель исследования: изучение распространенности и этиологии ХСН по данным обследования репрезентативной выборки населения Рязанской области.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках Национального эпидемиологического исследования ЭПОХА и проходила в 2 этапа. На первом этапе методом пошаговой рандомизации создана и обследована репрезентативная выборка населения Рязанской области — 953 семьи, 2098 человек: 888 мужчин и 1210 женщин, средний возраст — $44,8 \pm 0,01$ лет. Карта-опросник, разработанная в институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ совместно с ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, включала уточненный адрес, анамнез, данные клинического обследования на момент осмотра, сведения о принимаемых препаратах, результаты двукратного измерения артериального давления и пульса, роста и веса. Диагноз предполагаемой ХСН I-IV ФК выставлялся лицам, страдающим любым

Таблица 1

Основные жалобы и клинические признаки больных ХСН

Жалобы	%	Клинические признаки	%
Одышка	99,4	Тахикардия	46,7
Утомляемость	90,4	Отеки на ногах	31,7
Сердцебиение	86,2	Увеличение печени	28,1
Перебои	76,0	Набухшие яремные вены	16,2
Кашель	47,3	Хрипы в легких	11,4
Удушье	17,9	ИМТ	30,0

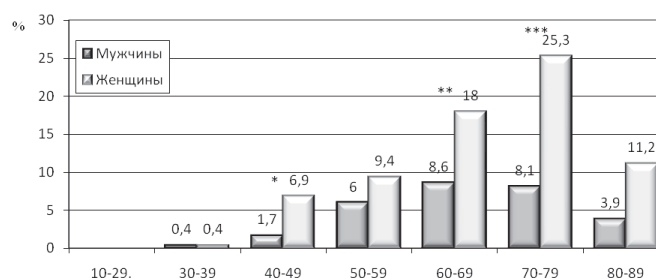


Рис. 1. Распределение пациентов с признаками ХСН I-IV ФК по возрастным группам.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с женщинами, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

сердечно-сосудистым заболеванием (ИБС, АГ, пороками сердца, перенесших инфаркт миокарда, инсульт) и предъявляющим жалобы на одышку при спокойной ходьбе; ХСН III-IV ФК — пациентам, имеющим одышку и слабость в сочетании с тахикардией и отеками любой степени выраженности.

На втором этапе исследования в условиях кардиологического стационара проведено клинко-инструментальное обследование выявленных пациентов с предположительными признаками ХСН для верификации диагноза, определения типа дисфункции сердечной мышцы и уточнения истинной распространенности ХСН в регионе. Всем больным, кроме стандартных лабораторных исследований, проводились: ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ на ультразвуковой системе VIVID-5 компании "General Electric" (США) суточное мониторирование ЭКГ (по показаниям). При ЭхоКГ определяли переднезадний размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Тейхольца), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ. Рассчитывали следующие доплеровские параметры: максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения (VE, см/с), максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения — систолу предсердий (VA, см/с), отношение пиковых скоростей (VE/VA), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР, мс), время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗ, мс). Признаками нарушения диа-

Таблица 2

Данные ЭКГ и рентгенографии грудной клетки больных ХСН

Показатель ЭКГ	Пациенты с ХСН (%)
Гипертрофия ЛЖ	35,9
Отклонение ЭОС влево	25,1
Аритмия	19,8
Постоянная фибрилляция предсердий	13,2
Желудочковая экстрасистолия	10,2
AV блокада	1,2
Показатель рентгенограммы	%
Увеличение ЛЖ	46,1
Венозный застой	3,4

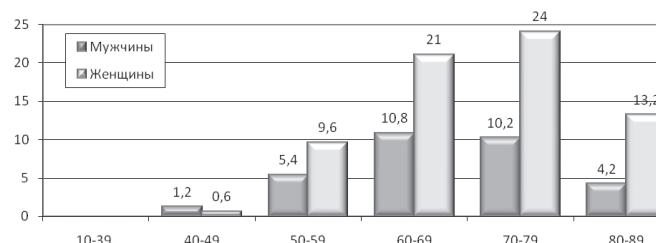


Рис. 2. Распределение пациентов с верифицированной ХСН по полу и возрасту.

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с женщинами, *** - $p < 0,001$.

столической функции ЛЖ считали увеличение ВИВР более 90 мс и/или уменьшение соотношения VE/VA менее 1,0. Для оценки функционального класса ХСН пациентам проводился шестиминутный тест ходьбы и оценка клинических проявлений заболевания по российской системе ШОКС (шкала оценки клинического состояния) [4]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия средних величин признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распространенность признаков предполагаемой ХСН I-IV ФК в репрезентативной выборке населения Рязанской области по результатам первого этапа обследования составила 11,1%. Средний возраст пациентов — $67,0 \pm 0,8$ лет (от 36 до 89 лет). Число женщин с признаками недостаточности кровообращения в 2,5 раза больше, чем мужчин и стандартизованная по возрасту* распространенность ХСН I-IV ФК среди женщин достоверно выше, чем среди мужчин (12,3% против 9,4%, $p = 0,036$). Распространенность ХСН III-IV ФК составила 1,5% (среди женщин — 1,6%, среди мужчин — 0,9%, $p = 0,11$). Распределение пациентов с клиническими признаками ХСН I-IV ФК по возрастным группам представлено на рис. 1, который демонстрирует, что первые признаки ХСН появляются в популяции в возрастной группе 30-39

* - стандарт — российский

Таблица 3
Показатели ЭхоКГ у обследованных пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН
ФВ (%)	60,9±0,5
ФВ <50%	7,3%
ФВ 50-60%	41,8%
ФВ > 60%	50,9%
КДР, см	5,54±0,04
КСР, см	3,62±0,04
ТЗС ЛЖ, см	1,04±0,02
ТМЖП, см	1,08±0,02
ЛП, см	4,21±0,03
VE, см/с	0,67±0,02
VA, см/с	0,83±0,02
VE/VA	0,78±0,02
ВИВР, мс	82,7±2,4

лет, их распространенность закономерно увеличивается с возрастом, достигая максимума в возрастной группе 70-79 лет (33,4%), затем снижается из-за фактора дожития. Полученные нами показатели распространенности признаков ХСН (11,1% — для I-IV ФК и 1,5% для — III-IV ФК) сопоставимы с обобщенными данными исследования ЭПОХА (12,3% и 2,3% соответственно) [6] и существенно выше, чем в международных эпидемиологических исследованиях [9,11], что может быть связано с “мягкостью” критериев ХСН при эпидемиологическом исследовании.

На втором этапе исследования в условиях кардиологического стационара обследовано 222 пациента (158 женщин и 65 мужчин) с клиническими признаками ХСН, выявленными по результатам скрининга репрезентативной выборки. Диагноз ХСН верифицирован у 75,2% больных (114 женщин и 53 мужчин). Средний возраст пациентов с ХСН (69,6±0,8 лет) сопоставим с общероссийским показателем и приближается к таковому в большинстве развитых стран, где он варьирует в пределах 70-75 лет [8]. Распределение пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН по полу и возрасту приведено на рис. 2. Число больных ХСН закономерно увеличивается с возрастом, достигая максимального количества

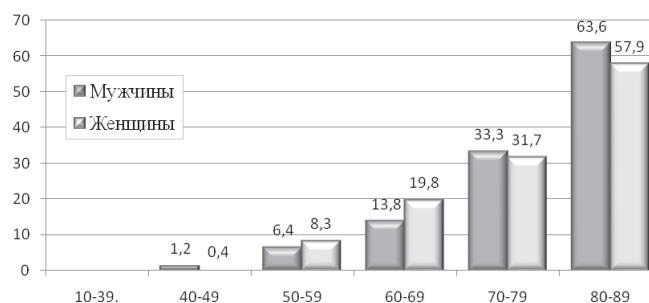


Рис. 3. Повозрастная распространенность верифицированной ХСН среди мужчин и женщин в Рязанской области.

в возрастной группе 70-79 лет (34,1%), а затем снижается из-за уменьшения количества обследованных в старших возрастных группах, связанного с естественной убылью населения. Основную долю больных ХСН составляют лица пенсионного возраста (83,2%). Число женщин с верифицированным диагнозом в 2,1 раза больше, чем мужчин, но при этом стандартизованная по возрасту распространенность ХСН среди мужчин и женщин статистически незначима (7,6% среди мужчин и 8,3% среди женщин, $p=0,5$). Во всех возрастных группах (за исключением 40-49 лет) доля обследованных женщин с ХСН больше, чем мужчин. Эти показатели отличаются от большинства зарубежных исследований, отмечающих преобладание мужчин среди больных ХСН молодого и среднего возраста, а женщин — в старших возрастных группах [8]. Для более углубленного анализа распространенности ХСН в каждой возрастной группе рассчитана повозрастная распространенность заболевания. Рисунок 3 демонстрирует увеличение количества пациентов ХСН с возрастом, максимальное число которых приходится на возрастную группу 80-89 лет, где 59,2% обследованных имеют признаки недостаточности кровообращения, что соответствует международным тенденциям, согласно которым наибольший процент больных (около 50%) отмечается в самых старших возрастных группах (> 80 лет) [12]. Несмотря на то, что повозрастная распространенность ХСН среди мужчин по сравнению с женщинами несколько выше в возрастных группах 40-49 лет и 70-89 лет, эти гендерные различия не достигают статистической значимости.

При оценке тяжести клинических проявлений заболевания по шкале оценки клинического состояния установлено, что большинство пациентов (81,4%) имеют легкую ХСН — I-II ФК, признаки III-IV ФК имеют 18,6% обследованных (рис. 4). Пациенты, набравшие ≤3 баллов по ШОКС, были отнесены к I ФК ХСН (средний балл в данной группе — 2,4), набравшие 4-6 баллов имели II ФК ХСН (средний балл — 4,5), набравшие 7-9 баллов (средний балл — 7,2) — III ФК, более 9 баллов — IV ФК ХСН. При

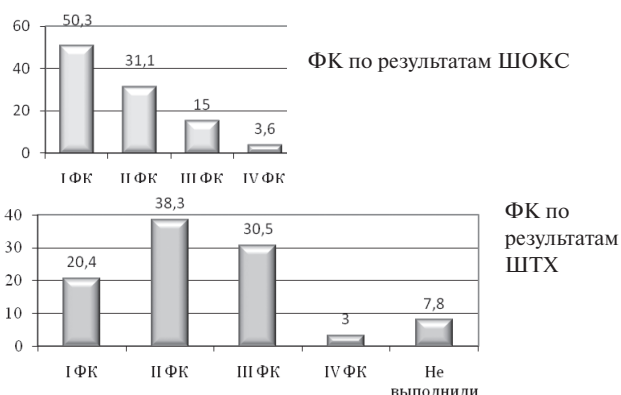


Рис. 4. Распределение пациентов с ХСН по ФК.

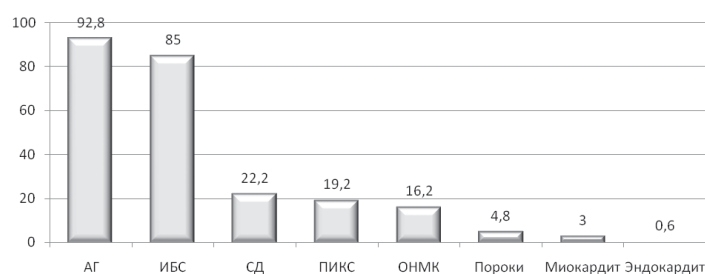


Рис. 5. Этиологические факторы ХСН и сопутствующие заболевания.

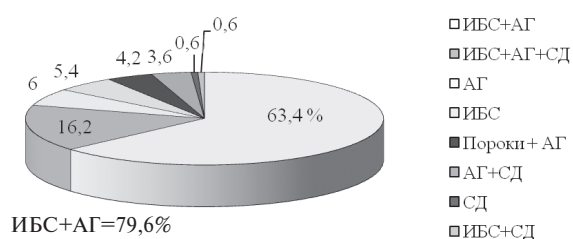


Рис. 6. Сочетание этиологических факторов при ХСН.

оценке функционального класса ХСН в соответствии с результатами шестиминутного теста ходьбы оказалось, что в отдельных ситуациях проведение данной пробы невозможно — не выполнили тест по объективным причинам 7,8% пациентов. В ряде случаев из-за причин, не связанных с сердечно-сосудистой патологией, темп ходьбы пациента замедлялся, уменьшалась пройденная дистанция, в результате чего определялся более высокий ФК по NYHA, в то время как по ШОКС у этих больных признаки ХСН были выражены в меньшей степени. Только 20,4% пациентов с ХСН прошли за 6 минут дистанцию более 425 м, что соответствует I ФК ХСН, а при оценке клинических симптомов заболевания по ШОКС начальные признаки ХСН, соответствующие I ФК, имели 50,3% пациентов.

На рис. 5 представлены этиологические факторы ХСН и сопутствующие заболевания. Основными причинами развития ХСН, по нашим данным, являются АГ и ИБС, при этом 19,2% пациентов перенесли инфаркт миокарда, 16,2% — инсульт. Сахарный диабет — третья по частоте причина развития ХСН. Обращает на себя внимание факт, что встречаемость АГ при ХСН достигает 92,8%, что существенно превышает европейские (53% в EuroHeart Failure Survey), и российские (87,7% в исследовании ЭПОХА) показатели. Такое значительное преобладание АГ у пациентов ХСН отражает неблагоприятную ситуацию с распространением и лечением АГ в регионе. Рис. 6 демонстрирует, что наиболее часто имеет место сочетанное течение АГ с ИБС (79,6%), в том числе с СД (16,2%) и только у 6% обследованных единственной причиной развития ХСН является АГ. Частота встречаемости ИБС как причины ХСН (86,8%) также превышает европейские (68% в EuroHeart Failure Survey) и российские (78% в исследовании ЭПОХА) показатели, при этом только одна ИБС привела к развитию ХСН у 5,4% больных. Вклад пороков сердца в этиологию верифицированной ХСН составил 4,8%, при этом у большинства больных пороки сердца протекают на фоне АГ.

В табл. 1 приведены наиболее типичные симптомы и признаки ХСН, выявленные в соответствии с протоколом исследования. Наиболее распространенными жалобами были одышка, повышенная

утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца; клинические признаки заболевания (тахикардия, отеки на ногах, кашель, хрипы в легких и увеличение печени) в изучаемой популяции были распространены значительно реже ($p < 0,001$). Наличие АГ в качестве основного этиологического фактора ХСН отразилось в средних значениях артериального давления, которые составили $165,1 \pm 2,1$ мм рт.ст. для систолического и $94,1 \pm 1,1$ мм рт.ст. для диастолического. В целом повышенные цифры АД зафиксированы у 85% обследованных пациентов. Наиболее высокие показатели систолического АД регистрировались у больных ХСН II ФК — 166,8 мм рт.ст., диастолического — у больных III ФК (97,6 мм рт.ст.).

Преобладающее влияние АГ на генез ХСН сказалось на результатах инструментальных методов исследования. Как видно из табл. 2, на ЭКГ у этих больных наиболее часто выявлялись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ и отклонение ЭОС влево, а на рентгенограмме — увеличение ЛЖ. Нарушения ритма в покое на ЭКГ зафиксированы у 19,8% пациентов, нарушения проводимости — у 15%, ишемические изменения в миокарде — у 12,6% обследованных с ХСН. Застойные явления в легких при рентгенографии органов грудной клетки были выявлены у 4 пациентов; у 3-х имел место гидроторакс: в двух случаях — односторонний, в одном — двусторонний.

