



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

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (83)

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 — 2010 г.).

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

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

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

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

Зарубежная подписка: To enter subscription it is necessary to address to one of
the partners of JSC «MK-Periodica» in your country or to JSC «MK-Periodica»
directly: <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 4 Семакина С.В., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г.
Стойкое смещение сегмента ST у больных
инфарктом миокарда и ее значение
для прогнозирования краткосрочных
постгоспитальных исходов заболевания
- 12 Кровякова Т.В., Лебедев П.А.
Факторы коронарного атеросклероза
у больных со стабильной стенокардией
напряжения и метаболическим синдромом
- 16 Милютин О.В., Чичерина Е.Н.
Возрастные особенности состояния общих
сонных артерий у больных с изолированным
течением артериальной гипертензии
и хронической обструктивной болезни легких
и их сочетанием
- 19 Хабибулина М.М., Николаенко О.В., Гришина И.Ф.
Ремоделирование левых камер сердца
у женщин с артериальной гипертензией
в поздний фертильный период в зависимости
от уровня эстрадиола в сыворотке крови
- 26 Барт Б.Я., Макаров О.В., Рунихина Н.К.,
Волкова Е.В., Попова Л.В., Андросова Ю.М.,
Ткачева О.Н.
Гипертензивные состояния у беременных
(социальные и медицинские аспекты)
- 34 Ларина В.Н., Барт Б.Я., Балабанова Э.Л.
Анемический синдром у больных
с хронической сердечной недостаточностью
- 41 Люсов В.А., Молчанов С.Н., Гаева Д.Б.,
Лукашев А.М.
Аффективные расстройства у больных
с диастолической хронической сердечной
недостаточностью
- 46 Стреляева А.В., Шадыева Х.Н., Лазарева Н.Б.,
Самылина И.А., Вахрамеева И.В., Садыков В.М.,
Маматкулов Х.М., Яковлев А.О., Зувев С.С.
Токсическая кардиопатия и миокардиты
пециломикозной и иной этиологии у детей

ORIGINAL ARTICLES

- 4 Semakina S.V., Saygıtov R.T., Glezer M.G.
Persistent ST segment elevation/depression in
myocardial infarction patients and its value in
predicting short-term post-hospital outcomes
- 12 Krov'yakova T.V., Lebedev P.A.
Coronary atherosclerosis factors in patients with
stable effort angina and metabolic syndrome
- 16 Milyutina O.V., Chicherina E.N.
Age-related features of common carotid arteries
in patients with arterial hypertension, chronic
obstructive pulmonary disease, and their
combination
- 19 Khabibulina M.M., Nikolaenko O.V., Grishina I.F.
Serum estradiol levels and left heart remodelling
among hypertensive women in late fertile period
- 26 Bart B.Ya., Makarov O.V., Runikhina N.K.,
Volkova E.V., Popova L.V., Androsova Yu.M.,
Tkacheva O.N.
Hypertension in pregnancy: social and medical
aspects
- 34 Larina V.N., Bart B.Ya., Balabanova E.L.
Anemic syndrome in patients with chronic heart
failure
- 41 Lusov V.A., Molchanov S.N., Gaeva D.B.,
Lukashev A.M.
Affective disorders in patients with diastolic
chronic heart failure
- 46 Strelyayeva A.V., Shadyeva Kh.N., Lazareva N.B.,
Samylina I.A., Vakhrameeva I.V., Sadykov V.M.,
Mamatkulov Kh.M., Yakovlev A.O., Zuev S.S.
Paecilomycotic toxic cardiomyopathy and
myocarditis in children

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 53 Харьков Е.И., Давыдов Е.Л.
Особенности качества жизни и психологи-
ческие характеристики больных пожилого
возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой
системы и пути коррекции последних
- 58 Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С.
Сравнительная эффективность
антигипертензивных препаратов первой линии
в монотерапии у больных эссенциальной
гипертензией, распределенных по ренин-
альдостероновому профилю крови

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 53 Khar'kov E.I., Davydov E.L.
Quality of life, psychological characteristics, and
cardiovascular disease treatment in elderly patients
- 58 Akhadov Sh.V., Ruzbanova G.R., Molchanova G.S.
Renin-angiotensin profile and comparative
effectiveness of first-line medications in
monotherapy of essential arterial hypertension

- 64 *Медведев И.Н., Даниленко О.А.*
Эффективность коррекции активности
сосудистой стенки у больных артериальной
гипертензией при метаболическом синдроме,
перенесших окклюзию сосудов глаза,
комплексом препаратов

- 64 *Medvedev I.N., Danilenko O.A.*
Effectiveness of vascular wall activity correction
in patients with arterial hypertension, metabolic
syndrome, and oculo-vascular occlusion

КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOSURGERY

- 68 *Баяндин Н.Л., Вищипанов А.С., Ху Чан Фу*
Отдаленные результаты множественного
аутоартериального шунтирования

- 68 *Bayandin N.L., Vishchipanov A.S., Hu Chan Fu*
Long-term results of multiple auto-arterial bypass
surgery

ПРОБЛЕМЫ СКОРОЙ ПОМОЩИ

ACUTE MEDICAL CARE PROBLEMS

- 74 *Епифанов В.Г., Долгих В.Т.*
Сравнительное изучение эффективности
оказания неотложной помощи при приступах
фибрилляции предсердий больным
артериальной гипертензией и ишемической
болезнью сердца на догоспитальном этапе
- 78 *Зиганшин М.М., Катунин А.Н.*
Внедрение догоспитального тромболизиса
на станции скорой медпомощи г. Уфы

- 74 *Epifanov V.G., Dolgikh V.T.*
Pre-hospital treatment effectiveness in atrial
fibrillation paroxysms among patients with arterial
hypertension and coronary heart disease
- 78 *Ziganshin M.M., Katunin A.N.*
Pre-hospital thrombolysis implementation at the
Ufa City urgent medical help unit

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 80 *Трапезникова Б.В., Ильина Э.А., Ушаков В.Ф.*
Безопасность кардиоселективных
бета-адреноблокаторов для лечения
кардиоваскулярной патологии у пациентов
с хроническими обструктивными
заболеваниями легких
- 86 *Недогода С.В.*
Аспирин как “золотой” стандарт
профилактики сердечно-сосудистых
осложнений

- 80 *Trapeznikova B.V., Ilyina E.A., Ushakov V.F.*
Cardio-selective beta-adrenoblocker safety in
cardiovascular disease treatment among patients
with chronic obstructive pulmonary disease
- 86 *Nedogoda S.V.*
Aspirin as a “gold standard” in cardiovascular
prevention

ЮБИЛЕЙ

ANNIVERSARY

- 90 Разумова Екатерина Титовна

- 90 Ekaterina T. Razumova

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

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

Издатель: ООО “Силица-Полиграф”

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СТОЙКОЕ СМЕЩЕНИЕ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРАТКОСРОЧНЫХ ПОСТГОСПИТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯСемакина С.В.¹, Сайгитов Р.Т.^{2*}, Глезер М.Г.^{2,3}Городская клиническая больница №7¹, Москва; Городская клиническая больница №59², Москва; Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова³, Москва**Резюме**

Электрокардиографическое исследование является наиболее доступным и широко используемым методом диагностики инфаркта миокарда (ИМ) и оценки прогноза исходов заболевания. В статье представлены результаты проспективного исследования, направленного на изучение динамики сегмента ST у больных ИМ (n=248) и ее значения для прогнозирования краткосрочных (3 мес) постгоспитальных исходов заболевания. Показано, что хотя бы раз в течение всего периода госпитализации (при поступлении, на 6–8 сут и/или при выписке) подъем сегмента ST был зарегистрирован у 117 (47%), депрессия — у 134 (54%) больных ИМ. Из их числа стойкое смещение ST (элевация или депрессия, регистрируемые во всех контрольных точках исследования) сформировалось только у 15% больных, две трети которых (26 из 37) имели стойкую элевацию, остальные — стойкую депрессию сегмента ST. Наступление комбинированной конечной точки (случаи сердечно-сосудистой смерти, нефатальных ИМ, инсульта или нестабильной стенокардии) в течение 3-месячного периода было зафиксировано в 48 (19,7%) случаях (определено для 245 больных с известным постгоспитальным исходом). С неблагоприятным постгоспитальным прогнозом ИМ независимо друг от друга были связаны стойкая элевация — отношение шансов 2,9 (95% доверительный интервал 1,2 — 7,0) и стойкая депрессия сегмента ST — 4,3 (1,2 — 14,8), но не их обнаружение в различные сроки нахождения в стационаре.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сегмент ST, динамика, постгоспитальный прогноз.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и стойкой утраты трудоспособности населения Российской Федерации [1]. Наиболее тяжелым осложнением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ), при котором госпитальная летальность в российских клиниках достигает 16–18% [2, 3]. Высокий риск смерти у больных ИМ сохраняется и после стабилизации их состояния и выписки для последующего амбулаторного наблюдения. По некоторым данным, в этой группе больных уже в первые месяцы постгоспитального наблюдения регистрируется пик частоты случаев смерти и нефатальных сердечно-сосудистых событий [4, 5].

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование является наиболее доступным и широко используемым методом диагностики ИМ. Некоторые ЭКГ критерии (изменение сегмента ST, патологический зубец Q), кроме того, являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания как в стационаре, так и в течение года после выписки [6]. Однако связь этих критериев с прогнозом заболевания часто оценивается на примере изменений на ЭКГ, регистрируемых при поступлении в стационар. Изучение динамики параметров ЭКГ в острой фазе ИМ может предоставить дополнительную прогностическую информацию [7, 8], позволяя, таким образом, принимать более взвешенные решения о тактике дальнейшего лечения больных этой категории.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики сегмента ST на ЭКГ у больных ИМ и ее значение для прогнозирования краткосрочных постгоспитальных исходов заболевания.