ЭхоКГ позволила оценить функциональное состояние миокарда, выявить признаки ремоделирования ЛЖ и окончательно верифицировать диагноз ХСН. Основные показатели ЭхоКГ у обследованных пациентов приведены в табл. 3. Наиболее часто выявлялось увеличение размеров ЛП (95,2%), причем у 49,7% лиц при нормальных размерах ЛЖ, что может быть связано с нарушением диастолической функции ЛЖ. Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ были выявлены у 42,3% обследованных в виде увеличения МЖП, у 29,6% — ЗСЛЖ. Анализ фракции выброса ЛЖ показал, что признаки систолической дисфункции ЛЖ были выявлены у 7,3% пациентов, чаще у мужчин по сравнению с женщинами (16,3% против 2,7%, $p < 0,001$). Дилатация полости ЛЖ выявлена у 50,3% пациентов, причем у 11,6% из них КДР ЛЖ превышал 6,0 см. У подавляющего большинства пациентов с признаками ХСН ФВ ЛЖ находилась в пределах нормальных значений.

Известно, что распространенность ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ зависит от контингента обследуемых больных и выбора критериев для определения нормальной ФВ ЛЖ. В нашей работе в качестве критерия сниженной ФВ ЛЖ использовался показатель менее 50%, с учетом наличия “сумеречной зоны” от 50 до 60%, встречаемость сохраненной ФВ ЛЖ среди больных с ХСН составила 50,9% (табл. 3), что соответствует большинству зарубежных и отечественных исследований [1-3,5,7]. Широкая распространенность сохраненной ФВ ЛЖ может быть связана с тем, что в популяции ХСН диагностирована на ранней стадии заболевания (81,4% имеют I-II ФК ХСН), а также преобладанием АГ среди причин развития. Исследование EuroHeart Failure Survey также продемонстрировало большое количество больных с декомпенсированным гипертоническим сердцем в российской популяции [8].

При оценке диастолической функции ЛЖ у большинства (96,4%) больных зарегистрирован более благоприятный в плане прогноза 1-й тип диастолической дисфункции с нарушением релаксации, у 2,7% — псевдонормальный, у 0,9% — рестриктивный тип трансмитрального диастолического потока. Превалирование диастолической дисфункции ЛЖ у больных исследуемой группы, вероятно, связано с преимущественно пожилым возрастом обследуемых пациентов и преобладанием АГ в этиологической структуре ХСН, что необходимо учитывать в клинической практике.

Таким образом, госпитальный этап исследования позволил верифицировать диагноз ХСН у 75,2% пациентов. Учитывая неспецифичность клинической картины ХСН для точной оценки распространенности и определения типа дисфункции ЛЖ, необходимо

применять стандартизированную оценку клинических симптомов (ШОКС) и ЭхоКГ. Высокая распространенность АГ в качестве ведущей причины ХСН (92,8%), доминирующий диастолический тип дисфункции сердца диктуют необходимость своевременного выявления и адекватного лечения больных АГ в популяции с целью профилактики развития сердечной недостаточности.

Выводы

1. Распространенность ХСН I-IV ФК в популяции Рязанской области по результатам госпитального этапа исследования составила 7,9% (7,6% среди мужчин и 8,3% среди женщин). Частота заболевания увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений в возрастной группе 80-89 лет, где 59,2% имеют признаки ХСН.

2. Главными этиологическими факторами, формирующими ХСН, являются сочетанное течение АГ и ИБС (79,6%), а также этих заболеваний с сахарным диабетом. Основным ассоциированным с ХСН заболеванием у подавляющего большинства пациентов является АГ (92,8%).

3. В популяции Рязанской области преобладают пациенты с ХСН I (50,3%) и II (31,1%) ФК заболевания по ШОКС. Наиболее распространенными клиническими симптомами ХСН являются одышка (99,4%), утомляемость (90,4%) и сердцебиение (86,2%). У большинства больных ХСН протекает с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Основные изменения ультразвуковых показателей отражают преимущественное нарушение диастолической функции ЛЖ первого типа (с нарушением релаксации миокарда).

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)// Сердечная недостаточность. 2004; 1: 4-7.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН// Сердечная недостаточность. 2003; 4 (3): 116-119.
3. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка// Сердечная недостаточность. 2007; 7 (4): 164-171.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная недостаточность. 2009; 10 (2): 64-106.
5. Отрохова Е. В., Мареев В. Ю. Эпидемиологические и этиологические особенности больных сердечной недостаточностью в Смоленском регионе// Сердечная недостаточность. 2007; 8 (2): 69-75.
6. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН// Сердечная недостаточность. 2006; 3: 112-115.
7. Berry C., Hogg K., Norrie J. et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study// Heart. 2005; 91: 907-913.
8. Cleland J.G.F., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis// Eur Heart J. 2003; 24 (5): 442-463.
9. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology// Eur Heart J. 2008; 29: 2388-2442.
10. Hoes A.W., Mosterd A., Grobbee D.E. Эпидемиология и патофизиология сердечной недостаточности. Лекции по сердечной недостаточности: пер. с англ./ Под ред. J.G.F. Cleland.- 1999.- Ч.1.- С.4-11.
11. Hunt SA, et al., ACC/AHA Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines)// J. Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1-82.
12. Weir RAP, McMurray JJV, Taylor J. et al. Heart Failure in Older Patients// Br J Cardiol. 2006; 13(4): 257-266.

Abstract

As a part of the Russian epidemiological survey EPOCH, a representative Ryazan Region sample was examined (953 families, 2098 individuals; mean age $44,8 \pm 0,01$ years). The prevalence of potential symptoms of Functional Class (FC) I-IV chronic heart failure (CHF) reached 11,1%. In total, 222 patients with clinical symptoms of CHF were examined at hospital, and the diagnosis was confirmed in 75,2%. The prevalence of verified FC I-IV CHF in Ryazan Region was 7,9%. The CHF etiology was represented by arterial hypertension (92,8%), in combination with coronary heart disease (79,6%) and diabetes mellitus (16,2%). Most CHF patients had preserved left ventricular (LV) ejection fraction. In the majority of the patients with sinus rhythm, the first type of LV diastolic dysfunction, with impaired relaxation, was observed.

Key words: Chronic heart failure, prevalence, etiological factors.

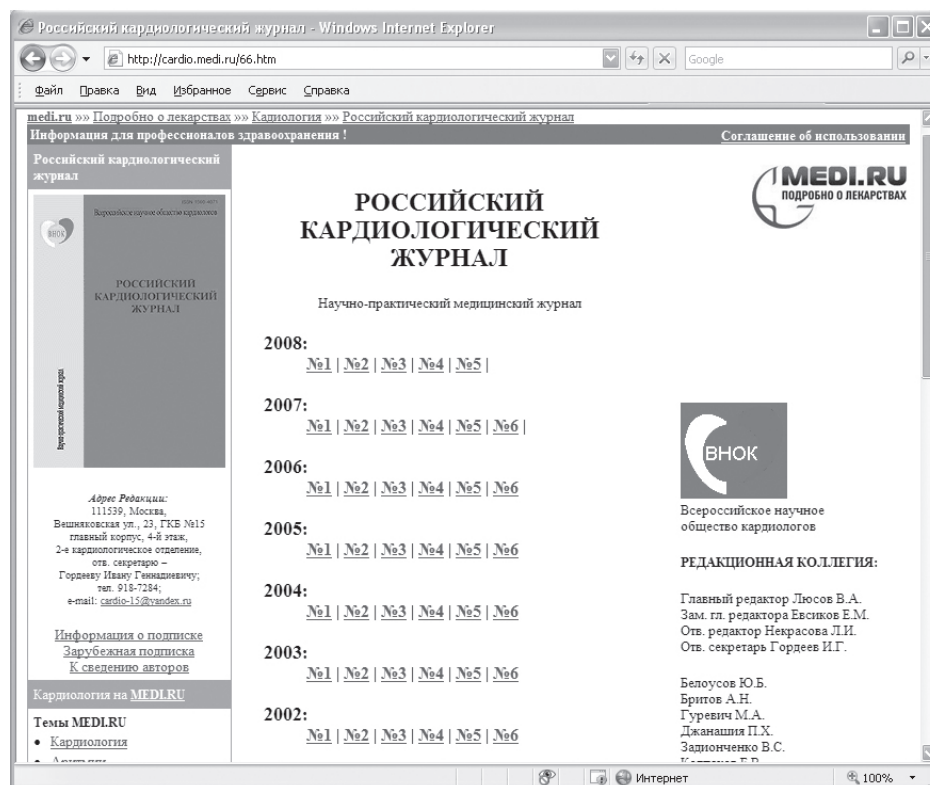
Поступила 05/12-2009

Участники исследования:

Епихина Е.А., Бирюкова Ж.А., Куштавкина Н.С., Аникина Е.А., Ребизова Т.В., Денисова Л.К., Копорев И.Е., Серекова И.С., Аниськова О.А., Шитова И.Г., Леева О.В., Толмачева Е.А., Смирнова Е.В., Башлыкова Л.А., Голубева И.В., Киселева Е.А., Булавченкова О.Н., Источникова В.Г., Жерехова Н.Л., Потапова Н.А., Ракова М.П., Горбунова Л.А., Разина Н.Н., Инструнина С.А., Белякова С.С., Выборнова Е.З., Кашапова Л.М., Тарасова А.И., Рязанцева Л.Л., Яковлева Н.С., Ивашкина Л.М., Чикова Н.А., Муравьева Г.В., Чижикова М.И.

© Смирнова Е.А., 2010
Тел.: 8910-561-18-83
E-mail: Smirnova-EA@inbox.ru
[Смирнова Е.А. — зав. кардиологическим отделением].

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



ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А.* , Осипова И.В.

Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, Барнаул

Резюме

С современных позиций эндотелиальная дисфункция считается ключевым звеном в патогенезе атеросклероза, проявляясь дисбалансом между выделяемыми эндотелием вазоактивными веществами — вазодилататорами и вазоконстрикторами. Доказано, что практически все факторы риска атеросклероза реализуют свое неблагоприятное воздействие через эндотелиальную дисфункцию. В связи с этим, актуально использование показателей дисфункции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений сосудов у лиц с факторами риска атеросклероза. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у лиц с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, дисфункция эндотелия, факторы риска, оксид азота.

В начале XXI века ССЗ признаны лидирующей причиной смертности населения мира. В России структура смертности не отличается от таковой в мире — 56,4% всех смертей населения страны происходят в результате сосудистых заболеваний. Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в России более чем в 3-4 раза превышает таковую в отдельных странах Европы. Причем, в структуре смертности от ССЗ 78% приходится на долю ишемической болезни сердца — ИБС (51%) и мозгового инсульта (27%), морфологической основой которых является атеросклероз [9].

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается дисфункция эндотелия. Известно, что эндотелий не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и вырабатывает ряд вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы — эндотелиальную дисфункцию — рассматривают в настоящее время как ключевой момент в патогенезе атеросклероза [17; 21].

Самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров считается оксид азота (NO), который синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [15]. NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов, где активирует гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатации. Кроме того, NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает процесс окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках [15; 32; 36].

Эндотелиальная NOS обнаружена в эндотелии всех сосудов, в сердце (эндокарде и миокарде) и в тромбоцитах [5]. Она находится в коллоидных образованиях клеточных мембран — кавеолах. Белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. Кофакторами при этом выступают восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и тетрагидробиоптерин (H_4B) [15; 17]. Таким образом, активность eNOS регулируется кальцием и повышается после воздействия любого стимула, вызывающего увеличение его концентрации в клетке — ацетилхолина (АХ), брадикинина, тромбина, серотонина, а также физических факторов, включая поток крови и пульсовое давление [15] (рис.1).

Вторая конститутивная кальций-зависимая форма — nNOS представлена в 2% нейронов мозга. Наиболее высокая активность этого изоэнзима определяется в мозжечке, среднем мозге, стриатуме, коре, гиппокампе и продолговатом мозге. Продуцируемый в нейронах NO является нейротрансмиттером, он играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения [3; 5; 8].

В исследованиях выявлено как положительное, так и отрицательное влияние NO на развитие мозгового инфаркта. В начальной стадии развития ишемии, а также при относительно низком кислородном дефиците малые концентрации NO оказывают нейротекторное действие в результате релаксации церебральных сосудов, торможения агрегации тромбоцитов, снижения адгезии тромбоцитов и нейтрофилов [5]. Существует мнение, что при умеренной периодической гипоксии NO играет важную роль в формировании адаптации к гипоксии, что может быть связано с механизмами ограничения апоптоза [8]. В ответ на острую гипоксию увеличивается содержание nNOS и iNOS, а содержание eNOS в сосудах

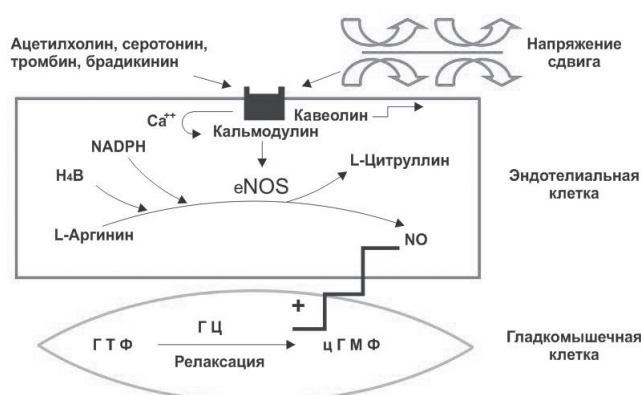


Рис. 1. Образование NO эндотелиальными клетками. NADPH – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат, H4B – тетрагидриобиптерин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, ГЦ – гуанилатциклаза (Behrendt D., Ganz P., 2002).

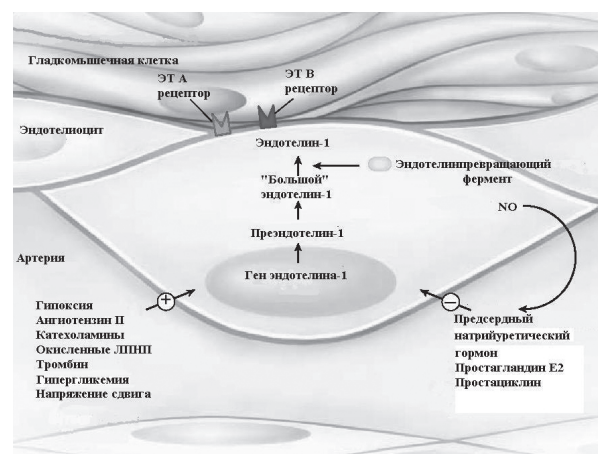


Рис. 2. Синтез эндотелина-1 в эндотелии (Levin E.R., 1995).

мозга падает. Гиперпродукция NO в нейронах вызывает их повреждение и гибель (как за счет некроза, так и за счет индукции апоптоза). В то же время снижение продукции NO в эндотелии церебральных сосудов приводит к вазоконстрикции, что усиливает гипоксию [8].

Активность iNOS не зависит от кальция. Она локализована в макрофагах, нейтрофилах, активированных клетках микро- и астроглии. Эта форма NOS активируется цитокинами, продуцируя NO в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме [3].

Различные стимулы, вызывающие выделение NO, также способствуют синтезу простаглицлина – одного из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, который образуется в эндотелиальных клетках, меди, адвентиции сосудов. Он способствует увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [21].

Другим эндотелийзависимым вазодилататором является брадикинин, который стимулирует выделение NO и простаглицлина, а также стимулирует продукцию тканевого активатора плазминогена, играя таким образом важную роль в процессе фибринолиза [17].

Эндотелий также является источником вазоконстрикторных факторов, которые уравнивают влияние вазодилататоров на сосудистый тонус. Важнейшим из известных вазоконстрикторов считается эндотелин-1 (ЭТ-1). Он способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [38].

ЭТ-1 представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, который образуется

в результате протеолиза из “большого эндотелина” – молекулы, включающей 38 аминокислотных остатков, под влиянием эндотелинпревращающего фермента [38]. ЭТ-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутрипочечных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для его образования и секреции являются гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, гиперхолестеринемия, ЛПНП, гипергликемия, кортизол [26; 38] (рис. 2).

ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором и митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. Он действует на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию NO и простациклина, а также участвуя в регуляции их роста. До 70-75% ЭТ-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудов [26; 38].

Известно, что ЭТ-1 оказывает свое действие через специфические рецепторы. Эндотелиновые рецепторы типа А (ET_A) локализованы на мембране гладкомышечных клеток сосудов. Их взаимодействие с ЭТ-1 реализуется в вазоконстрикции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток. Рецепторы к ЭТ-1 типа В (ET_B) обнаруживаются преимущественно в эндотелиоцитах сосудов. В физиологических условиях они участвуют в выделении NO и простагличина. При патологических состояниях, сопровождающихся повышением уровня ЭТ-1, наблюдается снижение активности ET_B -рецепторов и реализации неблагоприятных эффектов ЭТ-1 [31; 38].

Кроме того, эндотелий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как простагландин H_2 и тромбосан A_2 , которые угнетают активность простациклина,

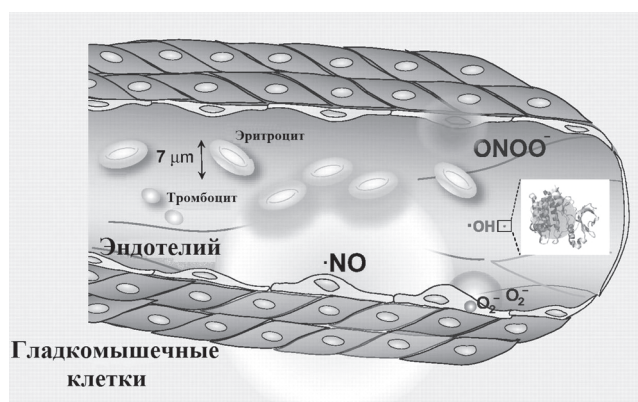


Рис. 3. Диффузия в клетке пероксинитрита, гидроксильного и супероксидного радикалов в течение их периодов полужизни (Pacher P., et al., 2007).

снижая концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках [21].

Мощными факторами, инактивирующими NO, являются свободные радикалы, среди которых основной супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$). Ни NO, ни $O_2^{\cdot-}$ самостоятельно не оказывают токсического влияния на клетки. Супероксидный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (СОД), а NO быстро диффундирует в эритроциты, где в реакции с оксигемоглобином превращается в нитрат. Однако, при взаимодействии NO и $O_2^{\cdot-}$ друг с другом образуется пероксинитрит (ONOO•), который, как сильный окислитель, обладает высокой степенью цитотоксичности [29; 33]. Период полужизни пероксинитрита позволяет ему диффундировать в клетку, оказывая токсичное влияние, а также проникать через плазматическую мембрану посредством ионных каналов. При этом площадь диффузии гидроксильного радикала почти в 10 000 раз меньше, чем у пероксинитрита, что обусловлено его чрезвычайной реактивностью и коротким периодом полужизни [29] (рис. 3).

Повышение продукции активных форм кислорода способствует окислению H_4B , что приводит к снижению образования NO. Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора NO-синтазы [24]. Основными ферментами синтеза $O_2^{\cdot-}$ в сосудистых клетках являются NADPH-оксидаза и ксантинооксидаза. Антиоксидантом выступает СОД (рис. 4).

Повышение продукции активных форм кислорода приводит к снижению синтеза NO [24]. Такие проатерогенные факторы, как АТ II, тромбин, тромбоцитарный фактор роста и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) стимулируют активность NADPH-оксидазы, повышая при этом уровень $O_2^{\cdot-}$ [24; 25]. Таким образом, окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [27; 33].



Рис. 4. Влияние факторов риска ССЗ на активность NO. DDANH – диметиларгинин диметиламиногидролаза, ADMA – асимметричный диметиларгинин, H_4B – тетрагидробиоптерин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза (Landmesser U., et al., 2004).

АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO. Он является сильным вазоконстриктором, а также стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудов. АТ II индуцирует оксидантный стресс и продукцию ЭТ-1 [32; 35].

Доказано, что функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска ССЗ [15; 17]. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска атеросклероза реализуется через дисфункцию эндотелия, причем риск ее развития повышается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска у пациента и их комбинации [22].

Факторы риска атеросклероза с позиции эндотелиальной дисфункции.

Большинство ССЗ, как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте старше 65 лет. В этом возрастном периоде они обуславливают почти 85% смертей [22]. Доказано, что частота гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, АГ с возрастом увеличивается у мужчин и женщин. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска, согласно последним данным, обуславливается генетически запрограммированным нарастанием дисфункции эндотелия, чем регулируется процесс апоптозного старения [16].

Риск развития ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин (49%-мужчины, 32%-женщины в возрасте 40 лет). У мужчин в 2-5 раз выше риск развития ИБС, а риск инсульта в 1,25 раз выше, чем у женщин. Это различие наиболее отчетливо наблюдается в возрасте до 65 лет и значительно изменяется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2-3 раза выше риска женщин того же возраста, но в перименопаузальном периоде. Постмено-

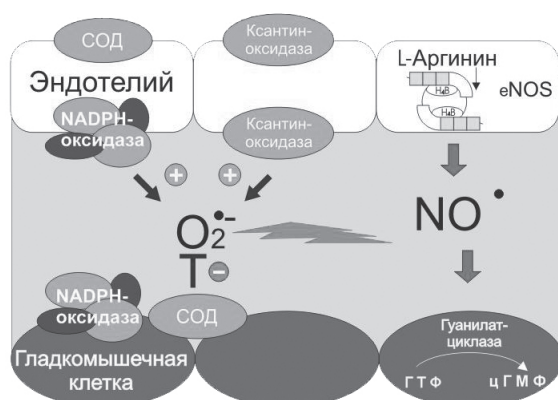


Рис. 5. Оксидантная и антиоксидантная системы сосудистого эндотелия (Landmesser U., et al., 2004).

паузальный период у женщин сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая даже более выражена, чем у мужчин в сопоставимом возрасте [22]. Состояния, сопровождающиеся снижением уровня эстрогенов, неизбежно приводят к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, вследствие снижения продукции NO.

Наследственность является независимым фактором риска ССЗ. Риск раннего развития ССЗ (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет) повышается более чем в 3 раза при наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы, в 6 раз – родственника с развитием ССЗ в возрасте до 45 лет, либо – двух ближайших родственников с наличием ССЗ [22]. Установлены генетические системы, потенциально задействованные в развитии ишемического инсульта: гены ренин-ангиотензиновой системы (РААС), гены NO-синтаз, гены системы гемостаза, гены, кодирующие метаболизм гомоцистеина и липидов, гены программированной клеточной гибели [14].

Одним из основных факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом и поддающимся коррекции, является дислипидемия [18]. Многочисленные международные исследования (4S, CARE, Framingham, MRFIT, PROCAM) убедительно доказали, что гиперхолестеринемия напрямую связана со смертностью от ССЗ. Атерогенными свойствами обладают окисленные ЛПНП (окси-ЛПНП) [18; 36]. Они способствуют снижению продукции NO эндотелием [17], индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, окси-ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги. Активированные макрофаги и пенные клетки высвобождают факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, что приводит к нарушению функционирования эндотелиоцитов и в последующем – к их гибели (рис. 6) [32; 37].

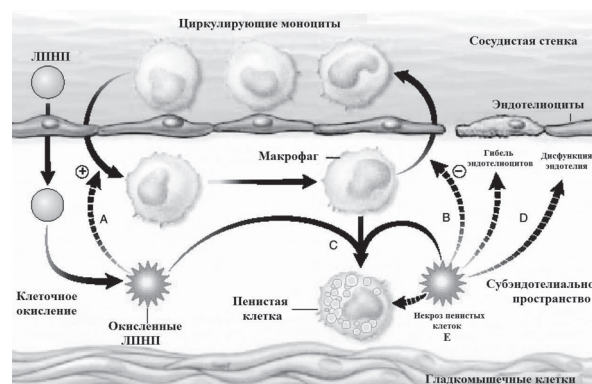


Рис. 6. Роль ЛПНП в патогенезе атеросклероза (Stocker R., 2004).

Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина (а) – ЛП (а) – в плазме крови тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [23; 28]. Согласно результатам исследований, ЛП (а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛПНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [23]. Имеются данные, что ЛП (а) синергично взаимодействует с С-реактивным белком (С-РБ) и фибриногеном в повышении риска ССЗ. Кроме того, ЛП (а), ингибируя фибринолиз, обладает сильным протромботическим эффектом [23].

Сахарный диабет значительно повышает риск развития ССЗ и смертность от них. В проведенном в США исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показано, что при наличии СД риск смерти от ССЗ в 3-4 раза выше, чем при его отсутствии. При этом в 60% случаев причиной смерти является кардиоваскулярная, а в 10% – цереброваскулярная патология [6].

Гипергликемия способствует активации свободно-радикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках, что является одним из триггерных факторов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза. Кроме того, гипергликемия приводит к дефициту NO, а также к активации продукции ET-1 [18]. Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Кроме того, согласно данным литературы, инсулин оказывает прямое атерогенное действие, вызывая дисфункцию эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток, пролиферацию и миграцию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза [18].

В возрасте старше 50 лет при повышении АД выше 115/75 мм рт. ст. на каждые 10-20 мм рт. ст. риск смертности от ИБС или инсульта повышается вдвое. При артериальной гипертензии (АГ) доказано наличие ЭД,

что обусловлено нарушением синтеза и освобождения NO и продукцией констрикторных простагландинов под действием свободных радикалов кислорода [30]. При этом дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда, адгезии моноцитов, что вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза [32].

Ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ, что связано с ассоциацией факторов риска — дислипидемии, АГ, сахарного диабета 2 типа. Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, что приводит к ускоренному атерогенезу [18; 20]. Кроме того, ожирению сопутствует повышение провоспалительных факторов, таких как С-РБ, цитокины, фибриноген, а также уровня ренина в плазме и активация ренин-ангиотензиновой системы, что способствует ЭД, развитию и прогрессированию атеросклероза [18].

Курение является одним из основных факторов риска ССЗ [4]. Доказано, что курение вызывает эндотелиальную дисфункцию. Компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что в свою очередь усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: С-РБ, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и межклеточных молекул адгезии [28]. Существуют работы, демонстрирующие наличие связи между курением и развитием и прогрессированием инсулинорезистентности. У курильщиков чаще выявляется гипергомоцистеинемия, выраженность которой прямо коррелирует с интенсивностью курения.

Для России в качестве фактора риска ССЗ имеет значение психосоциальный стресс. Доказано, что депрессия и тревога вносят свой вклад в развитие ИБС и АГ. Наличие депрессии повышает риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений как у больных АГ и ИБС, так и здоровых лиц [11]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют, что наличие депрессии более чем в два раза повышает риск развития ишемических инсультов. Патофизиологическими механизмами взаимосвязи депрессии с ССЗ считаются нарушения в свертывающей системе крови: дефекты физиологических характеристик тромбоцитов (повышенную реактивность), гиперфибриногемию, гиперкальциемию, что предрасполагает к вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Кроме того, при депрессии повышается уровень кортизола, что приводит к инсулинорезистентности и АГ, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований установлено,

что у больных с депрессивной и тревожной симптоматикой развивается дисфункция эндотелия [11].

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд маркеров воспаления, оцениваемых как значимые современные факторы риска ССЗ [28]. *Фибриноген* стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы. Кроме того, он является белком острой фазы при воспалительных процессах, что определяет его патофизиологическую роль в развитии ССЗ. На повышение уровня фибриногена сыворотки крови влияют такие факторы, как мужской пол, пожилой возраст, курение, сахарный диабет, менопауза, повышение уровней ЛПНП и ЛП (а), ожирение [28].

Большую роль в атерогенезе придают селектинам и молекулам клеточной адгезии — ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1), особенно на ранних стадиях сосудистого воспаления [28]. Считается, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий.

Высокие уровни ФНО- α коррелируют с повышенным риском ССЗ [28]. В последние годы также установлена взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-18. ФНО- α вырабатывается большим разнообразием клеток, включая макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Вместе с интерлейкином-1 (ИЛ-1) и интерфероном- γ , ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-6, основного индуктора синтеза С-РБ в печени. Кроме того, он вовлечен в процесс накопления оксидированных ЛПНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью.

С-РБ признан независимым фактором риска ССЗ [27]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ICAM-1 и VCAM-1), а также регулируя фагоцитоз макрофагами ЛПНП в пределах атеросклеротической бляшки [28].

В связи с тем, что неблагоприятное воздействие факторов риска атеросклероза во многом реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия, многочисленные исследования последних лет направлены на изучение вопроса о методиках, позволяющих количественно и качественно оценивать функцию эндотелия и разрабатывать пути ее коррекции.

Эндотелиальная функция коронарных артерий может быть оценена инвазивно во время коронарографии с использованием АХ [2; 21]. У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции [24].

Веноокклюзионная плетизмография — метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика [2]. Как правило, в качестве эндотелийзависимого вазодилататора при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелийнезависимыми вазодилататорами, в частности, нитроглицерином.

Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является проба с реактивной гиперемией [2]. Проба заключается в блокировании кровотока в плечевой артерии путем наложения на верхнюю треть плеча манжеты с последующей быстрой декомпрессией. С помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД). Получаемые данные сопоставляют с эндотелийнезависимой вазодилатацией в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда ЭЗВД составляет менее 10% от исходного диаметра сосуда, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция. С помощью данного метода было показано, что при увеличении факторов риска ССЗ нарушения ЭЗВД наиболее выражены.

В исследованиях продемонстрировано снижение ЭЗВД у больных с АГ и ДЛП [7], у пациентов с ИБС, у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, в большей степени при сочетании таких факторов риска как курение, ДЛП и избыточная масса тела.

Существуют данные о связи снижения количества эндотелиальных циркулирующих прогениторных клеток (ЭПК) с повышением риска ССЗ. В исследованиях продемонстрировано, что ЭПК мигрируют из костного мозга в системный кровоток в ответ на ишемию ткани, где они дифференцируются в зрелые эндотелиоциты, участвующие в ангиогенезе в месте повреждения. По результатам недавно завершившегося исследования, уровень циркулирующих ЭПК является независимым показателем прогноза восстановления после ишемического инсульта [39]. Так, увеличение числа ЭПК в крови в остром периоде ишемического инсульта является независимым предиктором улучшения в раннем восстановительном периоде.

Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) в крови. В исследованиях выявлено значительное повышение ЦДЭ у больных с ишемическим инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, СД, гестозом беременных [10].

Определение содержания ЭТ-1 в плазме проводится при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов. В исследованиях отмечается повышение в плазме уровня ЭТ-1 у больных с АГ, ИБС, СД с проявлениями макроангиопатии, при преэклампсии беременных [1; 7]. Доказано, что повышение уровня ЭТ-1 коррелирует с тяжестью хронической сердечной недостаточности, имеет прогностическое значение течения ИБС и исхода у больных с острым инфарктом миокарда. В ряде исследований отмечено повышение плазменной концентрации ЭТ-1 при ишемическом инсульте, а также при осложненном вазоспазмом субарахноидальном кровоизлиянии.

Данные о функциональном состоянии эндотелия могут использоваться при подборе адекватной терапии и учитываться во время лечения.

Коррекция дисфункции эндотелия в профилактике ССЗ. В последние годы считается, что лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение риска осложнений при ССЗ могут быть эффективными при уменьшении выраженности дисфункции эндотелия. В настоящее время с улучшением функционального состояния эндотелия связывают клинические эффекты многих классов лекарственных средств, а также коррекцию факторов риска ССЗ.

Коррекция дисфункции эндотелия в первую очередь должна быть основана на оптимизации образа жизни (гипохолестериновая диета, адекватное повышение физической активности, коррекция веса, отказ от курения).

В связи с тем, что диета с высоким содержанием жира приводит к повышенному образованию свободных радикалов кислорода, следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, повысить потребление овощей и фруктов, употреблять в пищу до 100 г морской рыбы ежедневно. Благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, как у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, так и у здоровых без факторов риска [12].

Известно, что через 10 лет после отказа от курения общий риск развития ССЗ снижается до уровня, характерного для никогда не куривших лиц [4]. При этом атрибутивный риск развития инфаркта миокарда уменьшается в 2 раза уже в первые два года после отказа от курения. Аналогичное снижение риска отмечается и для инсульта [4]. Причем следует стремиться к полному отказу от вредной привычки, так как отсутствует “безопасный порог” курения. Так, курение “легких” сигарет не уменьшает риск развития ССЗ, а курение “не затягиваясь” сопровождается увеличением общей смертности и риска развития инфаркта миокарда приблизительно в два раза.

Доказано, что регулярные физические упражнения снижают риск ССЗ, оказывая положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов как с факторами риска ССЗ, так и с наличием заболевания [19]. При этом происходит увеличение активности eNOS и продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было выявлено существование обратной связи: увеличение eNOS стимулирует экспрессию СОД, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [19]. Физические упражнения снижают риск ССЗ, способствуя снижению веса, нормализации АД, уменьшению гипергликемии, коррекции дислипидемии. Причем в исследованиях доказано также положительное влияние физических нагрузок на функцию эндотелия вне зависимости от влияния на факторы риска ССЗ.

Рекомендуется снижение веса до нормальных значений индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес в кг} / \text{рост в м}^2$), который находится в пределах 18.5–24.9 кг/м^2 . Кроме того, окружность талии у мужчин не должна превышать 94 см, у женщин — 80 см. Превышение окружности талии у мужчин свыше 102 см, у женщин 88 см — показатель абдоминального ожирения [12].

Огромное внимание в литературе привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции дисфункции эндотелия. В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Статины, эффективно снижая содержание в сыворотке крови ОХС и ХС ЛПНП, обладают также плеiotропными эффектами, не связанными с гиполлипидемической активностью [34]. Они улучшают функцию эндотелия, повышая активность eNOS, снижают экспрессию кавеолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO. Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиполлипидемическое действие. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [34]. Кроме того, статины ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, оказывают антиоксидантный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH. Статины способствуют снижению уровней С-РБ и молекул клеточной адгезии у пациентов с гиперхолестеринемией, что способствует повыше-

нию продукции NO. В литературе также имеются данные о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку [34].

Благоприятный эффект и-АПФ на эндотелиальную функцию связывают с замедлением деградации брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия и-АПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II [25; 35]. Одним из возможных механизмов действия этих препаратов может быть снижение базальной и индуцированной инсулином секреции ЭТ-1 и увеличение продукции NO [13].

По экспериментальным данным, антагонисты кальция предупреждают повреждение эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшают экспрессию преэндотелина-1 в кардиомиоцитах, регулируют экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к клинически значимому улучшению эндотелиальной функции. Кроме того, антагонисты кальция оказывают ангиопротективный эффект, обусловленный торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, инактивацией ЭТ-1 [13]. Они также ингибируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. В исследованиях VHAS (верапамил), PREVENT (амлодипин), INSIGHT (нифедипин) и ELSA (лацидипин) результаты оценки толщины интима-медиа показали, что антагонисты кальция замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ [13].

Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие суперселективного β -адреноблокатора III поколения за счет стимуляции активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличения продукции NO, а также уменьшения системного оксидантного стресса при его назначении.

Данные литературы о клинической эффективности гормонзаместительной терапии, а также антагонистов ЭТ-рецепторов в отношении профилактики ССЗ неоднозначны.

Таким образом, в настоящее время актуальна проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них, в первую очередь — неинвазивных, для раннего выявления нарушенной функции эндотелия у лиц с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания, а также удобных для контроля адекватности проводимого лечения.

Литература

1. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А. и др. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // РМЖ. — 2008. — № 4. — С. 211–217.
2. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия // Российский кардиологический журнал. — 2004. — № 2. — С. 76–79.
3. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. — 2004. — № 4. — С. 5–10.
4. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы) // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2003. — № 4. — С. 21–27.

5. Горбачев В.И. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2002. -Приложение "Инсульт". -№ 7. -С. 9-16.
6. Даурбекова Л.В., Орлов В.А. Современный подход к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2004. -№ 1. -С. 72-79.
7. Кательническая Л.И., Хаишева Л.А., Плещачев С.А. Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2006. -№ 6. -С. 17-22.
8. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестник РАМН. -2000. -№ 9. -С. 44-48.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2007. -№ 8. -С. 7-14.
10. Петришев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. -2001. -№ 1. -С. 50-52.
11. Погосова Г.В., Тихомирова Л.А. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. -2004. -№ 3. -С. 10-13.
12. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. -2004. -№ 5. -С. 7-33.
13. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека. -2005. -№ 9. -С. 31-37.
14. Сковорова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Генетика ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение "Инсульт". -2001. -№ 4. -С. 10-17.
15. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. -2002. -Vol. 90. -P. 40-48.
16. Capaldo B., Guardasole V., Pardo F. et al. Abnormal Vascular Reactivity in Growth Hormone Deficiency // Circulation. -2001. -Vol. 103. -P. 520-524.
17. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. -2004. -Vol. 109. -P. 27-32.
18. Fornoni A., Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // Current Hypertension Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 88-95.
19. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // J. Physiol. -2004. -Vol. 256. -P. 1-25.
20. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis // Circulation. -2002. -Vol. 105. -P. 2696-2698.
21. Herrmann J., Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond // J. Nuclear Cardiology. -2001. -Vol. 8. -P. 197-206.
22. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland // Circulation. -1999. -Vol. 99. -P. 1465-1472.
23. Koschinsky M.L. Lipoprotein (a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // Current Atherosclerosis Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 389-395.
24. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. -2004. -Vol. 109. -P. 27-33.
25. Lassegue B., Sorescu D., Szocs K., et al. Novel gp91 (phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways // Circ. Res. -2001. -Vol. 88. -P. 888-894.
26. Levin E.R. Endothelins // N. Engl. J. Med. -1995. -Vol. 333. -P. 356-363.
27. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment // Am. J. Med. -2004. -Vol. 116. -P. 9-16.
28. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk // Current Atherosclerosis Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 148-154.
29. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease // Physiol. Rev. -2007. -Vol. 87. -P. 315-424.
30. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., Ventura G., et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // Circulation. -2001. -Vol. 104. -P. 191-196.
31. Rich S., McLaughlin V.V. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease // Circulation. -2003. -Vol. 108. -P. 2184-2190.
32. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. -1999. -Vol. 340. -P. 115-126.
33. Schulze P.C., Lee R.T. Oxidative stress and atherosclerosis // Current Atherosclerosis Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 242-248.
34. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins // Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. -2005. -Vol. 7. -P. 459-466.
35. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress // N. Engl. J. Med. -2002. -Vol. 346. -P. 1999-2001.
36. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? // Circulation. -2002. -Vol. 105. -P. 2107-2111.
37. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiol. Rev. -2004. -Vol. 84. -P. 1381-1478.
38. Teerlink J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure // Current Heart Failure Reports. -2005. -Vol. 2. -P. 191-197.
39. Yip H.-K., Chang L.-T., Chang W.-N., et al. Level and value of circulation endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke // Stroke. -2008. -Vol. 39(1). -P. 69-74.

Abstract

Endothelial dysfunction (ED) is currently considered as a key factor in atherosclerosis pathogenesis, and is manifested in disbalance between endothelial vasodilators and vasoconstrictors. It has been demonstrated that virtually all atherogenic risk factors (RFs) act via ED. Therefore, ED parameters could be used as markers of early vascular atherosclerosis in people with atherogenic RFs. Early pathogenetic therapy in this group, as well as the treatment of the patients with confirmed atherosclerosis, could significantly improve prognosis.

Key words: Atherosclerosis, endothelial dysfunction, risk factors, NO.

Поступила 07/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (3852) 368-848

Факс: (3852) 366-091

[Воробьева Е.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, Шумахер Г.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии, Хорева М.А. (*контактное лицо) — аспирант кафедры нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии, Осипова И.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии].

ЭКЗОГЕННЫЕ И ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

Лиходед В.Г.*, Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва

Резюме

Суммированы материалы о роли Toll-подобных рецепторов (TLR) и их лигандов в атерогенезе. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) могут взаимодействовать с TLR4 и индуцировать превращение макрофагов в пенистые клетки и формирование атеросклеротических повреждений в артериальной стенке. Риск развития атеросклероза снижается при мутационном посреждении TLR4. Другие микробные лиганды и белки теплового шока также могут принимать участие в индукции атерогенеза. Предложена единая теория атерогенеза, согласно которой индукция и прогрессирование атерогенеза является побочным эффектом взаимодействия экзогенных и эндогенных лигандов с TLR.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы (TLR), липополисахариды (ЛПС), лиганды TLR, атерогенез.

Заболевания атеросклеротического генеза представляют одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Традиционно атеросклероз ассоциируется с пожилыми людьми, однако в последнее время наблюдается определенное омоложение больных с атеросклеротическими поражениями сердечно-сосудистой системы. Несмотря на целый ряд значительных достижений в области хирургии сердца и сосудов, смертность, вызванная атеросклерозом, остается очень высокой. Такая ситуация в значительной мере обусловлена недостатком знаний о причинах и механизмах развития атеросклеротических поражений.

До сих пор нет единой теории атеросклероза, хотя известно немало количество предложений, объясняющих различные отдельные аспекты процесса атерогенеза. Не вдаваясь в их детальное рассмотрение, отметим лишь общепринятые в настоящее время положения. Прежде всего, о холестериновой концепции атерогенеза. Еще в 1915 г. Н.Н.Аничков сказал: “Без холестерина не может быть атеросклероза”. Сущностью процесса атеросклероза является проникновение и накопление холестерина (ХС) в артериальной стенке. В холестериновую концепцию атерогенеза хорошо вписывается общепринятое представление о том, что высокий уровень содержания ХС в плазме крови повышает риск развития атеросклероза, хотя атеросклероз может развиваться и при нормальном уровне общего ХС. При этом важное значение имеет содержание ХС в различных фракциях липопротеинов (ЛП) крови, являющихся переносчиками ХС. ЛП низкой удельной плотности (ЛПНП) и ЛП очень низкой удельной плотности (ЛПОНП) являются атерогенными, в то время как ЛП высокой плотности (ЛПВП) антиатерогенны. При повышенном содержании ЛПВП риск развития атеросклероза снижается. Наоборот, при повышенном содержании ЛПНП и ЛПОНП и при повышенной их перекисной модификации риск развития атеросклероза увеличи-

вается. Перекисно-модифицированные формы ЛП образуются при воздействии активных форм кислорода, что обусловило формирование перекисной теории патогенеза атеросклероза. Источником ХС при атерогенезе могут также являться комплексы модифицированных ЛП с антителами, в связи с чем была сформулирована аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза.

В процессе образования атеросклеротических бляшек принимают участие клетки эндотелия, гладких мышц, макрофаги/моноциты, лимфоциты, тромбоциты, соединительнотканые элементы а также провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли TNF α , факторы роста, адгезины и другие биоактивные молекулы. На основании этих данных было сформировано общепринятое представление об атеросклерозе как о хроническом воспалительном процессе.

Атерогенез является очень сложным процессом и включает целый ряд событий, в том числе повреждения эндотелия, отложение ЛП в интиму артерий, активация и пролиферация клеток эндотелия и гладких мышц, активация макрофагов интимы артерий, образование пенистых клеток, перенасыщенных ХС, и соединительно-тканной капсулы. Все эти процессы завершаются образованием фиброзной атеросклеротической бляшки.

Развитию атеросклероза может способствовать целый ряд так называемых факторов риска — злоупотребление жирной пищей, богатой холестерином, диабет, курение, стрессовые состояния и другие неблагоприятные факторы.

Среди разнообразия этапов атерогенеза следует выделить, пожалуй, два ключевых — это образование в интиму артерий пенистых клеток, перенасыщенных ХС, и наличие хронического воспалительного процесса. Образование пенистых клеток с массивным накоплением ХС является одним из первых признаков развития процесса атерогенеза, а повышенные

уровни С-реактивного белка и других маркеров воспаления могут свидетельствовать о повышенном риске развития осложнений атеросклероза, например, инфаркта миокарда при ишемической болезни сердца.

Участие в патогенезе атеросклероза воспалительного процесса позволяло предположить, что в иницировании атерогенеза важную роль могут играть инфекционные агенты, которые, как известно, являются широко распространенной причиной развития воспаления. Имеющиеся в настоящее время материалы свидетельствуют о справедливости такого предположения. Среди микроорганизмов, вовлекаемых, по всей вероятности, в процесс атерогенеза, наибольшее внимание привлекли бактерии *Chlamydia pneumoniae*. Роль этих бактерий как одного из возбудителей атеросклероза более подробно рассмотрена ранее [4]. Связь между *C.pneumoniae* и атеросклерозом прослеживается довольно четко, причем очевидно, что патогенетическим фактором является хламидийный липополисахарид (ЛПС) [20]. ЛПС, входящий в состав клеточной стенки хламидий, может вызывать альтерацию и пролиферацию клеток эндотелия и гладких мышц, а также активировать макрофаги интимы артерий, индуцируя их трансформацию в пенные клетки, насыщенные эфирами холестерина, которые активированные макрофаги отнимают у липопротеинов низкой удельной плотности. Пролиферация клеток эндотелия и гладких мышц и активация макрофагов с образованием пенных клеток приводят, в конечном итоге, к формированию атеросклеротических бляшек.