Материал и методы

В сплошное годовое (июль 2006 — июнь 2007 гг.) проспективное исследование включались больные, переведенные в кардиологическое отделение из блока кардиореанимации (ГКБ №7, Москва) с диагнозом “инфаркт миокарда” и в последующем выписанные из стационара. Критериев исключения из исследования не было. Диагноз ИМ устанавливался на основании традиционных критериев: наличия типичных симптомов заболевания, ЭКГ признаков и повышения активности/концентрации биомаркеров некроза кардиомиоцитов.

При поступлении в стационар учитывали пол и возраст больных, а также клинико-anamnestические характеристики заболевания (сроки поступления, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений и др.), клеточный (число лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов) и биохимический (уровень креатинина, мочевины, глюкозы, холестерина и пр.) состав периферической крови. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнено с помощью аппарата Acuson Sequoia 512 (Siemens-

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Смещение сегмента ST на первой ЭКГ				p
	Нет, n=71	Только депрессия, n=66	Только элевация, n=61	Элевация + депрессия, n=50	
Женщины, абс. (%)	35 (49)	32 (48)	25 (41)	23 (46)	0,783
Возраст, годы	64±10	68±12	63±12	64±11	0,072
Q-тип ИМ, абс. (%)	22 (31)	21 (32)	47 (77)	42 (84)	0,001
В анамнезе, абс. (%)					
Стенокардия	35 (49)	40 (61)	28 (46)	24 (48)	0,343
ИМ/НС	17 (24)	22 (33)	13 (21)	14 (28)	0,438
Инсульт/ТИА	6 (8)	6 (9)	3 (5)	5 (10)	0,759
АГ	57 (80)	52 (79)	41 (67)	35 (70)	0,247
ХСН	7 (10)	12 (18)	2 (3)	5 (10)	0,055
Аритмия	6 (8)	10 (15)	4 (7)	5 (10)	0,405
СД 2 типа	11 (15)	14 (21)	10 (16)	7 (14)	0,733
При поступлении, абс. (%)					
Госпитализация ≤6 ч	28 (45)	40 (63)	33 (56)	34 (68)	0,069
КФК >2 ВГН	9 (14)	19 (31)	27 (47)	29 (62)	0,001

Обозначения: НС — нестабильная стенокардия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ВГН — верхняя граница нормы (174 Ед/л; исходно уровень КФК не определен у 19 больных).

Acuson, США) на (медиана) 11 сут (25-75 проценти-ли — 7-13 дней) с момента госпитализации. Изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ в 12 отведениях, в том числе, и наличие смещения сегмента ST (подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм и/или его депрессия ≥ 1 мм хотя бы в одном отведении) регистрировались при поступлении в стационар, на 6-8 сут госпитализации и при выписке больного — на 22 сут (25-75 проценти-ли — 19-26 дней). При описании изменения на ЭКГ были объединены по группам отведений (I, aVL), (II, III, aVF), V_{1-3} и V_{4-6} . Смещение сегмента ST, которое регистрировали в течение всего периода госпитализации (при поступлении, на 6-8 сут и при выписке), рассматривали как “стойкое”.

Постгоспитальные исходы заболевания (в течение 3 мес после выписки больного из стационара) были изучены путем телефонного опроса пациентов или их родственников. Учитывались данные о сердечно-сосудистых событиях за этот период (развитие повторного ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта, наступление летального исхода).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 15.0 (SPSS Inc., США). Количественные величины представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение. В отдельных случаях для описания количественных переменных использована медиана (25-75 проценти-ли). Проверка гипотез о равенстве средних при попарном сравнении осуществлялась с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, при сравнении 3 и более групп одновременно с помощью теста ANOVA. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных). Для

проверки гипотезы о равенстве частот в сравниваемых группах использованы критерий Пирсона χ^2 и 2-х сторонний точный критерий Фишера (при числе наблюдений <5). Полученные результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, как имеющие тенденцию — при $p < 0,10$. Влияние переменной на вероятность клинического события определялась отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитанных методом бинарной логистической регрессии как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение независимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости $p < 0,05$. Атрибутивное значение независимых переменных оценивалось по величине “объясненной” регрессионным уравнением дисперсии (R^2), рассчитанной по Найджелкерку (диапазон возможных значений от 0 до 100%).

Результаты исследования

Характеристика больных

В исследование включено 248 пациентов. Диагноз ИМ при поступлении был установлен у 200 (81%) больных, в каждом пятом случае больные госпитализировались с другим сердечным (нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия высокого функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, аритмия — 17%) или несердечным диагнозом (2%). На первой ЭКГ, снятой в блоке кардиореанимации при поступлении, изолированное смещение сегмента ST (элевация или депрессия) было зарегистрировано у половины больных, у каждого пятого отмечено сочетание элевации и депрессии ST. Анализ клинико-

анамнестических показателей позволил установить, что больные со смещением сегмента ST (элевацией и/или депрессией) на первой ЭКГ чаще, чем больные без него, поступали в первые 6 ч с момента начала заболевания, при поступлении у них чаще определялось диагностическое повышение уровня КФК, чаще определялся Q-тип ИМ (табл. 1).

Элевация сегмента ST

При поступлении элевация сегмента ST хотя бы в одном отведении была зафиксирована у 111 (45%) больных ИМ. При этом, чаще всего элевация ST отмечалась в отведениях V_{1-3} и V_{4-6} — у 69 (28%) и 58 (23%) больных соответственно. Реже ее фиксировали в отведениях (II, III, aVF) — у 43 (17%), и (I, aVL) — у 17 (7%) больных. Почти в половине случаев (47%) элевация ST отмечалась только в одной группе отведений, в 38% случаев — в 2-х группах, в 15% — в 3-х группах отведений одновременно.

На 6-8 день наблюдения возвращение сегмента ST к изолинии (в одной или более группе отведений) было отмечено у 53 (48%) больных, госпитализированных с элевацией сегмента ST (рис. 1). Частота элевации сегмента в отведениях (II, III, aVF) снизилась на 81%, в (I, aVL) — на 59%, и в V_{4-6} — на 47% от исходного значения. Наиболее “стойкие” подъемы ST были отмечены в отведениях V_{1-3} — частота случаев элевации сегмента снизилась на 35%. Вновь возникшая элевация ST (появление хотя бы в одной группе отведений) на 6-8 сут была зафиксирована у 5 больных (у 4% от общего числа больных без подъема сегмента ST на исходной ЭКГ). В итоге, к концу первой недели наблюдения элевация ST была отмечена (в большинстве случаев сохранялась) у 63 (25%) больных ИМ. Из них в 41% случаев — только в одной группе отведений, в 48% — в 2-х группах, в 11% — в 3-х группах отведений одновременно.

На последней ЭКГ, снятой перед выпиской больных из стационара, возвращение сегмента ST к изолинии (хотя бы в одной группе отведений) за период с 6-8 сут было отмечено еще у 37 (59%) больных (рис. 1). Как и в течение первой недели, наиболее заметно частота элевации сегмента ST снижалась в отведениях (II, III, aVF) и (I, aVL) соответственно на 90 и 89% от предыдущего значения. В отведениях V_{4-6} снижение составило 68%, в V_{1-3} — 48%. Вновь возникшая элевация сегмента ST была зарегистрирована в 4 случаях (у 2% от общего числа больных без подъема сегмента ST на 6-8 сут наблюдения), из них у 3 больных элевация ST рецидивировала, т. е. отмечалась при поступлении, отсутствовала на 6-8 сут и вновь возникла к концу госпитализации. В конечном итоге, при выписке из стационара элевация сегмента ST на ЭКГ имела у 30 (12%) больных, чаще — в одной группе отведений — в 57% случаев, реже (37%) — в 2-х группах отведений одновременно. У двоих больных

(6%) перед выпиской элевация ST обнаруживалась в 3-х группах отведений одновременно.

В целом, хотя бы раз в течение всего периода госпитализации подъем сегмента ST был зарегистрирован у 117 (47%) больных. Из их числа стойкая элевация ST сформировалась у 26 (22%) больных. Во всех случаях на последней ЭКГ она была изолированной (без депрессии) и отмечалась в отведениях V_{1-3} , дублируясь в 46% случаев подъемом ST в отведениях V_{4-6} , в 8% случаев — в (I, aVL), в 4% — в (II, III, aVF).

Анализ изученных в исследовании характеристик (табл. 1) показал, что из числа больных с подъемом ST на первой ЭКГ стойкое смещение сегмента чаще отмечалось у госпитализированных позже 6 ч с момента возникновения клинического события, приведшего к госпитализации (у 36% в сравнении с 16% в группе больных, поступивших раньше этого срока; $p=0,021$), а также у мужчин (у 30% по сравнению с 15% в группе женщин; $p=0,055$). Однако последнее различие было подтверждено только в группе больных в возрасте 60 лет и старше (рис. 2). Другие характеристики, представленные в табл. 1, с риском развития стойкой элевации сегмента ST не ассоциировали.

Вместе с тем, анализ исходной ЭКГ показал, что стойкая элевация сегмента ST чаще формировалась у больных с изолированным (без депрессии) подъемом этого сегмента (в 31% случаев по сравнению с 14% — в группе больных с элевацией и депрессией ST, зарегистрированными одновременно; $p=0,034$) и патологическим зубцом Q (у 39% больных по сравнению с 7% в группе больных без патологического Q на первой ЭКГ; $p<0,001$). При учете изменений на ЭКГ в отдельных отведениях было отмечено, что наиболее часто стойкая элевация ST формировалась при обнаружении элевации сегмента или патологического Q в отведениях V_{1-6} . Так, у больных с элевацией сегмента ST в V_{1-3} на исходной ЭКГ стойкий подъем сегмента наблюдался в 36% случаев (у 2% больных с элевацией другой локализации; $p<0,001$), в V_{4-6} — у 33% больных (у 13% с элевацией другой локализации; $p=0,015$). При наличии патологического зубца Q в отведениях V_{1-3} и V_{4-6} стойкий подъем сегмента ST наблюдался в 49 и 45% случаев соответственно (у 6 и 18% больных без патологического зубца Q в этих отведениях; $p<0,001/0,006$). Относительно редко стойкий подъем сегмента ST отмечался при локализации этого изменения на исходной ЭКГ в отведениях (II, III, aVF) — у 5% больных (у 35% больных с элевацией ST другой локализации; $p<0,001$).