Подтверждение важной роли ЛПС в патогенезе атеросклероза было получено затем в ходе изучения функций образующих рецепторов (ОРР). Сейчас известны несколько семейств ОРР. Из них наиболее полно изучены Toll-подобные рецепторы (TLR), функции которых очень важны для обеспечения процессов врожденного и адаптивного иммунитета, а также для поддержания гомеостаза и регенерации тканей [11,26,29]. Они играют ведущую роль в защите хозяина от инвазивных микроорганизмов и обеспечивают распознавание микробных консервативных молекулярных структур (паттернов), связанных с патогенностью. TLR функционируют как молекулярные сенсоры, которые распознают микробные компоненты, а затем запускают ответные защитные реакции, включая секрецию цитокинов и хемокинов, необходимых для повышения резистентности к инфицирующим агентам и для мобилизации иммунных клеток, ограничивающих распространение микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов и простейших.

В настоящее время описаны 11 TLR, которые могут распознавать различные молекулярные структуры, относительно специфичные для каждого TLR.

Установлено, что TLR1 формирует гетеродимеры с TLR2 и распознает триацильные липопептиды [33]. TLR2 совместно с TLR1 и TLR6 распознает пептидогликан, липопептиды и липопротеины грамположительных бактерий, липопептиды микоплазм и зимозан грибов [31]. TLR3 распознает двунитевую РНК [10]. TLR4 вместе с внеклеточными белками MD2, CD14 и LBP (LPS binding protein) распознает бактериальные липополисахариды [27,29]. TLR5 распознает бактериальные флагеллины [17]. TLR6 в ассоциации с TLR2 узнает диацильные липопептиды [32]. TLR7 и TLR8 распознают однонитевую РНК, а TLR9 — метилированные дезоксицитидил-фосфат-дезоксигуанозин (CpG) структуры [18,22]. Структуры, распознаваемые TLR10 и TLR11, пока не идентифицированы.

Таким образом, различные TLR взаимодействуют с разными лигандами, однако дальнейший сигнальный путь после распознавания разных структур одинаков для большинства рецепторов. На этом пути осуществляется взаимодействие с протеином MyD88, отвечающим за дифференциацию миелоидов. Для мобилизации MyD88 рецепторы TLR используют домен TIR (Toll/interleukin-1 receptor), являющийся рецептором интерлейкина 1. Дальнейшая передача сигнала происходит через киназу IRAK, ассоциированную с IL-1R, и через фактор TRAF6, ассоциированный с рецептором туморнекротизирующего фактора TNF. Далее сигнал вызывает активацию нуклеарного фактора NFkB и MAP-киназы, что в итоге ведет к экспрессии различных провоспалительных цитокинов и других биоактивных структур [9].

Как уже было показано, патогенетическим фактором хламидий, способным индуцировать развитие атеросклероза, является ЛПС. Сделанное ранее заключение об участии ЛПС в патогенезе атеросклероза нашло свое подтверждение в ходе интенсивного изучения функций TLR. Определенная специфичность реакций TLR со своими лигандами позволила определить их возможную роль в патогенезе некоторых патологических процессов, в частности, атеросклероза. Показано, что при утрате распознающего ЛПС рецептора TLR4 вследствие мутации в гене *tlr4* отменяется ответ на ЛПС, резко возрастает чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда [14,15,19,27,28]. При этом наблюдается снижение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, вовлекаемых в формирование атеросклеротических бляшек и прогрессирование атеросклероза. Следовательно, роль ЛПС и TLR4 в атерогенезе подтверждена на генетическом уровне.

Необходимо отметить, что наблюдения, указывающие на возможное участие бактериальных ЛПС

в инициировании атеросклеротических повреждений, были сделаны еще раньше. В частности, было показано, что ЛПС вызывает повреждения эндотелия у экспериментальных животных. Было установлено также, что ЛПС энтеробактерий вызывают накопление липидов в макрофагах при их культивировании в присутствии нативных ЛПНП. Были получены также первые клинические данные, показавшие, что у пациентов с ишемической болезнью сердца при высоком содержании эндотоксина в кровотоке частота развития инфаркта миокарда возрастала в несколько раз [39]. Кроме того, эндотоксин в высоких концентрациях обнаруживался в кровотоке больных хронической ишемией нижних конечностей, причем клиническое течение заболевания было более тяжелым при более высокой концентрации эндотоксина в крови [7].

Есть все основания полагать, что в этих случаях речь шла об эндотоксине кишечной микрофлоры. Проникновение бактериальных ЛПС из кишечника в системный кровоток с развитием системной эндотоксинемии встречается весьма часто. Это имеет место не только при острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях, но и при ряде других процессов, в том числе при нарушении функций интестинального барьера, при поражениях печени, при травмах, ожогах, оперативных вмешательствах, стрессовых ситуациях, сопровождающихся транслокацией микроорганизмов из кишечника в кровоток [16]. Особого внимания при этом заслуживают дисбактериозы кишечника, которые в настоящее время получили весьма широкое распространение и могут обнаруживаться у 80-90% обследованных людей. Нужно отметить при этом, что дисбактериоз кишечника, как правило, характеризуется довольно длительным течением и сопровождается развитием эндотоксинемии и снижением показателей антиэндотоксинового иммунитета [2,6]. О высокой частоте проникновения эндотоксина в системный кровоток могут свидетельствовать также данные о том, что у большинства обследованных людей на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов обнаруживается эндотоксин, связанный с Fc-рецепторами [3]. Все эти данные позволили в свое время сформулировать гипотезу о том, что в патогенезе атеросклероза важную роль играет ЛПС кишечной микрофлоры [5,8].

Таким образом, совокупность имеющихся материалов показывает, что в патогенезе атеросклероза важное значение имеет взаимодействие ЛПС и TLR4. Однако следует отметить, что в инициировании атерогенеза могут принимать участие не только ЛПС, но и другие компоненты кишечной микрофлоры. Об этом свидетельствует обнаружение в атеросклеротических бляшках повышенной экспрессии не только рецепторов TLR4, взаимодействующих с ЛПС, но и рецепторов TLR2, распознающих пептидогли-

кан и другие биологически активные компоненты грамположительных бактерий. В атеросклеротических бляшках обнаружен в высоких концентрациях также сам пептидогликан, продолжительное действие которого может способствовать хронизации воспалительного процесса [21,35].

Хотя пептидогликан и другие бактериальные компоненты так же, как и ЛПС, могут взаимодействовать с TLR и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов и других медиаторов, биологическая активность пептидогликана значительно ниже, чем активность ЛПС, который может вызывать целый ряд патологических процессов вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и эндотоксинового шока с развитием полиорганной недостаточности.

Об активном участии TLR в патогенезе атеросклероза могут свидетельствовать данные о том, что у больных при острой коронарной недостаточности, при инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде выявлена повышенная активность рецепторов TLR4 и TLR2/6 на моноцитах и повышенная активность провоспалительных цитокинов [1, 12]. При этом необходимо учитывать, что бактериальные лиганды могут взаимодействовать не только с рецепторами на моноцитах, но и с рецепторами, расположенными на кардиомиоцитах, вследствие чего могут возникать повреждения сердечной мышцы. В экспериментах на мышах было показано, что активация рецептора TLR2 и последующее нарушение сократимости сердечной мышцы были обусловлены бактериальным липопроотеином, ассоциированным с пептидогликаном клеточной стенки [13,40].

Функции Toll-подобных рецепторов при острых патологических процессах могут реализоваться при помощи двух механизмов, один из которых связан с активацией клеток врожденного иммунитета и с высокой экспрессией этих рецепторов, а другой обусловлен активацией рецепторов, локализованных на клетках органа-мишени (сердца, почек и др.). Второй механизм может приводить к деструкции тканей. [1]. Этот механизм может вызывать, в частности, повреждения клеток эндотелия при действии бактериальных и других экзогенных лигандов Toll-подобных рецепторов.

К сказанному очень важно добавить, что такое же действие могут оказывать и эндогенные лиганды рецепторов TLR, например, белки теплового шока, фибриноген, компоненты фибронектина, β -дефенсин и некоторые другие [34,38]. Особый интерес в этом плане вызывают белки теплового шока. Эти белки представляют собой довольно обширное семейство так называемых стрессовых белков, обладающих высокой степенью гомологии у различных видов организмов — от бактерий до человека. Синтез этих белков индуцируется через Toll-рецепторы, поэтому

белки теплового шока не синтезируются у животных при мутационном дефекте адапторной молекулы MyD88, через которую передаются сигналы от всех рецепторов TLR [29]. Как уже было отмечено, сами эти белки являются лигандами Toll-рецепторов. В частности, рецептор TLR4 распознает белок р60, а рецептор TLR2 взаимодействует с белком р70. Кроме того, известно, что иммунизация животных белком теплового шока приводит к возникновению атеросклеротических повреждений [36]. Антитела к белкам теплового шока в присутствии комплемента вызывают повреждения клеток эндотелия [25]. Выявлена также корреляция между наличием антител к белкам теплового шока и атеросклеротическими поражениями [37]. При сердечной недостаточности, развившейся после инфаркта миокарда, были выявлены высокие показатели содержания белка теплового шока р70 в плазме крови, что было связано с системной воспалительной реакцией, опосредованной моноцитарным TLR2-сигналом [30]. Все эти данные убедительно показывают, что белки теплового шока играют важную роль в патогенезе атеросклероза.

Анализ имеющихся публикаций показывает, что взаимодействие лигандов с TLR может приводить к альтерации (повреждению) или активации клеток с возможной их последующей пролиферацией. В связи с этим рассмотренные материалы позволяют сделать заключение о том, что в основе патогенеза атеросклероза лежат реакции, запускаемые вследствие взаимодействия Toll-подобных рецепторов с их экзогенными и эндогенными лигандами. После активации Toll-подобных рецепторов соответствующими экзогенными и эндогенными лигандами осуществляется передача сигнала к ядру клетки и активация транскрипционного фактора NF- κ B, что ведет к экспрессии целого ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, протективных факторов и других биоактивных молекул, в том числе факторов адгезии. Альтерация, активация и пролиферация клеток эндотелия и гладких мышц, активация макрофагов интимы артерий и их превращение в пенные

клетки, насыщенные эфирами ХС, активация и пролиферация соединительнотканых элементов ведут к формированию атеросклеротических бляшек, а повторяющееся поступление в кровоток экзогенных лигандов Toll-рецепторов и активный выброс в кровоток при стрессовых состояниях эндогенных лигандов TLR способствуют прогрессированию атеросклероза. К тому же, поступление в кровоток некоторых бактериальных лигандов TLR, в частности, ЛПС, может приводить к нарушениям метаболизма липопротеинов. ЛПВП интенсивно связывают ЛПС, вследствие чего происходит детоксикация и выведение части ЛПС [23,24]. Между ЛПС и ХС развивается конкуренция за связывание с ЛПВП, и это может приводить к уменьшению соотношения между ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, что способствует атерогенезу. Процессу атерогенеза также способствуют различные факторы риска, начиная с повышения уровня холестерина плазмы крови, усиленного образования перекисных форм липопротеинов и т. д.

Изложенные выше представления позволяют, на наш взгляд, объединить различные точки зрения в единую, так называемую рецепторную, теорию атеросклероза, объясняющую причины и механизмы развития атерогенеза и роль так называемых факторов риска, способствующих развитию атеросклероза.

Несмотря на проведенное к настоящему времени интенсивное изучение Toll-подобных рецепторов, механизмы регуляции процессов, запускаемых взаимодействием этих рецепторов с их лигандами, практически не известны. Мы не знаем, почему, в каких ситуациях эти механизмы нарушаются, воспалительные процессы своевременно не разрешаются, и происходит их хронизация. Основные функции Toll-подобных рецепторов заключаются в обеспечении процессов врожденного и адаптивного иммунитета и поддержании гомеостаза и регенерации тканей. Постепенное развитие атеросклероза является своего рода побочным эффектом постоянного взаимодействия Toll-подобных рецепторов с экзогенными и эндогенными лигандами.

Литература

1. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда// Журн.микробиол. 2008, 4, 64-68.
2. Кочурко Л.И., Лиходед В.Г., Лобова Е.А. Показатели иммунитета к эндотоксину грамотрицательных бактерий при кишечном дисбактериозе// Журн.микробиол., 1998, 5, 25-27.
3. Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Аполлонин А.В. и др. Fc-зависимое связывание эндотоксина грамотрицательных бактерий поли-морфноядерными лейкоцитами// Журн.микробиол., 1996, 2: 76-79.
4. Лиходед В.Г., Мартынова В.Р. Роль Chlamydia pneumoniae в этиологии атеросклероза. Журн.микробиол. 2000, 4 (прилож.), 117-121
5. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза// Журн.микробиол., 2001, 6: 105-109.
6. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Бактериальная эндотоксинемия у детей с кишечными дисбактериозами// Журн. микробиол. 1999, 3, 67-70.
7. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин Ф.Ы. и др. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002, 1-169
8. Шварц Я.Ш., Душкин М.И. Эндотоксинемия и атеросклероз. Росс. кардиол. журн. 2001, 30, 83-92.
9. Akira S., Takeda A. Toll-like receptor signaling// Nat.Rev.Immunol., 2004, 4, 499-511.
10. Alexopoulou L., Holt A.C., Medzhitov R. Flavell R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3// Nature, 2001, 413, 732-738.
11. Armant M.A., Mathew E.J. Toll-like receptors: a family of pattern-recognition receptors in mammals// Genome boil. 2002, 31, 3011-3020.
12. Aukrust P., Gullestad L., Ueland T. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications// Annab.Med.2005, 37, 74-85.
13. Boyd J.H., Mathur S., Wang T. et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreased contractility and initiates an NF- κ B

- dependent inflammatory response// Cardiovasc. Res. 2006, 72(3), 384-393.
14. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease// Nature Immunol. 2004, 5 (10), 975-979.
 15. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharides signaling// J. Exp. Med. 2003, 197, 1787-1791.
 16. Fink M.P., Mythen M.G. The role of gut-derived endotoxin in pathogenesis of multiple organ dysfunction. Endotoxin in health and disease/ Brade et al. (ed.). N.Y.Basel. 1999, 854-864.
 17. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5// Nature, 2001, 410, 1099-1103.
 18. Heil F., Hemmi H., Hochrein H. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8// Science, 2004, 303, 1526-1529.
 19. Hoshino K., Takeuchi O., Kawai T. et al. Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product// J.Immunol., 1999, 162, 3749-3752.
 20. Kalayoglu M.V., Byrne G.L. A Chlamydia pneumoniae component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. Infect// Immun. 1998, 66, 11, 5067-5072.
 21. Li Liwu. Regulation of innate immunity signaling and its connection with human diseases. Current drug targets// Inflammation and allergy. 2004, 3, 81-86.
 22. Lund J.M., Alexopoulou L., Sato A. et al. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7// Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 5598-5603.
 23. Mathison J.C., Ulevitch R.J. The clearance, tissue distribution and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits// J.Immunol.1979, 123, 2133-2143.
 24. Mathison J., Ulevitch R. In vivo interaction of bacterial lipopolysaccharide (LPS) with rabbit platelets: modulation by C3 and density lipoproteins// J. Immuno-log., 1981, 126, 1575.
 25. Mayr M. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis// Circulation. 1999, 99 (12), 1560-1566.
 26. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity// Nat. Rev. Immunol. 2001, 1(2), 143-145.
 27. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene// Science, 1998, 282, 2085-2088.
 28. Qureshi S.T., Medzhitov R. Toll-like receptors and their role in experimental models of microbial infection// Genes and Immunity. 2003, 4, 87-94.
 29. Rakoff-Wahoum S., Paglino J., Esmali Varzanth F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis// Cell, 2004, 118 (2), 229-241.
 30. Satoh M., Shimoda Y., Akatsu T. et al. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction// Eur.Soc.Cardi. 2006, 8, 810-815.
 31. Takeuchi J., Hoshino K., Kawai T. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components// Immunity, 1999, 11, 443-451.
 32. Takeuchi J., Kawai T., Muhlradi P.F. et al. Discrimination of bacterial lipopolypeptides by Toll-like receptor 6// Int.Immunol., 2001, 13, 933-940.
 33. Takeuchi O., Sato S., Horiuchi T. et al. Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins// J.Immunol., 2002, 169, 10-14.
 34. Tsan Min-fu, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors// J. Leuk. Biol. 2004, 76, 514-519.
 35. Ulevitch R.J., Therapeutics targeting and innate immune system// Nature Rev. Immunol. 2002, 4, 512-520.
 36. Xu Q., Dietrich H. Steiner H.J. et al. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein// Arterioscler. Thromb. 1992, 12, 789-799.
 37. Xu Q., Willet J., Marosi M. et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with atherosclerosis// Lancet, 1993, 341, 8840, 255-259.
 38. Wallin R.P., Lundquist A., More S.H. et al. Heat-shock proteins as activators of innate immune system. Trends Immunol. 2002, 23, 130-135.
 39. Wiederman C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S. et al. Endotoxemia and atherosclerosis// J.Endotoxin Research. 2000, 6, 2, 86.
 40. Zhu X., Bagchi A., Zhao H. et al. Toll-like receptor 2 activation by bacterial peptidoglycan-associated lipoprotein activates cardiomyocyte inflammation and contractile dysfunction// Crit.Care Med. 2007, 35 (3), 886-892.

Abstract

The evidence on the role of Toll-like receptors (TLR) and their ligands in atherosclerosis development has been summarised. Bacterial lipopolysaccharides (LPS) could interact with TLR4 and induce macrophage transformation into foam cells, triggering atherosclerotic lesion development in the vascular wall. TLR4 mutations are associated with reduced atherosclerosis risk. Other microbial ligands and heat shock proteins could also induce atherosclerosis. A universal theory of atherogenesis is proposed, considering atherosclerosis induction and progression as an adverse effect of the interaction between exogenous and endogenous ligands and TLR.

Key words: Toll-like receptors (TLR), lipopolysaccharides (LPS), TLR ligands, atherogenesis.

Поступила 07/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (499)-193-61-18

[Лиходед В.Г. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, вед. науч. сотр. лаборатории генетики вирулентности бактерий, Бондаренко В.М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории генетики вирулентности бактерий, Гинзбург А.Л. — д.б.н., профессор, директор НИИЭМ им. Гамалеи, академик РАМН].

Уважаемые коллеги! Мы продолжаем публиковать на страницах нашего журнала материалы по теории атеросклероза. Приглашаем вас принять участие в дискуссии по этой проблеме.

Редколлегия РКЖ

ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ: МЕСТО ЛЕРКАНИДИПИНА

Мишель Бурнер, Менно Пруйджим, Грегори Вюрцнер

Центральная больница при университете Водуа, отделение нефрологии и гипертонии, Лозанна, Швейцария

Резюме

Во всех современных клинических рекомендациях дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) относятся к антигипертензивным препаратам первого выбора при лечении эссенциальной гипертензии. В целом ряде недавно завершившихся клинических испытаний была продемонстрирована эффективность данных препаратов в отношении не только снижения уровня артериального давления, но и сокращения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с гипертензией и высоким, либо нормальным, уровнем сердечно-сосудистого риска. В таких клинических испытаниях, как ALLHAT, VALUE и ASCOT, терапия, основанная на приеме амлодипина, была не менее эффективна, а в ряде случаев даже несколько более эффективна в отношении снижения артериального давления и предупреждения поражения органов-мишеней, чем гипотензивная терапия, основанная на применении диуретиков, бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Одним из основных побочных клинических эффектов АК первого и второго поколения, включая амлодипин, является развитие периферических отеков. Частота развития отеков голеней может быть существенно уменьшена при сочетании АК и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Данная стратегия привела к созданию нескольких фиксированных комбинаций амлодипина и антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Альтернативным методом снижения частоты периферических отеков является применение АК третьего поколения — таких, как лерканидипин. В ряде исследований была продемонстрирована сопоставимая антигипертензивная эффективность лерканидипина и амлодипина при существенно меньшей частоте развития периферических отеков на фоне приема лерканидипина. В ряде стран лерканидипин доступен в виде фиксированной комбинации с ингибитором АПФ, что усиливает эффективность и улучшает переносимость препарата.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, терапия, дигидропиридиновые антагонисты кальция, фиксированные комбинации.

Среди препаратов, рассматриваемых в настоящее время в качестве первой линии при лечении эссенциальной гипертензии, антагонисты кальция (АК) продолжают играть важную роль, благодаря широко признанной антигипертензивной эффективности, способности предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и снижать сердечно-сосудистую смертность.

Так, в последние годы целый ряд крупных клинических испытаний, таких как ALLHAT, VALUE, ASCOT и ACCOMPLISH, подтвердил клинический потенциал терапии, основанной на АК, в лечении пациентов с гипертензией и нормальным, либо высоким, уровнем сердечно-сосудистого риска [1-4].

Класс АК характеризуется подавлением поступления кальция в клетку через потенциал-зависимые кальциевые каналы L- и T-типа. В то же время отдельные АК значительно отличаются друг от друга по местам связывания и химической структуре. Данные различия отчасти объясняют клинические особенности дигидропиридинов (ДГП), верапамила и дилтиазема в отношении отрицательного дромотропного, отрицательного инотропного и селективно-сосудистого эффектов [5].

При гипертензии дигидропиридины являются наиболее часто назначаемыми АК. С фармакологической точки зрения, они могут быть разделены

на три группы. Препараты первого поколения представлены короткодействующими ДГП, такими как нифедипин, фелодипин, никардипин и исрадипин. Эти АК характеризуются короткой продолжительностью действия и выраженной периферической вазодилатацией, в результате которой развиваются гиперемия кожных покровов, рефлекторная тахикардия и периферические отеки. Кроме того, прием этих АК ассоциируется с быстрым и значительным снижением артериального давления, что порой приводит к острому сердечно-сосудистым осложнениям, включая инфаркт миокарда. Второе поколение ДГП создавалось с целью уменьшить острые вазодилататорные эффекты и увеличить время блокады кальциевых каналов. Это было достигнуто путем разработки форм замедленного высвобождения для тех же самых активных веществ (нифедипин ГИТС, фелодипин SR и т. д.), а также за счет создания длительно действующих АК, таких как амлодипин. Для данных препаратов побочные эффекты, связанные с острой вазодилатацией, отмечались крайне редко, а срок антигипертензивного действия превышал 24 ч. Основным побочным эффектом АК второго поколения было развитие периферических отеков, как следствие продолжительной периферической вазодилатации.

Целью создания ДГП третьего поколения было сохранение антигипертензивного профиля длительно

Таблица 1

Сосудистая селективность лерканидипина: сравнение с другими антагонистами кальция

Препарат	IC ₅₀ – сосуды (нМ)	IC ₅₀ – сердце (нМ)	Коэффициент селективности
Лерканидипин	0.13	12,000	1.1 x 10 ⁻⁵
S-лерканидипин	0.017	1,700	1 x 10 ⁻⁵
R-лерканидипин	1.2	4,800	2.5 x 10 ⁻⁴
Нитрендипин	0.85	18	4.7 x 10 ⁻²
Фелодипин	0.23	14	1.6 x 10 ⁻²

Примечание: IC₅₀ – концентрация препарата, на 50% подавляющая эффект 80 mM KCl (в эксперименте на кроликах).

действующих АК при одновременном снижении частоты развития периферических отеков. Это было достигнуто за счет создания новых, высоколипофильных препаратов с выраженной аффинностью к клеточным мембранам (ладидипин, манидипин, лерканидипин). Данные препараты характеризуются более продолжительным действием и лучшей переносимостью по сравнению с амлодипином.

2. Фармакологические характеристики лерканидипина

Лерканидипин является представителем 1,4-дигидропиридиновых АК, блокирующим поступление кальция в клетку за счет конкурентного антагонизма

Таблица 2

Основные фармакодинамические характеристики лерканидипина

Механизм действия

Селективная блокада потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа
Снижение артериального давления за счет периферической вазодилатации
Высокая сосудистая селективность
Отсутствие клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений и параметры ЭКГ
Благоприятное действие в отношении гипертрофии левого желудочка

Антиатерогенные эффекты

Дозозависимое ингибирование пролиферации и миграции гладких миоцитов артерий *in vitro*
Антиоксидантное действие у больных с гипертензией и сахарным диабетом 2 типа либо без диабета
Регрессия атеросклеротических бляшек у кроликов с гиперхолестеринемией

Почечные эффекты

Дилатация афферентных и эфферентных артериол у крыс со спонтанной гипертензией
Подавление гипертрофии почечных клубочков у крыс со спонтанной гипертензией
Снижение альбуминурии у больных сахарным диабетом

Метаболические эффекты

Отсутствие влияния на липидный профиль и гликемию

Дополнительные эффекты

Снижение частоты инсульта у крыс со спонтанной гипертензией
Снижение частоты развития периферических отеков

с кальциевыми каналами L-типа и приводящим к расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации [6]. Лерканидипин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации через 1-3 ч, и выводится с мочой. Он высоко аффинен к протеинам плазмы (>98%) и имеет объем распределения 2–2,5 л/кг [7]. Лерканидипин высоко липофилен, поэтому он лучше проникает через гидрофобные клеточные мембраны, по сравнению с другими ДГП, попадая даже в гладкие миоциты, окруженные холестериновыми бляшками [6]. Этим можно объяснить высокую эффективность лерканидипина в различных группах пациентов, включая больных с высоким сердечно-сосудистым риском и распространенным атеросклерозом. Как показано в табл. 1, лерканидипин высоко селективен по отношению к сосудам, в отличие от АК первого поколения: S-энантиомер лерканидипина обладает большей аффинностью к кальциевым каналам L-типа, чем R-энантиомер.

В отличие от АК первого поколения, лерканидипин не вызывает рефлекторной тахикардии и не приводит к симпатической активации. Доза препарата может быть уменьшена при тяжелой почечной недостаточности (рассчитанная СКФ <30 мл/мин). Другой особенностью лерканидипина является выраженная продолжительность действия, приводящая к контролю артериального давления на протяжении 24 ч после однократного приема, несмотря на короткий период полужизни препарата в плазме (8–10 ч; эффект первого прохождения через печень). Это противоречие объясняется липофильностью лерканидипина, который быстро аккумулируется в гидрофобном слое клеточных мембран. Лерканидипин вызывает медленную, продолжительную релаксацию гладкой мускулатуры, приводя к периферической и коронарной вазодилатации и длительному снижению артериального давления без сопутствующей рефлекторной тахикардии [8]. Поскольку лерканидипин метаболизируется цитохромом CYP3A4, его плазменная концентрация зависит от действия индукторов или ингибиторов 3A4, таких как циметидин, кетоконазол и грейпфрутовый сок. Ряд фармакодинамических свойств лерканидипина был изучен *in vitro* и в экспериментах на животных; эти свойства представлены в табл.2.

Таблица 3

Крупные клинические исследования переносимости и эффективности лерканидипина в условиях повседневной клинической практики

Исследование (год)	n	Тип исследования	Препарат	Продолжительность	Частота развития периферических отеков, (%)
ELLE (пожилые; 2003) [9]	324	Рандомизированное	Лерканидипин 10-20 мг Лацидипин 2-4 мг Нифедипин ГИТС 30-60 мг	24 недели	2.8 7.5 10.1
LEAD (взрослые; 2003) [10]	250	Рандомизированное	Лерканидипин 10-20 мг Фелодипин 10-20 мг Нифедипин ГИТС 30-60 мг	8 недель	5.5 13 6.6
LAURA, 2006 [15]	3,175	Открытое, не сравнительное	Лерканидипин 10-20 мг/сут	6 месяцев	5.1
TOLERANCE, 2008 [14]	650	Обсервационное	Лерканидипин 20 мг vs. амлодипин 10 мг либо нифедипин ГИТС 60 мг	2 месяца	39.7 57.3
Burnier, 2007 [13]	2,199	Обсервационное, не интервенционное	Лерканидипин 10/20 мг; монотерапия, дополнительная либо заместительная терапия	2 месяца	0.6-3
ELYPSE, 2002 [12]	9,059	Обсервационное	Лерканидипин 10 мг	3 месяца	1.2
COHORT, 2002 [11]	828	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое	Лерканидипин 10-20 мг vs. амлодипин 5-10 мг vs. лацидипин 2-4 мг	12 месяцев	9 19 4

3. Антигипертензивная эффективность лерканидипина при гипертензии

В ряде исследований была изучена эффективность монотерапии лерканидипином при лечении гипертензии [9-15]. Лерканидипин применялся в дозах от 5 до 40 мг/сут. Прием лерканидипина сопровождался выраженным дозозависимым снижением как систолического так и диастолического давления — на 19-26 и 13-15 мм рт. ст. соответственно. В других исследованиях лерканидипин не уступал по своей гипотензивной активности таким препаратам, как атенолол, гидрохлортиазид, каптоприл, телмисартан и амлодипин. Как показано в табл. 3, особое внимание было уделено сравнению лерканидипина с другими АК, включая эталонный АК длительного действия — амлодипин. Во всех сравнительных исследованиях лерканидипин не уступал амлодипину в отношении снижения артериального давления, однако обладал лучшей переносимостью (см. ниже). Тем не менее, в настоящее время проблематично судить о том, способен ли лерканидипин так же эффективно, как и амлодипин, предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с гипертензией, поскольку вплоть до настоящего времени не было изучено влияние лерканидипина, как АК третьего поколения, на заболеваемость и смертность. Подробный обзор клинических испытаний с применением лерканидипина был недавно опубликован Borghi et al [16]. Высокая эффективность лерканидипина была продемонстрирована у пожилых больных и пациентов с диабетом [9,17]. Препарат был также эффективен при ишемии миокарда [18,19]. Антиишемическое действие лерканидипина изучалось у 23 больных со стабильной стенокардией, амбулаторно выполнявших велоэргометрическую

нагрузочную пробу с одновременной радионуклидной оценкой функции левого желудочка до и после приема препарата в дозе 10-20 мг. Лерканидипин дозозависимо увеличивал время до развития депрессии сегмента ST и улучшал общую переносимость физической нагрузки без изменения частоты сердечных сокращений, по сравнению с исходным уровнем [19].