Сопоставление результатов ЭКГ и ЭхоКГ исследований показало, что стойкий подъем сегмента ST чаще наблюдался у больных ИМ с нарушением локальной сократимости (НЛС по типу гипо- или акинеза) в перегородочных (в 34% случаев по сравнению с 7% при наличии НЛС в других сегментах; $p<0,001$) и верхушечных (в 51 и 11% случаев соответс-



Рис. 1. Частота выявления подъемов сегмента ST в различные сроки госпитального периода у пациентов с ИМ.

твенно; $p < 0,001$) сегментах. Напротив, стойкий подъем сегмента ST наблюдался только у одного больного с НЛС в задних сегментах и ни в одном случае — при наличии НЛС в нижних сегментах.

Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на клинично-анамнестические данные, изменения на исходной ЭКГ и результаты ЭхоКГ-исследования показал, что со стойким подъемом сегмента ST были связаны: патологический зубец Q в отведениях V_{1-3} на первой ЭКГ — ОШ 11,9 (2,9 — 48,5), наличие зон акинеза в перегородочных сегментах — ОШ 9,4 (2,6 — 34,4), и НЛС (гипо- или акинеза) в верхушечной области — ОШ 6,7 (2,0 — 23,0). Объясненная этими признаками дисперсия (R^2) частоты стойкой элевации сегмента ST была равна 56%.

Аневризма левого желудочка при проведении ЭхоКГ исследования была обнаружена у 18 пациентов, из них элевация сегмента ST при поступлении наблюдалась в 17 (94%) случаях. Многофакторный регрессионный анализ признаков, зафиксированных на исходной ЭКГ (изменение сегмента ST, зубца T, появление патологического зубца Q), показал, что в большинстве случаев (88%) развитию аневризмы предшествовало появление элевации сегмента ST в отведениях V_{4-6} . При этом элевация в этих отведениях в 80% случаев дублировалась подъемом сегмента ST в отведениях V_{1-3} , в 27% — в отведениях (I, aVL), в 20% — в отведениях (II, III, aVF). Подъем сегмента ST сохранялся до конца первой недели (на 6-8 сут) у 16 (89%), на протяжении всего периода госпитализации — у 7 (41%) больных с аневризмой левого желудочка, во всех случаях в отведениях V_{1-3} , лишь у 3 из 7 больных дублируясь элевацией в отведениях V_{4-6} .

Следует отметить, что, по данным ЭхоКГ исследования, у больных со стойкой элевацией сегмента ST были зафиксированы более высокие значения конечных диастолического ($5,8 \pm 0,6$ см по сравнению с $5,3 \pm 0,7$ см в группе с преходящим подъемом сегмента ST; $p < 0,001$) и систолического ($4,6 \pm 0,6$ и $3,8 \pm 0,7$ см; $p < 0,001$) размеров, а также конечных диастолического (167 ± 43 и 139 ± 43 мл; $p = 0,005$) и систолического (101 ± 34 и 66 ± 30 мл; $p < 0,001$) объемов левого желудочка. Как результат, у больных со стойким подъемом сегмента ST были отмечены более низкие зна-

чения ФВ (40 ± 7 и $52 \pm 10\%$ соответственно; $p < 0,001$). Вместе с тем, ни один больной со стойким подъемом ST ранее не имел признаков хронической сердечной недостаточности. Однако, острая сердечная недостаточность (отмеченная при поступлении или возникшая в стационаре) у больных со стойкой элевацией сегмента ST развивалась почти в три раза чаще, чем в случаях преходящего подъема этого сегмента (у 31 и 12% больных, соответственно; $p = 0,021$).

Депрессия сегмента ST

При поступлении депрессия ST на ЭКГ была зафиксирована у 116 (47%) больных ИМ. Из них в отведениях V_{1-3} , V_{4-6} , (I, aVL) и (II, III, aVF) депрессия была обнаружена в 69 (28%), 44 (15%), 46 (19%) и 71 (29%) случаях, соответственно. Только в одной группе отведений депрессия сегмента ST отмечалась у 38% больных, в 2-х и 3-х группах одновременно — у 34 и 21%, диффузная депрессия сегмента ST (во всех группах отведений одновременно) — в 8% случаев.

На 6-8 день наблюдения возвращение ST к изолинии было отмечено у 84 (72%) больных. Из их числа, наибольшее снижение частоты депрессии ST было отмечено в отведениях (II, III, aVF) — на 86%, затем в отведениях (I, aVL), V_{1-3} и V_{4-6} — соответственно на 77, 72 и 68% от исходного значения. К концу первой недели наблюдения “новая” депрессия ST была выявлена у 11 больных или у 8% без депрессии этого сегмента на первой ЭКГ (рис. 3). В целом, на 6-8 сут наблюдения депрессия ST определялась у 43 (17%) больных ИМ. Из их числа только в одной группе отведений — у 37%, в 2-х и 3-х группах отведений одновременно — у 35 и 26% больных соответственно. Диффузная депрессия ST наблюдалась только в 1 случае.

На ЭКГ, зарегистрированной при выписке больных из стационара, возвращение ST к изолинии было зафиксировано еще у 26 (60%) больных из числа тех, у кого депрессия ST обнаруживалась в конце первой недели исследования. Частота случаев депрессии ST в отведениях (II, III, aVF), (I, aVL), V_{1-3} и V_{4-6} по сравнению с предыдущим значением снизилась на 68, 76, 77 и 69% соответственно. Новые случаи депрессии сегмента ST в конце исследования были зарегистрированы у 13 (6%) больных без депрессии сегмента после первой недели наблюдения. В конечном итоге, непосредственно перед выпиской депрессия ST на ЭКГ (во всех случаях изолированная, без сочетания с элевацией) была зарегистрирована у 30 (12%) больных: только в одной группе отведений — в 40% случаев, одновременно в 2-х группах отведений — в 47%, в 3-х группах — в 10%, диффузная — у одного больного.

В целом, хотя бы раз в течение всего периода госпитализации депрессия ST была зарегистрирована у 134 (54%) больных ИМ, из них стойкая депрессия

Таблица 2

**Изменение сегмента ST в различные сроки госпитализации
и связь с краткосрочным (3 мес) прогнозом у больных ИМ**

Исходы	Изменения ST	При поступлении	На 6-8 сут	При выписке	Стойкие изменения
Благоприятный (n=196), абс. (%)	Элевация	85 (43)	45 (23)	19 (10)	16 (8)
	Депрессия	89 (45)	29 (15)	22 (11)	6 (3)
Неблагоприятный (n=49), абс. (%)	Элевация	23 (48)	17 (35)*	9 (19)*	9 (19)**
	Депрессия	24 (50)	11 (23)	8 (17)	5 (10)**

Примечание: неблагоприятный исход ИМ устанавливался в случае, если в течение 3 мес после выписки из стационара было отмечено наступление смерти, развитие нефатальных ИМ, инсульта или нестабильной стенокардии. В качестве стойкого изменения сегмента ST учитывались случаи подъема ($\geq 0,5$ мм) или депрессии (≥ 1 мм) сегмента, сохранявшиеся на протяжении всего периода наблюдения (при поступлении, на 6-8 сут и при выписке из стационара); * $p < 0,10$ ** $p < 0,05$ — по сравнению с аналогичным показателем в группе больных с благоприятным исходом заболевания.

ST (т. е., регистрируемая во всех трех контрольных точках исследования) была отмечена в 11 (8%) случаях.

При анализе клинико-анамнестических характеристик, а также результатов ЭхоКГ-исследования, не было обнаружено различий между группами больных со стойкой и преходящей депрессией сегмента ST. Стойкая депрессия ST чаще формировалась у больных с депрессией сегмента на первой ЭКГ в отведениях V_{1-3} (у 22% больных по сравнению с 1% при наличии депрессии ST в других отведениях; $p < 0,001$) и V_{4-6} (в 14 и 2% случаев соответственно; $p < 0,01$).

Изменения сегмента ST и прогноз заболевания

Постгоспитальные исходы в течение 3 мес после выписки из стационара были установлены у 245 (99%) больных, включенных в исследование. За указанный период было отмечено наступление 10 случаев смерти (данные одного больного, причина смерти которого была несердечная, в анализе постгоспитального прогноза не учитывались), из них 9 — от сердечно-сосудистых причин (летальность — 3,7%). Наступление комбинированной конечной точки, включающей случаи сердечно-сосудистой смерти, нефатальных ИМ, инсульта или нестабильной стенокардии было зафиксировано в 48 (19,7%) случаях.

Частота наступления комбинированной конечной точки в течение 3 мес после выписки из стационара не зависела от наличия смещения сегмента ST (элевации или депрессии) при поступлении или наличия депрессии ST на 6-8 сут наблюдения, или при выписке (табл. 2). Вместе с тем, неблагоприятный постгоспитальный прогноз ИМ был связан с наличием стойких элевации — ОШ 2,6 (1,1 — 6,3) и депрессии сегмента ST — ОШ 3,7 (1,1 — 12,6). Сопоставление информативности этих признаков в рамках многофакторной логистической регрессии подтвердило их независимое значение — шансы наступления комбинированной конечной точки при наличии стойкой элевации сегмента ST были выше в 2,9 (1,2 — 7,0) раза, стойкой депрессии — в 4,3 (1,2 — 14,8) раза

по сравнению с таковыми у больных без изменений этого сегмента или с преходящим его смещением (рис. 4).

Чувствительность стойкого изменения (элевации или депрессии) сегмента ST была невысока и составила 29%, т. е. позволяла правильно прогнозировать наступление комбинированной конечной точки у 14 из 48 больных с таким 3-месячным постгоспитальным исходом ИМ. Вместе с тем, стойкое изменение сегмента ST характеризовалось высокой специфичностью — 89%, т. е. ошибочно указывала на неблагоприятный прогноз лишь у 22 из 196 больных без сердечно-сосудистых событий в течение анализируемого периода.

Обсуждение

Анализ кумулятивной частоты постгоспитальных исходов в группе больных, наблюдавшихся в российской клинике по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), свидетельствует о том, что около половины случаев смерти, нефатальных ИМ и инсульта, регистрируемых в течение года, наступают в первые 3 мес после выписки из стационара [4]. Схожий результат был отмечен и в исследовании Diltiazem Reinfarction Study, согласно результатам которого в группе больных, перенесших не-Q ИМ, в первые 3 мес после выписки из стационара было зарегистрировано 44% всех летальных исходов, наступивших в течение года [5]. Эти наблюдения подчеркивают важность прогнозирования именно краткосрочных постгоспитальных исходов ИМ. Тем более что прогностическая мощность (т. е. способность дифференцировать больных с разным риском) ряда клинико-анамнестических характеристик больных ИМ или с ОКС выше при оценке вероятности событий, ожидаемых именно в ближайшей перспективе [4, 5]. Известно, например, что информативность стойкой депрессии сегмента ST сохраняется только при прогнозировании краткосрочных (60 — 120 дней) постгоспитальных исходов ИМ и нестабильной стенокардии [5, 9]. Связь депрессии ST с риском смерти в более отдаленные сроки (год и более), отмеченная

в большом количестве исследований, определяется, по всей видимости, кумулятивным эффектом.

Смещение сегмента ST от изолинии, регистрируемое на ЭКГ в острой фазу ИМ, является важным прогностическим признаком, с появлением которого, по данным систематического анализа, связано почти 5-кратное увеличение риска наступления смерти в стационаре и 3-6-кратное — в течение года после выписки [6]. Этот фактор включен во многие шкалы риска, предложенные для оценки госпитального прогноза у больных ИМ или госпитализированных с ОКС [10 – 12]. На примере российской выборки больных с ОКС также было показано, что элевация и, в меньшей степени, депрессия ST на ЭКГ, снятой при поступлении, являются независимыми предикторами смерти в стационаре [4]. Вместе с тем, наличие депрессии сегмента ST на первой ЭКГ, но не элевации, было связано и с 2-3-кратным увеличением риска смерти в течение года после выписки из стационара [4]. Более высокий риск смерти был отмечен у больных с депрессией ST в отведениях (I, aVL), V_{1-6} , но не (II, III, aVF) [4].

В рамках настоящего исследования было показано, что при выписке из стационара элевация или депрессия сегмента ST сохраняется у каждого четвертого больного, перенесшего ИМ. Однако, наиболее важным для прогноза краткосрочных постгоспитальных исходов заболевания оказалось наличие стойких смещений сегмента ST. Такие изменения были отмечены только у 15% больных, из них две трети (26 и 37 больных) имели стойкую элевацию, остальные — стойкую депрессию сегмента ST. Надо сказать, что стойкие изменения конечной части комплекса QRS лишь отчасти были связаны с развитием аневризмы левого желудочка. Так, например, если к концу первой недели заболевания сохранение элевации сегмента ST отмечалось у 16 из 17 больных с этим осложнением ИМ, то к концу госпитализации — лишь у 7 (41%) больных с аневризмой левого желудочка, что составило только четверть (27%) от общего числа больных со стойким подъемом сегмента ST. Более того, лишь в 3 случаях из 7 подъем ST у больных с аневризмой левого желудочка сохранялся в отведениях V_{4-6} — единственного обнаруженного нами фактора, ассоциированного с возникновением этого осложнения ИМ. Во всех же 7 случаях стойкая элевация ST у больных с аневризмой левого желудочка сохранялась в отведениях V_{1-3} — фактора, ассоциированного не столько с риском развития аневризмы левого желудочка, сколько с обширностью поражения ИМ [13]. Об этом говорит и тот факт, что стойкая элевация сегмента ST сформировалась, главным образом, у больных с патологическим зубцом Q (в отведениях V_{1-3}) — известным признаком крупноочагового ИМ.

Наличие подъема ST на первой ЭКГ в отведениях V_{1-3} предопределило развитие 96% случаев стойкой

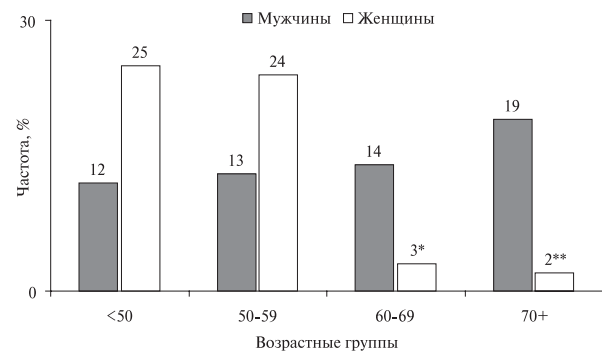


Рис. 2. Частота случаев стойкой элевации сегмента ST у мужчин и женщин разного возраста с ИМ.

Примечание: * $p=0,065$, ** $p=0,005$ — по сравнению с показателем в группе мужчин этой же возрастной группы; в группе мужчин для возрастного тренда ($df=3$) $p=0,857$; в группе женщин — $p=0,003$.

элевации этого сегмента. Несколько реже (в 73% случаев) стойкое смещение ST было связано с элевацией ST на первой ЭКГ в отведениях V_{4-6} . Согласно данным литературы, элевация ST в этих отведениях у больных ИМ отражает окклюзию передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии [13]. Особенностью кровоснабжения миокарда этой артерией является то, что значительная его часть обеспечивается кровью только (передние и переднеперегородочные отделы) или преимущественно (верхушка сердца) из этого бассейна [14, 15]. Отсутствие или слабое развитие коллатерального кровотока в этих областях, по всей видимости, и есть основная причина того, что при окклюзии ПМЖВ развивается именно обширный ИМ. ЭКГ-признаком этого и является элевация сегмента ST в отведениях V_{1-6} (главным образом, в V_{1-4}) — специфичная характеристика гипоперфузии миокарда при его инфаркте в передних, переднеперегородочных и верхушечных областях [15]. Ассоциация зон гипокинеза в перегородочных и верхушечных сегментах миокарда (по данным ЭхоКГ-исследования) с фактом формирования стойкой элевации ST была обнаружена и в проведенном нами исследовании.

Следует отметить, что 73% всех случаев элевации сегмента ST, сохранявшихся на протяжении всего периода наблюдения, на первой ЭКГ регистрирова-

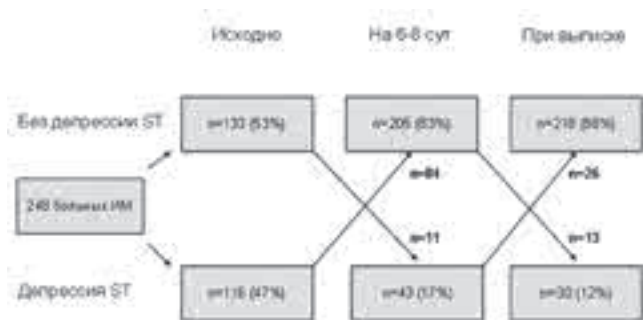


Рис. 3. Частота выявления депрессии сегмента ST в различные сроки госпитального периода у пациентов с ИМ.

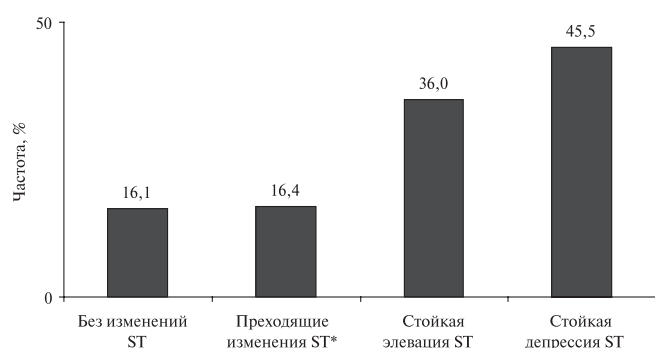


Рис. 4. Частота комбинированной конечной точки (случаи смерти, нефатальных ИМ и инсульта, НС) у больных ИМ в зависимости от изменения сегмента ST.

Примечание: * в том числе и вновь возникшие/повторные случаи изменения сегмента ST.

лись как изолированные (без депрессии). Кроме того, у некоторых больных элевация ST сочеталась с депрессией сегмента в реципрокных отведениях, т. е. депрессия являлась лишь “отражением” элевации ST. Таким образом, в большинстве случаев у больных, перенесших ИМ, стойкая элевация сегмента ST формировалась при отсутствии признаков распространенной ишемии миокарда (депрессии ST). Это обстоятельство также свидетельствует в пользу окклюзии ПМЖВ, которая, согласно имеющимся данным, приводит к полному прекращению кровотока в 4-8 сегментах миокарда (из 17, предложенных для оценки степени перфузии миокарда, или из 10-11 находящихся в “зоне ответственности” этой коронарной артерии) [14, 15]. Лишь в оставшихся сегментах (например, в нижне-септальном, переднелатеральном, нижнем верхушечном) развитие ИМ при окклюзии ПМЖВ может сопровождаться развитием перинфарктной зоны ишемии (т. е. появлением депрессии ST) за счет коллатерального кровотока из бассейна правой коронарной артерии или огибающей ветви левой коронарной артерии [15].

Вместе с изолированной элевацией сегмента ST с неблагоприятным постгоспитальным прогнозом больных ИМ, по данным настоящего исследования, была связана и стойкая депрессия этого сегмента. У 4 из 11 больных депрессия ST, регистрируемая на протяжении всего периода госпитализации, на первой ЭКГ сочеталась с подъемом этого сегмента (депрессия во всех случаях в V_{1-3} , у 3 больных сочетание с депрессией другой локализации; элевация — все случаи в отведениях II, III, aVF). Это сочетание элевации с депрессией ST в реципрокных отведениях сви-

детельствует в пользу крупноочагового ИМ, размеры которого существенно больше, чем при изолированной элевации сегмента ST в “нижних” отведениях [13]. У остальных 7 больных на первой ЭКГ была отмечена изолированная депрессия сегмента ST, во всех случаях локализованная в отведениях V_{4-6} и в 6 из 7 случаев — в V_{1-3} . У 3 больных депрессия была диффузной (т. е. отмечалась во всех группах отведений).