4. Лерканидипин: лучший профиль переносимости

Основное преимущество лерканидипина заключается в том, что он реже вызывает периферические отеки по сравнению с другими ДГП. Это свойство препарата было изучено в ряде исследований, представленных в табл.3. Средняя частота развития периферических отеков составляла 0.6-9% (на фоне приема лерканидипина 10 мг/сут), что было существенно ниже, чем данный показатель (на фоне приема амлодипина) в исследовании ASCOT (23%) [3].

По данным обсервационных исследований, перевод пациентов с ДГП первого поколения на лерканидипин сопровождался уменьшением вероятности развития периферических отеков на ~50% [20]. В других обсервационных исследованиях этот положительный эффект был еще более выражен. Так, в обсервационном проспективном исследовании IV фазы изучалась эффективность и переносимость лерканидипина у швейцарских пациентов частной медицинской практики [13]. Лерканидипин назначался как в виде монотерапии (n=683), и как дополнительный препарат (n=844), либо как замена другого препарата (n=672) пациентам с гипертензией (средний возраст — 58-69 лет; 10-22% больных диабетом). При недостаточном контроле артериального давления через 4 недели дозы постепенно

Таблица 4

Эффективность лерканидипина в составе комбинированной терапии

Исследование	n	Клиническая группа больных с гипертензией	Тип исследования	Лечение	Продолжительность	Средние различия уровня артериального давления (мм рт. ст.)	Комментарии
Agrawal, 2006 [32]	174	Диабет I либо II типа (возраст 18-80 лет)	Рандомизированное двойное слепое	Эналаприл 20 мг + дополнительно лерканидипин vs. эналаприл 20 мг + дополнительно гидрохлортиазид	20 недель	-9.3 vs. -7.4	
Cleophas, 2001 [30]	34	Диабет 2 типа	Открытое	Ингибитор АПФ + лерканидипин vs. ингибитор АПФ + метопролол Последовательные курсы терапии	6 месяцев	-6 ± 10	Снижение артериального давления до уровня, требующего отмены бета-блокатора
Grandi, 2008 [31]	24	Ранее нелеченная гипертензия	Рандомизированное пилотное	Рамиприл + кандесартан vs. рамиприл + лерканидипин	6 месяцев	-13.3 vs. -12.3	Менее выраженное ремоделирование левого желудочка в группе лерканидипина
Puig, 2007 [34]	75	Пожилой возраст (60-85 лет)	Рандомизированное двойное слепое	Лерканидипин 10 мг vs. эналаприл 20 мг vs. комбинация этих препаратов vs. плацебо (перекрестный дизайн)	4 недели (каждый курс терапии)	-5.0 vs. -5.9 vs. -16.9, по сравнению с плацебо	

увеличивались до 20 мг. Среди 182 больных, у которых прием лерканидипина был начат вследствие развития периферических отеков на фоне терапии другим АК, лишь у 10 отеки сохранились. Более того, приверженность к терапии была очень высокой, на уровне 98-99%, и у 63% больных были достигнуты целевые цифры артериального давления ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) [13]. В более крупном исследовании, включившем 9059 испанских пациентов (исследование ELYPSE) были получены сходные результаты: средняя частота побочных эффектов не превышала 6.5%: головная боль – 2.9%, гиперемия кожных покровов – 1.1%, перебои в работе сердца – 0.6%, отеки голеней – лишь 1.2% [12].

Максимальная частота развития периферических отеков (39.7%) была отмечена в исследовании TOLERANCE [14]. Это наблюдательное исследование включало 650 больных с гипертензией, принимавших лерканидипин либо другой ДГП (амлодипин или нифедипин ГИТС), с постепенным титрованием от низких доз (10, 5 и 30 мг, соответственно) до высоких (20, 10 и 60 мг, соответственно).

Высокая частота периферических отеков в данном исследовании может объясняться двумя причинами. Во-первых, частота развития отеков регистрировалась

на основании жалоб пациентов и, следовательно, могла быть завышена. Во-вторых, применяемая доза лерканидипина была выше, чем в других исследованиях. Следует отметить, что развитие периферических отеков не приводило к прекращению терапии, что подтверждают высокие показатели приверженности лечению (93.9% и 93.7% в группах лерканидипина и амлодипина/нифедипина, соответственно). Поскольку все упомянутые исследования были наблюдательными, нерандомизированными, нельзя полностью исключить возможность систематической ошибки, связанной с отбором. Следовательно, полученные результаты необходимо интерпретировать с осторожностью. Тем не менее, единственное проспективное, двойное слепое, рандомизированное исследование, выполненное на пожилых пациентах (60 лет и старше) с гипертензией I-II ст., также продемонстрировало значительно более высокую частоту развития периферических отеков в группе амлодипина, по сравнению с группами лерканидипина и лацидипина (исследование COHORT) [11]. В двух других исследованиях, использовавших метод объективной оценки (так называемая методика “вытеснения жидкости”), было показано, что у лиц обоего пола лерканидипин вызывает

отеки голеней достоверно реже, чем нифедипин ГИТС в дозе 30 мг и амлодипин в дозе 10 мг [21,22].

Причина более низкой частоты развития отеков голеней на фоне приема лерканидипина остается неясной. Считается, что ДГП повышают интракапиллярное гидростатическое давление вследствие дилатации артериол и что рефлекторная симпатическая активация затрудняет адекватную дилатацию венул. Как указывалось выше, лерканидипин вызывает симпатическую активацию в меньшей степени, что может объяснять низкую частоту периферических отеков [23]. В простом слепом перекрестном исследовании 22 мужчин с гипертензией было продемонстрировано преимущество лерканидипина (20 мг) перед амлодипином (10 мг) в отношении развития периферических отеков с помощью объективной методики “вытеснения жидкости”. Тем не менее, для этих препаратов не было отмечено различий во влиянии на механизмы постуральной вазоконстрикции [24].

Вследствие замедленного начала действия, лерканидипин реже вызывает рефлекторную тахикардию, а также гиперемию кожных покровов и острую гипотензию. Это было продемонстрировано в анализе 14 плацебо-контролируемых, двойных слепых клинических испытаний, в которые вошли 1850 больных: частота развития тахикардии, перебоев в работе сердца и гиперемии кожных покровов составила, соответственно, 2.1%, 1.7% и 2.0% [25].

5. Следующий шаг: фиксированная комбинация лерканидипина и эналаприла

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов находят все большее признание в терапии гипертензии. Основной целью применения фиксированных комбинаций является повышение эффективности и переносимости лечения [26]. Для большинства комбинаций была показана более высокая эффективность в отношении снижения артериального давления, по сравнению с монотерапией.

В недавно опубликованном обзоре Quan et al [27] была обобщена клиническая доказательная база для комбинации антагониста ангиотензиновых рецепторов и гидрохлортиазида, а также для сочетания АК и ингибитора АПФ. Обе комбинации продемонстрировали высокую эффективность, особенно в отдельных клинических группах пациентов. Необходимо отметить, что некоторые комбинации более эффективны, чем другие, как показали Stergiou et al [28]. Так, комбинация препаратов, действующих на одни и те же патогенетические механизмы, может быть менее эффективна, чем сочетание препаратов с разными механизмами действия. В недавно завершеном исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) более 75% пациентов, полу-

чавших фиксированную комбинацию препаратов, достигли целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) через 6 месяцев, независимо от типа комбинированной терапии (АК/ингибитор АПФ либо ингибитор АПФ/диуретик) [4].

Высокая эффективность фиксированных комбинаций особенно важна при лечении больных с высоким сердечно-сосудистым риском — например, пациентов с тяжелой гипертензией. У таких больных быстрое снижение уровня артериального давления особенно актуально, согласно результатам исследования VALUE. Данное исследование продемонстрировало лучший контроль артериального давления и, как следствие, достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений в группе амлодипина, по сравнению с группой валсартана, уже в первые 6 месяцев лечения [2]. Предполагается, что комбинированная терапия снижает артериальное давление независимо от пола и этнической принадлежности больных. Фиксированные комбинации также обладают лучшим профилем переносимости, по сравнению с монотерапией, поскольку побочные эффекты одного препарата могут нейтрализоваться под действием другого компонента. Например, при сочетании АК с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы отмечается снижение частоты развития периферических отеков [29]. Наконец, назначение фиксированной комбинации препаратов повышает приверженность к терапии [26].

Результаты недавно завершившегося исследования ACCOMPLISH продемонстрировали явное преимущество комбинации АК и ингибитора АПФ перед сочетанием ингибитора АПФ и диуретика в коррекции высокого сердечно-сосудистого риска, преимущественно у пациентов с ожирением и гипертензией [4]. Эти результаты свидетельствуют в пользу более широкого применения препаратов, сочетающих в себе АК и блокатор ренин-ангиотензиновой системы. Данный подход также поддерживают данные о том, что для адекватного контроля артериального давления большинству пациентов требуется назначение не менее двух препаратов.

В ряде рандомизированных испытаний изучалась комбинация лерканидипина и ингибитора АПФ, назначаемая один раз в сутки больным с мягкой и умеренной гипертензией и неадекватным контролем артериального давления на фоне монотерапии ингибитором АПФ, либо лерканидипином (табл. 4). У таких больных целевой уровень артериального давления чаще достигался при приеме фиксированной комбинации препаратов. Фиксированные комбинации лерканидипина 10 мг и эналаприла 10, либо 20 мг, разрешены к применению при артериальной гипертензии в ряде европейских стран. В 12-недельном рандомизиро-

ванном, двойном слепом клиническом испытании данная комбинация показала хорошую антигипертензивную эффективность и переносимость; периферические отеки развивались менее чем у 1.5% больных [32]. Тем не менее, вследствие включения в комбинацию эналаприла, кашель отмечался у ~4-5% пациентов. Применение данной фиксированной комбинации может быть показано, в первую очередь, больным с трудно контролируемым давлением и пациентам с патологией почек, поскольку ингибитор АПФ обладает нефропротективным действием [35]. С учетом эффективности АК и ингибиторов АПФ у больных с коронарной болезнью сердца, данная фиксированная комбинация может быть показана таким пациентам. В то же время, клинические преимущества этой комбинации при коронарной болезни сердца еще предстоит подтвердить в клинических испытаниях.

6. Заключение

АК относятся к одному из ведущих классов антигипертензивных препаратов. Создание антагонистов кальция третьего поколения, характеризующихся стойким, выраженным антигипертензивным эффектом и хорошей переносимостью, следует рассматривать как важный этап в эволюции данного класса. Клиническое значение новых антагонистов кальция по ряду аспектов можно сравнить с таковым для антагонистов ангиотензиновых рецепторов; последние обладают лучшей переносимостью и сопоставимой эффективностью при сравнении с ингибиторами АПФ.

Литература

1. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
2. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding bendroflumethiazide, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895–906.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Eng J Med* 2008;359:2417–28.
5. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Eng J Med* 1999;341:1447–57.
6. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action and high cholesterol tolerance its pharmacokinetic properties. *Blood Press Suppl* 1998;2:10–17.
7. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63:2449–72.
8. Sironi G, Montagna E, Greto L, et al. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneimittelforschung* 1996;46:256–61.

Лерканидипин относится к антагонистам кальция третьего поколения. Он обладает доказанной антигипертензивной эффективностью как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Основным его преимуществом перед ДГП первого и второго поколения является более низкая частота побочных эффектов, в частности, периферических отеков. Частота развития периферических отеков минимальна при сочетании лерканидипина с эналаприлом. С учетом результатов недавно завершившегося исследования ACCOMPLISH, лерканидипин — в виде монотерапии или в комбинации с эналаприлом — является перспективной альтернативой при лечении больных с гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском.

7. Мнение экспертов

С учетом важной роли дигидропиридиновых АК в лечении гипертензии, лерканидипин является многообещающим препаратом: он контролирует артериальное давление так же эффективно, как и амлодипин, но обладает лучшим профилем переносимости. Лерканидипин может применяться как альтернатива у пациентов с хорошим контролем давления, но развитием периферических отеков на фоне приема других АК.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и получения какого-либо материального вознаграждения в процессе подготовки данной статьи.

9. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;37:203–12.
10. Romito R, Pansini MI, Perticone F, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study. *J Clin Hypertens* 2003;5:249–53.
11. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al.; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932–40.
12. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002;11:95–100.
13. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(14):2215–23.
14. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. Tolerability of high doses of lercanidipine versus high doses of other dihydropyridines in daily clinical practice: the TOLERANCE study. *Cardiovasc Ther* 2008;26:2–9.
15. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. LAURA Investigators. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1364–70.
16. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(3):173–82.

17. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259—66.
18. Sasaki T, Maruyama H, Kase Y, et al. Antianginal effects of lercanidipine on the vasopressin or metacholine induced anginal models in rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28(5):811—6.
19. Acanfora D, Gheorghade M, Trojano L, et al. A randomized, double-blind comparison of lercanidipine 10 and 20mg in patients with stable effort angina: clinical evaluation of cardiac function by ambulatory ventricular scintigraphic monitoring. *Am J Ther* 2004;11(6):423—32.
20. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E. Study group of the regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press* 2003;(Suppl 1): 14—21.
21. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003;21:1003—10.
22. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A, et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2000;61:850—62.
23. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:1357—69.
24. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21(10):1969—73.
25. Hollenberg NK. Observations on the safety of lercanidipine: adverse events from placebo-controlled trials. *Am J Hypertens* 2002;15:58A-9A.
26. Burnier M, Brown RE, Ong SH, et al. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract* 2009;63(5):790—8.
27. Quan A, Chavanu K, Merkel J. A review of the efficacy of fixed-dose combinations of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide and amlodipine belatrel/benazepril in factorial design studies. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:103—13.
28. Stergiou G, Makris T, Papavasiliou M, et al. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocking monotherapy. *Hypertens* 2005;23:883—9.
29. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21:220—4.
30. Cleophas TJ, van Ouwekerck BM, van der Meulen J, et al. Diabetics with hypertension not controlled with ACE-inhibitors: alternate therapies. *Angiology* 200 1;52(7):469—75.
31. Grandi AM, Solbiati F, Laurita E, et al. Effects of dual blockade of renin-angiotensin system on concentric left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a randomized, controlled pilot study. *Am J Hypertens* 2008;21(2):231—7.
32. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006;24(1): 185—92.
33. Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007;67(1):95—106.
34. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007;21(12):917—24.
35. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;1:73—80.

Abstract

In all actual clinical guidelines, dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) belong to the recommended first line antihypertensive drugs to treat essential hypertension. Several recent large clinical trials have confirmed their efficacy not only in lowering blood pressure but also in reducing cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a normal or high cardiovascular risk profile.

In clinical trials such as ALLHAT, VALUE or ASCOT, an amlodipine-based therapy was at least as effective, when not slightly superior, in lowering blood pressure and sometimes more effective in preventing target organ damages than blood pressure lowering strategies based on the use of diuretics, beta-blockers and blockers of the renin-angiotensin system. One of the main clinical side effects of the first and second generation CCBs including amlodipine is the development of peripheral edema. The incidence of leg edema can be markedly reduced by combining the CCB with a blocker of the renin-angiotensin system. This strategy has now led to the development of several fixed-dose combinations of amlodipine and angiotensin II receptor antagonists. Another alternative to lower the incidence of edema is to use CCBs of the third generation such as lercanidipine. Indeed, although no major clinical trials have been conducted with this compound, clinical studies have shown that lercanidipine and amlodipine have a comparable antihypertensive efficacy but with significantly less peripheral edema in patients receiving lercanidipine.