Среди причин изолированной депрессии ST в отведениях V_{1-6} , ассоциированных еще и с прогнозом заболевания, можно отметить развитие ИМ задней стенки (изолированная депрессия ST в V_{1-3} или V_{2-4}) [16, 17], наличие субтотальной окклюзии ПМЖВ (с максимально выраженной депрессией ST в отведениях V_{4-6} и частым сочетанием с депрессией в “нижних” и “боковых” отведениях) [18], стеноза ствола левой коронарной артерии [19, 20], ее огибающей ветви или трехсосудистого стеноза коронарных артерий [9, 20, 21]. Однако определить конкретную причину изолированной депрессии сегмента ST в рамках настоящего исследования не представлялось возможным.

С фактом изолированной и даже стойкой депрессии сегмента ST могут быть связаны также и гипертрофия миокарда левого желудочка [22], блокада левой ножки пучка Гиса [18], интоксикация сердечными гликозидами [22]. Вместе с тем, анализ результатов ЭхоКГ-исследования показал, что масса миокарда у больных со стойкой депрессией ST не отличалась от таковой у больных с преходящим изменением сегмента. Более того, ни один больной до развития ИМ не принимал препарат из группы сердечных гликозидов, а блокада левой ножки пучка Гиса на первой ЭКГ (преходящая) была отмечена лишь в 1 случае.

Выводы

1. Анализ динамики элевации/депрессии сегмента ST позволяет более точно прогнозировать наступление неблагоприятных коронарных событий в ранний постгоспитальный период у пациентов, перенесших ИМ.
2. Стойкие изменения ST (элевация или депрессия) свидетельствуют о худшем прогнозе больных ИМ в течение 3 мес после выписки из стационара.
3. У женщин с ИМ в возрасте до 60 лет шансы появления стойкой элевации сегмента ST существенно выше, чем у женщин пожилого возраста. В группе мужчин такой закономерности обнаружено не было.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы // *Терапевтический архив*. 2004; 6: 22-24.
2. Протокол пленарного заседания Московского Городского Научного Общества Терапевтов от 25.02.2004 г. // *Вестник Московского городского научного общества терапевтов*. 2006; 17.
3. Секриеру Е.М., Моравская С.В., Захарова А.Б. Некоторые особенности формирования статистики госпитальной заболеваемости по данным федеральной отчетности // *Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения*. 2009; 3(11).
4. Сайгитов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинко-генетические аспекты прогнозирования и профилактики / Автореф. дисс. ...докт.мед.наук. М., 2007. 47.

5. Schechtman K.B., Capone R.J., Kleiger R.E. et al. Differential risk patterns associated with 3 month as compared with 3 to 12 month mortality and reinfarction after non-Q wave myocardial infarction. The Diltiazem Reinfarction Study Group// J Am Coll Cardiol. 1990;15(5):940-7.
6. Petrina M., Goodman S.G., Eagle K.A. The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction: current status in an era of revascularization and reperfusion// Am Heart J. 2006;152(1):11-8.
7. Jernberg Y., Lindahl B., Wallentin L. ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic of acute myocardial infarction// J Am Coll Cardiol. 1999;34(5):1413-9.
8. Zairis M.N., Lycas A.G., Makrygiannis S.S. et al. Continuous 12-lead electrocardiographic ST monitoring adds prognostic information to the thrombolysis in myocardial infarction risk score in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes// Clin Cardiol. 2005;28(4):189-92.
9. Hersi A., Fu Y., Wong B. et al. Does the discharge ECG provide additional prognostic insight (s) in non-ST elevation ACS patients from that acquired on admission?// Eur Heart J. 2003;24(6):522-31.
10. Antman E.M., Cohen M., Bernink P.J. et al. The risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making// JAMA. 2000;284(7):835-42.
11. Christiansen J.P., Liang C.S. Reappraisal of the Norris score and the prognostic value of left ventricular ejection fraction measurement for in-hospital mortality after acute myocardial infarction// Am J Cardiol. 1999;83(4):589-91.
12. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O.M. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events// Arch Int Med. 2003;163(19):2345-53.
13. Birnbaum Y., Drew B.J. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis// Postgrad Med J. 2003;79(935):490-504.
14. Pereztol-Valdys O., Candell-Riera J., Santana-Boado C. et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries// Eur Heart J. 2005;26(24):2637-43.
15. Ortiz-Pérez J.T., Rodríguez J., Meyers S.N. et al. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging// JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1(3):282-93.
16. Roul G., Bareiss P., Germain P. et al. Isolated ST segment depression from V2 to V4 leads, an early electrocardiographic sign of posterior myocardial infarction // Arch Mal Coeur Vaiss. 1991;84(12):1815-9.
17. Brady W.J. Acute posterior wall myocardial infarction: electrocardiographic manifestations// Am J Emerg Med. 1998;16(4):409-13.
18. Sgarbossa E.B., Pinski S.L., Barbagelata A. et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block// N Engl J Med. 1996;334:481-7.
19. Nikus K.C., Eskola M.J. Electrocardiogram patterns in acute left main coronary artery occlusion// J Electrocardiol. 2008;41(6):626-9.
20. Savonitto S., Cohen M.G., Politi A. et al. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes// Eur Heart J. 2005;26(20):2106-13.
21. Shah A., Wagner G.S., Green C.L. et al. Electrocardiographic differentiation of the ST-segment depression of acute myocardial injury due to the left circumflex artery occlusion from that of myocardial ischemia of nonocclusive etiologies// Am J Cardiol. 1997;80(4):512-3.
22. Pollehn T., Brady W.J., Perron A.D., Morris F. The electrocardiographic differential diagnosis of ST segment depression// Emerg Med J. 2002;19(2):129-35.

Abstract

Electrocardiography is the most accessible and widely used method for diagnosing myocardial infarction (MI) and predicting MI outcomes. This paper presents the results of the prospective study, assessing ST segment dynamics in 248 MI patients and evaluating its role in predicting short-term (3 months) post-hospital MI outcomes. At least once (at admission, at Days 6-8, or at discharge), ST segment elevation was registered in 117 MI patients (47%), and ST segment depression — in 134 (54%). Among these participants, persistent ST elevation/depression, registered at all control points, was observed only in 15%: two thirds (26 out of 37) had persistent ST elevation, and the others — persistent ST depression.

During the three-month follow-up period, a combined endpoint (cardiovascular death, non-fatal MI, stroke, or unstable angina) was registered in 48 participants (19,7%; the endpoint was evaluated in 245 patients with known post-hospital outcomes). Independent predictors of poor post-hospital MI prognosis included persistent ST elevation (odds ratio 2,9; 95% confidence interval 1,2-7,0) and persistent ST depression (odds ratio 4,3; 1,2-14,8), but not episodic, non-persistent ST elevation/depression.

Key words: Myocardial infarction, ST segment, dynamics, post-hospital prognosis.

Поступила 13/03-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: sayruslan@mail.ru

[Семакина С.В. — зав. 6-м кардиологическим отделением для лечения больных инфарктом миокарда, Сайгитов Р.Т. (*контактное лицо) — д.м.н., врач-кардиолог, клинко-экспериментальная лаборатория, Глезер М.Г. — д.м.н., профессор, клинко-экспериментальная лаборатория функциональной диагностики и рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний].

ФАКТОРЫ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кровякова Т.В.*, Лебедев П.А.

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, Кафедра терапии ИПО, Самара

Резюме

Изучалось влияние показателей липидного спектра (ЛС) в ходе проведения пробы с жировой нагрузкой (ЖН) на эндотелий — зависимую вазодилатацию у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и метаболическим синдромом. Наличие ИБС подтверждалось проведением селективной коронароангиографии (КАГ). По результатам КАГ пациенты были разделены на 2 группы (1 — пациенты без или с монососудистым поражением коронарных артерий (КА) со стенозом $\leq 50\%$, 2 — пациенты с поражением 2-х и более сосудов со стенозом $\geq 50\%$). Установлено, что у пациентов 2-й группы достоверно выше были показатели липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) исходно и через 6 часов после ЖН, а индекс атерогенности (ИА) был достоверно выше во 2-й группе после проведения теста с ЖН. Кроме этого, у пациентов обеих групп показатели триглицеридов (ТГ) натошак были выше нормы, а после проведения пробы с ЖН — ТГ увеличивались в 2 раза без достоверных различий по группам. Показатель функции эндотелия (ПФЭ) исходно был ниже нормы в обеих группах, а проба с ЖН приводила к вазоспастической реакции, причем снижение ПФЭ во 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й группе. Предложенный тест оценки эндотелий — зависимой вазодилатации позволяет с высокой достоверностью выделить группы больных с более выраженным коронаросклерозом.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, метаболический синдром, коронарный атеросклероз, маркеры, ангиография.

Известен ряд факторов, которые отрицательно влияют на функцию эндотелия: стресс, избыточное употребление высококалорийной пищи, ожирение, курение, гиподинамия и другие.

Проведенные в последние годы эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали, что экзогенно — индуцированная постпрандиальная гиперлипемия (ППГ), т. е. гиперлипемия после приема жирной пищи, участвует в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Влияние ППГ особенно неблагоприятно при наличии у пациента проявлений метаболического синдрома (МС). Атерогенность ППГ обусловлена повышенным образованием в верхнем отделе тонкой кишки высокоатерогенных липопротеинов — хиломикрон (ХМ), обогащенных триглицеридами (ТГ), и накоплением в плазме крови продуктов их липолиза — ремнантов (остатков) ХМ. Циркулирующие в крови остатки ХМ, способны проникать в артериальную стенку, стимулируя атерогенез [14]. Большую часть активного времени человек находится в состоянии первых часов после приема пищи, т. е. в состоянии развившейся гиперлипемии (в постпрандиальном состоянии), а не в состоянии натошак [6]. Степень ППГ во многом зависит от количества и качества пищевых продуктов, особенно богатых жирами [11].

Кроме этого, нарушение функции эндотелия в настоящее время занимает одно из ключевых мест в развитии ИБС, прежде всего в патогенезе атеросклероза [2, 7, 8]. Понятие эндотелиальной дисфункции (ЭД) включает в себя его структурные и функцио-

нальные изменения, выражающиеся в неадекватном (увеличенном или сниженном) образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [2, 4, 7]. На сегодняшний день концепция ЭД считается одним из универсальных механизмов патогенеза атеросклероза, ИБС, сахарного диабета (СД) и др. ЭД имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов и т. д. [3].

С практической точки зрения важно оценить значение ППГ и ЭД как маркеров ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза.

Цель исследования — выявление факторов, определяющих тяжесть коронарного атеросклероза, у больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН) и МС.

Материал и методы

На базе кардиологического отделения Самарской областной больницы им. М.И. Калинина в период с 2008 г. по 2009 г. наблюдались 52 пациента (34 мужчины и 18 женщин) со ССН II-III ФК без признаков застойной сердечной недостаточности в возрасте от 41 до 69 лет (средний возраст — $55,58 \pm 6,85$ лет). У 34 пациентов в анамнезе диагностирован инфаркт миокарда (ИМ) (65,4% от общего числа пациентов).

У всех обследуемых пациентов был выявлен МС, критериями которого являлись: абдоминальное ожирение, выявляемое в виде увеличения показателя окружности талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, артериальная гипертензия (АГ) II ст. — у 11,5 %, АГ III ст. — у 84,6 %, нарушение толерантности к глюкозе — у 26 %, сахарный диабет типа

2 — у 31% пациентов. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $31,30 \pm 0,56$ кг/м². Согласно классификации ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.), среди пациентов избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) была выявлена у 31 %, ожирение I ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м²) — у 46 %, ожирение II ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м²) — у 23%.

Всем пациентам была проведена селективная коронароангиография (КАГ) с многопроекционным контрастированием левой и правой коронарных артерий (КА) для подтверждения наличия ИБС, по результатам которой все больные были разделены на 2 группы по количеству пораженных сосудов (в 1-ю группу вошли 23 пациента с интактными артериями или со стенозом не более, чем одного сосуда (со стенозами $\leq 50\%$), во 2-ю — 29 пациентов со стенозами 2-х и более венечных сосудов (со стенозами $\geq 50\%$).

Критериями исключения из исследования являлись: острый ИМ, нестабильная стенокардия, оперативные вмешательства на сосудах сердца в последние 6 месяцев; тяжелые нарушения ритма и проводимости; тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения, в т.ч. нарушения функции печени, почек и щитовидной железы; хронический алкоголизм; прием любого холестерин-снижающего препарата в течение последних 2 недель до исследования.

В обеих группах определялись показатели ЛС: общий холестерин (ОХ), ТГ, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C 8000 (США). Индекс атерогенности рассчитывался по формуле: $IA = \{ЛПНП + (ТГ/2,18)\} / ЛПВП$.

Всем пациентам проводилась стандартная ЖН по модифицированной методике [10], в качестве которой использовали завтрак, содержащий сливочное масло, изготовленное по ГОСТу, из расчета 1 г на 1 кг массы тела обследуемого. Состав жирового завтрака (в среднем $90,45 \pm 1,99$ г сливочного масла): жиры — 65,6 г, в том числе насыщенные — 45,5 г; углеводы — 1,18 г; ХС — 171,8 мг. Калорийность завтрака — около 676,57 ккал.

Кровь брали натощак (через 12 часов после последнего приема пищи) и через 6 часов после ЖН. В течение 6 ч после ЖН обследуемые лица не принимали пищу.

Реактивность периферических артерий определяли до и через 6 часов после теста с ЖН с помощью пальцевой компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ). Данный метод представляет собой регистрацию объемной пульсовой волны с пальца верхней конечности с последующим компьютерным анализом. Показатель функции эндотелия (ПФЭ) оценивали по оригинальной методике [5], заключающейся в оценке динамики относительной амплитуды отраженной волны при регистрации пальцевой ФПГ

на 3-й минуте фазы реактивной гиперемии в ходе пробы с ишемией верхней конечности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Excel для Windows XP Professional. Достоверность различий средних величин показателей и их изменений оценивалась с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе ОХ составил $5,12 \pm 0,25$ ммоль/л, ЛПВП — $1,33 \pm 0,07$ ммоль/л, ЛПНП — $3,71 \pm 0,22$ ммоль/л, ИА — $3,77 \pm 0,35$ ммоль/л. Во 2-й группе уровень ЛПНП ($p < 0,01$) достоверно был выше как исходно, так и через 6 ч после ЖН ($p < 0,001$). В ходе пробы с ЖН показатель ЛПНП повышался и в 1-й и во 2-й группе на 45 % и на 42 % соответственно. Исходно уровень ТГ в группах не отличался и составил $1,96 \pm 0,19$ ммоль/л — в 1-й и $2,11 \pm 0,13$ ммоль/л — во 2-й группе (табл. 1). Постпрандиальный уровень ТГ превысил в 2 раза исходный (на 85 % — в 1-й группе и на 106 % — во 2-й группе), достоверно различаясь по группам, и составил $3,62 \pm 0,23$ ммоль/л и $4,35 \pm 0,18$ соответственно, $p < 0,05$.

Исходно ИА во 2-й группе был выше, чем в 1-й группе, $p < 0,05$. Через 6 часов после пробы с ЖН показатель ИА во 2-й группе составил $9,89 \pm 0,53$, а в 1-й группе — $6,90 \pm 0,48$, $p < 0,001$. Показатели ОХ и ЛПВП в ходе пробы с ЖН достоверно не изменялись.

ПФЭ исходно был ниже нормы (нижняя граница — 10%) и составил $8,08 \pm 1,07$ % в 1-й и $1,76 \pm 1,26$ % — во 2-й группе ($p < 0,001$), а ЖН приводила к парадоксальной, т. е. вазоспастической, реакции и инверсии ПФЭ. Инверсия ПФЭ через 6 ч после теста с ЖН у пациентов 2-й группы была достоверно больше, чем у пациентов 1-й группы и составила $13,00 \pm 1,54$ % и $3,76 \pm 1,53$ % соответственно, $p < 0,001$ (табл. 1).

В наших предыдущих работах мы исследовали как исходные, так и постпрандиальные показатели ЛС через 3 и 6 часов после пробы с ЖН. Нами установлено, что показатели ЛС через 3 часа после пробы с ЖН достоверно не отличались от исходных показателей и достигали достоверных различий только к 6 часу. Поэтому в данной работе мы исследовали показатели ЛС только через 6 часов после ЖН.

М.Г. Бубнова и соавт. показали, что к признакам нарушенной толерантности липидтранспортной системы (ЛТС) к экзогенным жирам относятся [1]:

- стабильный уровень общего ХС и ХС ЛПНП или повышение этих показателей к 6-му часу;
- высокая концентрация ТГ через 6 часов после теста с ЖН;
- снижение концентрации ЛПВП через 6 часов после теста с ЖН.

В настоящем исследовании мы показали, что больные ИБС как в 1-й, так и во 2-й группе, имели патологический характер реакции атерогенных

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра и ПФЭ в ходе проведения пробы с жировой нагрузкой (n=51)

Исследуемые показатели	Исходные значения, М±m		Через 6 часов после ЖН, М±m	
	1 группа (n=23)	2 группа (n=29)	1 группа (n=23)	2 группа (n=29)
ХС (ммоль/л)	5,12±0,25	5,95±0,27*	5,44±0,25	6,35±0,19#
ТГ (ммоль/л)	1,96±0,19	2,11±0,13	3,62±0,23	4,35±0,18#
ЛПВП (ммоль/л)	1,33±0,07	1,23±0,05	1,08±0,05	0,92±0,04#
ЛПНП (ммоль/л)	3,71±0,22	4,68±0,22**	5,36±0,24	6,66±0,19###
ИА	3,77±0,35	4,80±0,26*	6,90±0,48	9,89±0,53###
ПФЭ	8,08±1,07	1,76±1,26***	- 3,76±1,53	-13,00±1,54###

Примечания: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ в сравнении с исходным показателем 1-й группы соответственно; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ в сравнении с показателем через 6 часов после ЖН 1-й группы соответственно.

липопротеинов на тест с ЖН. У больных ИБС с более тяжелым поражением КА (2 группа) выявлен наиболее высокий уровень гиперлипемии после ЖН. Выявленное повышение уровня ТГ к 6-му часу, по-видимому, является результатом нескольких процессов: усиления синтеза липопротеинов, богатых ТГ, в энтероцитах и гепатоцитах; неэффективного липопротеинлиполиза этих липопротеинов и нарушенного катаболизма ремнантов ХМ из-за снижения экспрессии апо- В, Е-рецепторов печени [13].

У больных 2-й группы (с более тяжелым коронарным атеросклерозом) были найдены наиболее выраженные нарушения в ЛС после ЖН (ИА – $9,89 \pm 0,53$, $p < 0,001$), указывающие на низкую толерантность ЛТС к атерогенному воздействию экзогенным жиром.

Кроме этого, проведенная нами проба на ЭЗВД, по данным ФПГ, показала, что у пациентов и 1-й, и 2-й группы, как до, так и после проведения теста с ЖН, имеются признаки ЭД в виде вазоспастической реакции. Наибольшая выраженность эндотелиальной дисфункции была выявлена у пациентов с более выраженным поражением КА (2 группа). Полученные нами данные в целом соответствуют

имеющимся литературным. Показано, что степень нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации нарастает по мере прогрессирования ИБС [9].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования выявлены особенности гиперлипемии после приема пищи, которые ассоциируются со степенью атеросклеротического поражения КА, а также получены данные, свидетельствующие о вазоспастической реакции эндотелия в ответ на тест с ЖН, которая выражена в большей степени у пациентов с более значительным коронароангиосклерозом.

Выводы

1. У обследованных пациентов выявляются признаки нарушенной толерантности липидтранспортной системы крови к атерогенному воздействию пищевой нагрузки.
2. Выявлена ассоциация высокого уровня постпрандиальной гиперлипемии с выраженностью ангиографических проявлений коронароангиосклероза.
3. Представленный тест оценки эндотелий – зависимой поток -индуцированной вазодилатации позволяет неинвазивно с высокой достоверностью выделить больных с более выраженным коронароангиосклерозом.

Литература

1. Бубнова М.Г., Перова Н.В., Аронов Д.М. Синдром нарушенной толерантности к пищевым жирам при коронарной болезни сердца // Кардиология. – 2003. – №4. – С.36-42.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ССЗ // Междунар. мед. журн. – 2001. – №3. – С. 202-208.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // РМЖ. – 2002. – №10(1). – С. 11-15.
4. Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Лопатин Ю.М. Эластичность и реактивность магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2005. – №45 (10). – С. 52-53.
5. Лебедев П.А., Калакуцкий Л.И., Власова С.П. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями: пособие для врачей – Самара: СГАУ, 2004. – 19 с.
6. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Различный путь метаболизма пищевого жира у здоровых и больных коронарной болезнью сердца при нормо- и гиперлипидемии 2а, 2б и 4 типов. Типы ответных реакций липидтранспортной системы на тест с жировой нагрузкой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Том 3. – №2. – С. 59-66.
7. Полонешкий О.Л. Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза на основе импедансной оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии // Сердце. – 2009. – Том 8. – №4 (48). – С. 221-225.
8. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений // Кремлевская медицина. – 1999. – №2. – С. 51-54.
9. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Статины, эндотелий и сердечно – сосудистый риск // Российский медицинский журнал. – 2001. – №9. – С. 9.
10. Талаева Т.В., Третьяк И.В., Радаловская Н.В. Спонтанная и алиментарная гиперхолестеринемия: особенности патогенеза // Ж. АМН Украины. – 1999. – Т.5 – №4. – С. 634-653.
11. Gotto A.M., Patch J., Yamamoto A. Postprandial hyperlipidemia // Am. J. Cardiol. – 1991. Vol. 68. – P. 11-12.
12. Hodis H.N. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2852-2854.

13. Patch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and cholesterol levels // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 2-6. 14. Zilvermit D.V. Atherogenesis: a postprandial phenomenon // Circulation. — 1979. — Vol. 60. — P. 473-484.

Abstract

The effects of lipid profile (LP) parameters on endothelium-dependent vasodilatation were studied in patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome during the lipid load (LL) test. CHD diagnosis was confirmed by selective coronary angiography (CAG). According to CAG results, all participants were divided into 2 groups: Group 1 — without coronary artery (CA) stenosis, or with one-vessel CA stenosis <50%; and Group 2 — with CA stenosis >50% in 2 or more vessels. In Group 2, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) levels were significantly higher at baseline and 6 hours after the LL test, while atherogenicity index (AI) was significantly higher after the LL test. In addition, for both groups, fasting triglyceride (TG) levels were higher than normal, doubling after the LL test. At baseline, endothelial function (EF) parameters were lower than normal in both groups. The LL test resulted in vasospastic reaction, with a significantly greater EF reduction among Group 2 patients. Therefore, this test of endothelium-dependent vasodilatation provides an opportunity to identify the patients with more advanced coronary atherosclerosis.

Key words: Stable effort angina, metabolic syndrome, coronary syndrome, coronary atherosclerosis, markers, angiography.

Поступила 25/02-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: t.krovyakova82@bk.ru

[Кровякова Т.В. (*контактное лицо) — аспирант, Лебедев П.А. — д.м.н., профессор кафедры].

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.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ

Милютин О.В., Чичерина Е.Н.*

Кировская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра внутренних болезней, Киров

Резюме

Целью исследования явилось изучение состояния эндотелия общих сонных артерий у больных с изолированным течением артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и их сочетанием. Обследовано 67 больных АГ в сочетании с ХОБЛ и 45 пациентов группы сравнения с изолированным течением этих заболеваний в возрасте от 40 до 50 и от 51 до 60 лет. Ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА) выявило достоверное превышение данного показателя у больных с сочетанной патологией в сравнении с лицами с изолированным течением АГ и наличие стенозов ОСА у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ с АГ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

В последние годы важной проблемой, которой посвящены многие страницы научных журналов, является состояние эндотелия сосудов, влияние на него различных эндогенных и экзогенных факторов, а также особенности течения атеросклероза при различных нозологиях.

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [7], выявляемое с помощью ультразвукового исследования атеросклеротическое поражение сонных артерий рассматривают в качестве одного из вариантов поражения органов-мишеней. Так, констатация увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) более 0,9 мм или явное наличие атеросклеротической бляшки подразумевает высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и высокую вероятность распространенного атеросклероза [9]. Согласно данным ВНОК (2009), у здоровых лиц до 30 лет ТИМ составляет $0,52 \pm 0,04$ мм, от 30 до 40 лет — $0,56 \pm 0,02$ мм, от 40 до 50 лет — $0,60 \pm 0,04$ мм, старше 50 лет — $0,67 \pm 0,03$ мм. Доказано, что различие в ТИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда с 10% до 15%, риска развития инсульта — с 13% до 18% [2].

Эндотелий является сложным и многофункциональным органом. Выполняя барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функцию, эндотелий играет важную роль и в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Функциональная целостность эндотелия обеспечивает антитромботическую и антиатерогенную активность и нарушение любой из функций может привести к появлению заболеваний, обусловленных тромбозом и атеросклерозом. Таким образом, нарушение эндотелиальной функции является важным незави-

симым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее время отмечается увеличение удельного веса больных с сочетанной патологией — в частности, болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. В условиях системной и легочной гипертензии с выраженной тканевой гипоксией сердечно-сосудистая система и, в частности, эндотелий оказываются в крайне неблагоприятных условиях.

В этой связи значительный интерес вызывает изучение состояния эндотелия общих сонных артерий у больных с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Цель работы — изучить особенности состояния ОСА у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ХОБЛ в зависимости от возраста.

Материал и методы

Обследовано 67 пациентов с АГ I-II стадии в сочетании с ХОБЛ I-II стадии в фазе ремиссии.

В группу больных АГ в сочетании с ХОБЛ вошли 64 пациента (49 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 40 до 60 лет, которые в последующем были разделены на 2 возрастные группы: 40-50 и 51-60 лет.

Для анализа результатов исследования были набраны 2 группы сравнения: 25 человек с изолированным течением АГ и 20 человек с изолированным течением ХОБЛ в возрасте от 40 до 60 лет. Все группы сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

При отборе пациентов для исследования критериями исключения явились: АГ тяжелой степени и другие виды симптоматической АГ, ХОБЛ III-IV стадии, ХСН III-IV функционального класса, ИБС (все клинические формы), декомпенсированное легочное сердце, сахарный диабет, беременность и кормление

Таблица 1

Сравнительная характеристика толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий

Возрастные группы	Показатель	Больные АГ	Больные ХОБЛ	Больные АГ с ХОБЛ	p	p ₁	p ₂	p ₃
40-50 лет	n	12	12	17				
	ТИМ, мм	0,79±0,09	0,75±0,05	0,86±0,16	0,020	0,192	0,183	0,030
51-60 лет	n	13	8	50				
	ТИМ, мм	0,93±0,30	0,82±0,17	0,96±0,25	0,350	0,358	0,713	0,133

Примечание: p- достоверность различий между основными группами (межгрупповой дисперсионный анализ), p₁ - достоверность различий (критерий Стьюдента) между группами АГ и ХОБЛ, p₂ - достоверность различий (критерий Стьюдента) между группами АГ и АГ с ХОБЛ, p₃ - достоверность различий (критерий Стьюдента) между группами ХОБЛ и АГ с ХОБЛ.

грудью, нарушение мозгового кровообращения, отказ больного от участия в исследовании.

Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) измеряли на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке на аппарате PHILIPS En Visor линейным датчиком с частотой 7 МГц [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистического пакета программ “Microsoft Excel” и BIOSTAT. Для проверки гипотезы о равенстве средних двух групп использовался критерий Стьюдента, для трех групп — межгрупповой дисперсионный анализ. Для определения различий по качественным признакам для двух групп использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера, для трех групп — χ^2 .

Результаты и обсуждение

При ультразвуковом исследовании ОСА у пациентов в возрасте от 40 до 50 лет ТИМ в группе АГ составила 0,79 мм, а в группе ХОБЛ — 0,75 мм (p=0,183) (табл. 1). ТИМ ОСА у лиц с сочетанием АГ и ХОБЛ в данной возрастной группе составила 0,86 мм и достоверно превышала таковую только при сравнении с больными с изолированным течением ХОБЛ (p=0,030) (табл. 1). Это объясняет тот факт, что формирование необратимой бронхообструкции с развитием постоянной альвеолярной гипоксии, артериальной гипоксемии, а также хроническое персистирующее воспаление (местное и системное) оказывают повреждающее влияние на эндотелий. [3, 8].

Можно считать, что при сочетанной патологии ХОБЛ и АГ увеличение ТИМ ОСА обусловлено как отрицательным влиянием высоких цифр АД на эндотелий, так и хроническим персистирующим воспалением [1, 5, 6, 10].

Согласно данным ВНОК (2009), больных всех трех групп возрастной категории от 40 до 50 лет по полученным величинам ТИМ ОСА можно отнести к группе повышенного риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений — таких, как инфаркт миокарда и инсульт. Цветовое дуплексное сканирование сонных артерий в возрастной группе от 40 до 50 лет выяви-

ло наличие стеноза как у больных с изолированным течением ХОБЛ, так и при сочетании ХОБЛ и АГ. При ХОБЛ стенозирование ОСА в пределах 20 — 25% выявлено в 17% случаев от числа обследованных. В группе с сочетанной патологией процент стенозирования ОСА на уровне 20% — 35% был выявлен в 53% случаев. При изолированном течении АГ признаков стеноза ОСА не выявлено (p=0,003) (табл. 2).

Обнаружение атеросклеротических бляшек в сонных артериях увеличивает степень риска сердечно-сосудистых событий по сравнению лишь с диффузным увеличением ТИМ ОСА. Известно, что площадь атеросклеротической бляшки увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели происходит увеличение ТИМ [11]. Таким образом, по результатам полученных данных, больные с изолированным течением ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ имеют больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными с изолированным течением АГ.

Сравнительный анализ ТИМ ОСА в старшей возрастной группе (51-60 лет) не выявил достоверных различий (p=0,350) (табл. 1). Но при этом самые высокие значения ТИМ ОСА были в группе больных с сочетанной патологией и составили 0,96 мм, против 0,93 мм с изолированным течением АГ и 0,82 мм с изолированным течением ХОБЛ (табл. 1).

Определено, что в процессе старения организма в сосудистой системе происходят закономерные изменения: уменьшение артерий в диаметре, снижение их эластичности, повышение жесткости, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение метаболических процессов и т. д. [12].

Таким образом, отсутствие достоверных отличий ТИМ ОСА в данной возрастной группе объясняется инволюционными изменениями в сосудистой стенке.

Вместе с тем, стеноз ОСА в возрастной группе от 51 до 60 лет при изолированном течении ХОБЛ составил от 20 до 35% и был выявлен в 38% случаев, что достоверно отличает эту группу от лиц с изолированным течением АГ, где стеноза не было выявлено, как и в возрастной группе от 40 до 50 лет (p=0,042) (табл. 2). В группе больных с сочетанной патологией АГ и ХОБЛ уровень стеноза ОСА составлял от 20 до 45% и был выявлен у каждого четвертого пациента (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика стеноза общих сонных артерий

Возрастные группы	Показатель	Больные АГ	Больные ХОБЛ	Больные АГ с ХОБЛ	p	p ₁	p ₂	p ₃
40-50 лет	n	12	12	17				
	Стеноз	-	2 (16,7%)	9 (52,9%)	0,004	0,478	0,003	0,064
51-60 лет	n	13	8	50				
	Стеноз	-	3 (37,5%)	12 (24%)	0,081	0,042	0,057	0,414

Примечание: p- достоверность различий между основными группами (χ^2); p₁-достоверность различий (точный критерий Фишера) между группами АГ и ХОБЛ, p₂- достоверность различий (точный критерий Фишера) между группами АГ и АГ с ХОБЛ, p₃- достоверность различий (точный критерий Фишера) между группами ХОБЛ и АГ с ХОБЛ.

Таким образом, можно сделать предположение, что системное воспаление при ХОБЛ более агрессивно влияет на процессы атерогенеза [5], нежели только высокие цифры АД.

Заключение

Сочетание АГ с ХОБЛ значительно ухудшает состояние эндотелия ОСА, способствует прогресси-

рованию атеросклероза и значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Заболевания, протекающие с хроническим персистирующим воспалением, способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротических процессов в сосудистой стенке. Поэтому при ХОБЛ целесообразно проводить как исследование состояния общих сонных артерий, так и коррекцию выявленных нарушений.

Литература

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология 2008; 1:5-13.
2. ВНОК. Национальные клинические рекомендации. Москва, 2009г. С.34-35.
3. Кароли Н.А., Петров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2005; 9:10-16.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология — Москва, 2003. С.322.
5. Милютина О.В., Чичерина Е.Н. Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией//Пульмонология 2009; 3:43-46.
6. Оганов Р.Г. Дислипидемии и атеросклероз. Москва, 2009. С.86-88.
7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии — Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. (3-й пересмотр). Москва, 2008.
8. Gurevich V.S. Influenza, autoimmunity and atherogenesis// Autoimmun Rev 2005; 4(2): 101-105.
9. Hodis H.N., Mask W.J., Labree L. et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events // Ann intern Med 1998; 128:262-269.
10. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Catapano G. et al. Relationship between carotid wall thickness and forearm blood flow reserve in hypertension // Coron Artery Dis 1995; 6:845-850.
11. Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. respire. Crit. Care Med. 1999; 159:1605-1611.
12. Proctor D.N., Parker B.A. Vasodilatation and vascular control in contracting muscle of aging human // Microcirculation 2006; 13(4):315-327.

Abstract

The study was aimed at investigating endothelial function of common carotid arteries in patients with isolated arterial hypertension (AH), isolated chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and their combination.

The study included 67 patients with AH and COPD, as well as 45 patients with either AH or COPD (the comparison group), aged from 40 to 50 and from 51 to 60 years. Ultrasound assessment of common carotid artery (CCA) intima-media thickness (IMT) demonstrated significantly increased IMT in patients with a combination of AH and COPD, comparing to participants with isolated AH or COPD. In addition, CCA stenosis was observed in COPD patients and individuals with AH combined with COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, common carotid artery intima-media thickness.

Поступила 03/12-2009

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЗДНИЙ ФЕРТИЛЬНЫЙ ПЕРИОД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭСТРАДИОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Хабибулина М.М.^{1*}, Николаенко О.В.², Гришина И.Ф.¹

Уральская государственная медицинская академия Росздрава — кафедра поликлинической терапии с курсом инструментальной диагностики ФПК и ПП¹; ГКБ № 41², Екатеринбург

Резюме

В статье изложены результаты ультразвукового эхокардиографического исследования 126 женщин, страдающих АГ в позднем фертильном периоде (ПФП). При сравнительном анализе структурно-геометрических и объемно-сферических показателей левых отделов сердца установлено, что у пациенток с АГ в ПФП с измененным уровнем эстрадиола процесс ремоделирования протекает с более выраженным нарушением геометрии левых отделов сердца, чем у пациенток с АГ в том же периоде с нормальным уровнем половых гормонов.

Ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца у женщин исследуемых клинических групп является ремоделирование с формированием ГМЛЖ, преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта.

Ключевые слова: артериальная гипертония, поздний фертильный период, ремоделирование левых камер сердца, эстрадиол.

В последние годы внимание ученых как в нашей стране, так и за рубежом, направлено на изучение проблемы артериальной гипертонии как одного из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Однако актуальность изучения АГ предопределена не только большой распространенностью данного заболевания, но и высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющих нередко фатальное значение. Повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин не вызывает сомнений [7]. Причину этого ряд исследователей видит в изменении гормонального фона, который меняется в различные периоды жизни женщины. Прежде всего, речь идет о начинающемся снижении уровня эстрогенов в ПФП [3,4,6,7], которые обладают кардиопротективным действием. Также в условиях гормонального дисбаланса происходит повышение АД, структурно-функциональная перестройка отделов сердца. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может, наряду с другими факторами, способствовать развитию АГ или ухудшать течение данного заболевания в этот период. Однако несмотря на несколько клинических исследований, касающихся зависимости изменений морфофункционального состояния сердца от уровня эстрогенов в сыворотке крови у женщин в климактерическом периоде [1,9], в доступной нам литературе мы не встретили данных, посвященных изменениям в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца у женщин в поздний фертильный период в зависимости от уровня половых гормонов. Кроме того, учитывая тот факт, что у женщин в пременопаузе нередко имеет место прогрессирование сопутствующей АГ, вносящей свой “вклад” в структурную перестройку левых камер сердца, связанную с дисбалансом половых гормонов, достаточно актуальным, на наш взгляд, является изучение особенностей ремоделирования камер сердца

у женщин, страдающих АГ в ПФП и имеющих определенные изменения уровня половых гормонов, в том числе эстрадиола, что может иметь прогностическое значение для данной категории пациенток в климактерическом периоде. Не изученным остается вопрос о патогенетической связи между уровнем эстрогенов в сыворотке крови и структурно — геометрической перестройкой левых камер сердца у женщин с АГ.

Также практически не изучены вопросы частоты формирования различных типов ремоделирования левого желудочка у женщин с АГ и возможного участия уровня в этом процессе эстрадиола и связанных с ним гемодинамических нарушений. По нашему мнению, исследования в этом направлении имеют научный и практический интерес, так как на их основе появится возможность разработать рекомендации, направленные на повышение качества обследования женщин с АГ с целью ранней диагностики вовлечения сердца в патологический процесс и предупреждения развития возможных осложнений.

Целью данного исследования явилось изучение морфофункционального состояния левых камер сердца и формирование различных типов геометрического ремоделирования у женщин с АГ в поздний фертильный период с нормальным и сниженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови.

Материал и методы

Обследованы 126 женщин с АГ в позднем фертильном периоде — от 35 до 45 лет, средний возраст — $40,33 \pm 3,20$ лет. Длительность ГБ составляет в среднем $4,3 \pm 1,7$ лет. В исследование включали больных ГБ со средним уровнем систолического АД $157,5 \pm 5,2$ мм рт. ст. и средним уровнем диастолического артериального давления $99,5 \pm 3,8$ мм рт.

Таблица 1

Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у женщин с АГ в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови

Показатель	Группа контроля (n = 40)	АГ с нормальным уровнем эстрадиола (n = 62)	АГ со сниженным уровнем эстрадиола (n = 64)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ИСЛП (ед)	0,63±0,04	0,68±0,01.	0,70±0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ИСЛЖ диаст.(ед)	0,56±0,05	0,65±0,03	0,70±0,01	<0,001	<0,05	<0,001
ИММЛЖ (г/мл)	778,35±15,4	119,38±9,3	125,9±7,7	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП сист. (см)	11,42±0,05	1,47±0,02	1,28±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
ТМЖП диаст. (см)	0,92±0,06	1,09±0,08	0,87±0,08	<0,05	<0,001	<0,05
ТЗСЛЖ сист. (см)	1,56±0,29	1,59±0,17	1,63±0,20	<0,01	<0,05	<0,05
ТЗСЛЖ диаст.(см)	0,92±0,06	1,09±0,07	1,09 ±0,12	<0,05	<0,001	<0,001
ОТС	0,43±0,01	0,48±0,04	0,40±0,04	<0,01	<0,01	<0,01
КДР	4,29±0,4	4,72±0,3	4,96±0,21	<0,001	<0,05	<0,001
КСР	2,69 ± 0,26	2,96± 0,4	3,04± 0,15	<0,001	<0,001	<0,001
КДОи/ИММЛж	0,62±0,01	0,69 ±0,01	0,81±0,13	<0,05	0,01	<0,