In some countries, lercanidipine is now available in a single-pill association with an ACE inhibitor thereby further improving its efficacy and tolerability profile.

Keywords: Essential arterial hypertension, therapy, dihydropyridine calcium channel blockers, hypertension, single-pill fixed-dose combinations

Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2009) 5(8):981-987

Поступила 25/02-2010

РОЛЬ СТАТИНОВ (НА ПРИМЕРЕ СИМВАСТАТИНА) В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гуревич М.А.

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

От сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно в России умирает более миллиона человек (700 случаев на 100 тыс. населения), что превышает аналогичные показатели стран Западной Европы и Северной Америки. Среди сердечно-сосудистых заболеваний основное место занимают коронарная болезнь сердца (51%) и инфаркт мозга (27%), которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий. Современная стратегия первичной и вторичной профилактики ИБС основана на коррекции факторов риска: гиперлипидемии и дислипидемии, как ведущих предикторов неблагоприятных исходов болезни.

Цель применения статинов — это снижение смертности и улучшение прогноза у пациентов с ИБС или другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена.

Основной задачей гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛПНП. Для достижения этой задачи наиболее эффективными препаратами являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины, которые не только снижают уровень общего ХС и ХС ЛПНП, но и повышают уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и обладают выраженным антиатеросклеротическим действием.

ГМГ-КоА-редуктаза — это фермент, катализирующий синтез эндогенного холестерина в печени и дистальных отделах тонкой кишки. Снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что повышает экспрессию рецепторов к ЛПНП в печени, которые удаляют ЛПНП и его предшественники из циркулирующей крови и повышается содержание ЛПВП.

Статины обладают рядом ценных плеiotропных эффектов: противовоспалительное действие, улучшение функции эндотелия, антиагрегантный эффект, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимуляция фибринолиза и антиоксидантный эффект. Данные эффекты не зависят от гиполипидемической активности статинов. Статины снижают содержание в плазме С-реактивного белка в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Они подавляют синтез важных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8.

Улучшение местного сосудистого гомеостаза происходит на уровне выработки оксида азота (НО-зависимая вазодилатация). Антиоксидантный эффект статинов ассоциируют с синтезом свободных кислородных радикалов, что приводит к снижению образования окисленных ЛПНП, а, следовательно, замедляет аккумуляцию холестерина в макрофагах, тормозит образование пенистых клеток, снижает их цитотоксичность, уменьшает уровень активности воспалительных процессов, что тормозит атерогенез.

Статины хорошо переносятся: среди побочных эффектов могут отмечаться боли в животе, метеоризм, запоры. Повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы, на фоне терапии статинами встречается у 3 больных из 1000. Если уровень хотя бы одного из ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние пределы нормы, прием статинов следует прекратить. В случаях умеренного повышения ферментов достаточно снизить дозу препарата. Печеночная недостаточность на фоне терапии статинами отмечается у 1 пациента из 1 млн. Эксперты NLA считают, что нет необходимости мониторировать уровень печеночных трансаминаз у больных, получающих статины. Довольно редко (0,1-0,5%) при приеме статинов наблюдаются миопатия и миалгия, которые проявляются болью и слабостью в мышцах и повышением уровня креатинкиназы (КК) более чем в 5 раз. Крайне опасным осложнением терапии статинами следует считать рабдомиолиз (распад мышечной ткани). Осложнение сопровождается повышением уровня КК более чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При появлении рабдомиолиза прием статинов необходимо срочно прекратить. Для лечения осложнения применяют экстракорпоральные методы очистки крови — плазмаферез и гемодиализ. Данное осложнение чаще наблюдается при сочетании статинов с фибратами, цитостатиками, антибиотиками — макролидами.

20-летний опыт, в том числе собственный, применения статинов показал, что преобладающим большинством пациентов эти препараты хорошо переносятся. Так, в 2006 году был опубликован отчет NLA (National Lipid Association), в котором рассматривался

вопрос безопасности применения статинов. Данный отчет еще раз подтвердил, что все статины, имеющиеся на фармацевтическом рынке, обладают сходным профилем безопасности с хорошей переносимостью и низкой вероятностью побочных эффектов.

Одним из первых крупных исследований, направленных на изучение вопроса об увеличении продолжительности жизни кардиологических больных на фоне приема статинов, стало двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в котором была изучена частота осложнений и смертность у больных ИБС. В исследование было включено 4444 пациента со стабильной стенокардией, перенесенными инфарктом миокарда, уровнем холестерина 5,5–8,0 ммоль/л, которых рандомизировали на группы, получающие симвастатин или плацебо. Все больные получали липид-снижающую диету. Через 5,4 лет оказалось, что, в отличие от пациентов группы контроля, на фоне приема симвастатина уровень общего холестерина снизился на 25%, ЛПНП — на 35%, а уровень ЛПВП повысился на 8%. Выживаемость пациентов в группе симвастатина оказалась достоверно большей и составила 91,3%, причем особенно высоким данный показатель был в подгруппе больных старше 65 лет. Снижение общей смертности в группе симвастатина составило 42%, риска осложнений ИБС — 34%.

Большой интерес представляют данные исследования 4S о влиянии симвастатина на больных с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа ($n=202$). Положительный эффект лечения симвастатином у этой группы больных был даже более выраженным, чем у больных с ишемической болезнью сердца без диабета: общая смертность снизилась на 43%, смертность от ишемической болезни сердца — на 36%, риск основных коронарных событий — на 55% ($p=0,002$), инсульта — на 54%.

Согласно данным многих мета-анализов, включавших в общей сложности около 20 тыс. пациентов, частота развития инсульта на фоне приема статинов уменьшается на 2–30%. Известно, что важная роль при повреждении нервной ткани в условиях гипоксии принадлежит провоспалительным цитокинам ФНО- α . Симвастатин, назначенный в течение 24 часов от начала развития симптоматики инсульта, достоверно снижает концентрацию ФНО- α .

Наиболее важным исследованием явилось крупнейшее плацебо-контролируемое исследование HPS (Heart Protection Study) ($n=20\,536$), куда включили

пациентов с ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (страдающих диабетом, перенесших инфаркт миокарда, инвазивные сердечно-сосудистые вмешательства, инсульт и др.). Уровень общего холестерина исходно должен был быть не ниже 3,5 ммоль/л. В результате было достигнуто достоверное снижение уровня липидов в крови. В течение периода наблюдения среднее различие между группами симвастатина и плацебо в уровне холестерина составило 1,2 ммоль/л, в уровне ЛПНП — 1 ммоль/л. Исследование подтвердило, что на фоне приема симвастатина снижается смертность от любых причин (12,9% в группе симвастатина против 14,7% в группе плацебо, $p=0,0003$), коронарной смерти (5,7% против 6,9%, $p=0,0005$), нефатального инфаркта миокарда (8,7% против 11,8%, $p<0,0001$). Также уменьшалась потребность в коронарной ($p<0,0001$) и некоронарной ($p=0,0006$) реваскуляризации. Многолетний прием симвастатина оказался безопасным. Так, риск развития миопатии составил 0,01%. Исследование HPS имело огромное значение для клинической практики. Основываясь на полученных результатах, было предложено использовать дозу симвастатина 40 мг, как стартовую для данного препарата с целью избежать необходимости в постепенном подборе дозы и обеспечении более быстрого и значимого снижения липидных фракций. Проведенный фармакоэкономический анализ результатов HPS продемонстрировал, что прием симвастатина ассоциируется с уменьшением расходов, связанных с госпитализацией по поводу любых сердечно-сосудистых осложнений, на 22%. Оказалось, что чем более высокий коронарный риск имелся у пациента изначально, тем более фармакоэкономически обоснованным было использование симвастатина.

Симвастатин остается одним из наиболее изученных препаратов, который активно используется в клинической практике с 1988 г. и имеет значительную доказательную базу в плане эффективности и хорошей переносимости. Симвастатин оценивался в крупнейших исследованиях в качестве гиполипидемического средства и большинство свойств статинов изучены именно на примере симвастатина, как эталонного представителя группы. Применение статинов стало более доступным с экономической точки зрения для широкого круга пациентов и в нашей стране — в связи с использованием на российском фармацевтическом рынке дженериков — аналогов оригинального симвастатина.

Поступила 11/09-2009

КАРДИОЛОГИ РОССИИ О «ДЕЛАХ СЕРДЕЧНЫХ»

С 24 по 26 февраля 2010г. в Конгресс-центре гостиницы «Космос» прошел Всероссийский научно-образовательный форум **«Профилактическая кардиология»**, на котором ведущие кардиологи страны обсуждали пути предупреждения появления и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Организаторами мероприятия выступили Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо».

«Необходимо снижать сверхсмертность»

Форум открылся выступлением Николая Фёдоровича Герасименко, Первого заместителя председателя комитета Государственной Думы по охране здоровья, академика РАМН, который в своем докладе привел печальную статистику смертности российского населения, где сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему играют главную роль, и рассказал о задачах, стоящих перед государством и врачами по сокращению «лишнего миллиона смертей», ассоциированных с нездоровым образом жизни. Николай Иванович подчеркнул важность законодательного ограничения курения в общественных местах, повышения ответственности за продажу алкоголя, необходимость повышения массовости спортивно-оздоровительных мероприятий и улучшения диагностики ССЗ.

Депрессия уступает только курению

Президент Форума, Президент ВНОК, академик РАМН Рафаэль Гегамович Оганов провел параллель между убылью населения в Европе и России, а также — рассказал об интересных данных исследования смертности в странах СНГ, которые свидетельствуют о том, что число смертей на прямую не зависит от экономической ситуации — «соло» в наши дни отведено образу жизни. «Модификация образа жизни и снижение уровня факторов риска может замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических

симптомов» — отметил академик. Кроме того, по результатам данных другого исследования, которое упомянул в своем выступлении Рафаэль Гегамович, в России значительное влияние на распространенность ССЗ оказывают психо-социальные факторы — в 46% у больных ССЗ были отмечены депрессивные расстройства различной степени тяжести, таким образом, депрессия по своему значению уступает только курению.

О том, что сегодня является основными факторами риска, приводящими к ССЗ и как их корректировать, какими современными возможностями предупреждения метаболического синдрома обладают кардиологи в наши дни, как проводить первичную и вторичную профилактику ССЗ у особых групп населения, как лечить стенокардию и хроническую сердечную недостаточность, обсуждалось в рамках пятидесяти докладов и симпозиумов, состоявшихся в течение трех дней работы форума.

На выставочной экспозиции, которая традиционно проходит в рамках форума, всем желающим измерялся уровень холестерина, на стендах экспонентов прошли кардиологические викторины и были представлены новейшие лечебные и профилактические кардио-препараты, профилактическое питание, широкий спектр современного диагностического и лечебного оборудования.

Свою продукцию вниманию посетителей представили более тридцати ведущих российских и зарубежных производителей медицинской продукции для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний из 12 стран мира: «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк» (США), «Фармстандарт» (Россия), «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ» (Германия), «Акрихин» (Россия), «Актавис» (Исландия), КРКА (Россия), «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ» (Россия), «ПИК-ФАРМА» (Россия), «Байер Шеринг Фарма» (Германия), «Никомед Дистрибьюшн Сентэ» (Россия), «Босналиек» (Босния и Герцеговина), «Данон Индустрия» (Россия), «Алтайвитамины» (Россия), «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия), «Синтез» (Россия), «Вёрваг Фарма ГмбХ и КО КГ» (Германия), «ДМС Передовые Технологии», «Кардиолита» (Литва) и другие компании.

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: programma@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 _____

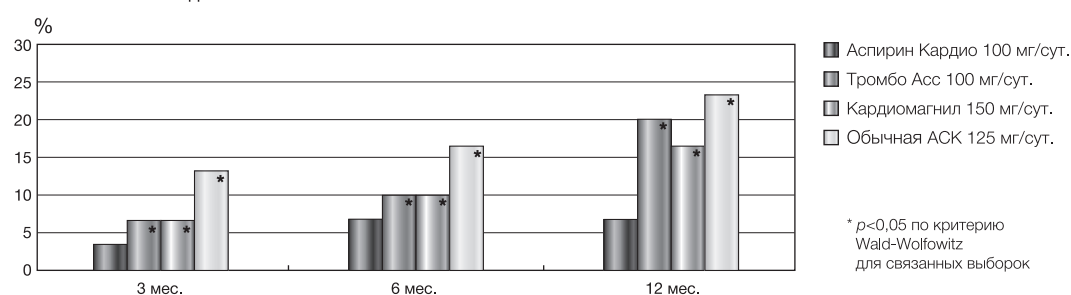
Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2010г на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

Аспирин Кардио® снижает риск симптомов диспепсии и развития НПВС-гастропатии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда¹

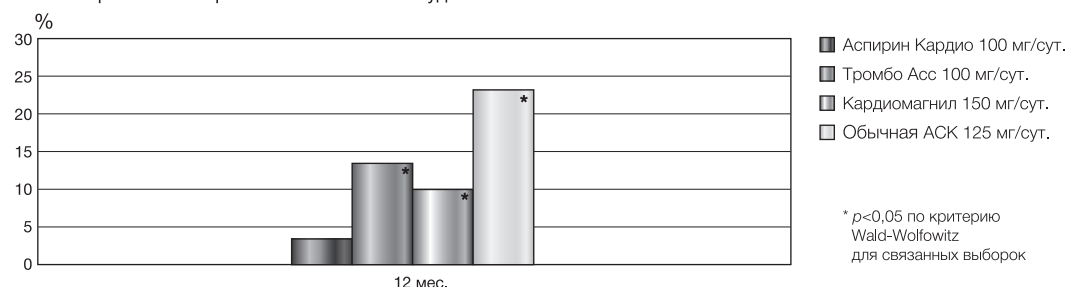
На фоне приема Аспирина Кардио® частота симптомов диспепсии значительно ниже

Частота симптомов диспепсии



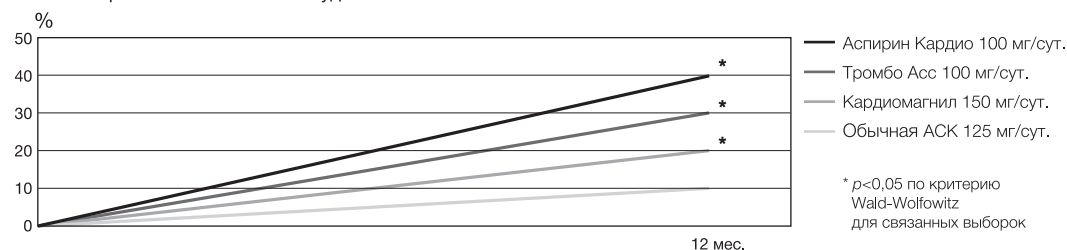
Аспирин Кардио® снижает риск развития эрозивного поражения слизистой оболочки желудка

Частота эрозивного поражения слизистой желудка



Аспирин Кардио® — наиболее безопасный выбор для пациентов с высоким риском НПВС-гастропатий

Частота поражения слизистой желудка



¹ Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю. и др., Антиагрегантная терапия больных ишемической болезнью сердца, Справочник поликлинического врача, №9, 2009.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma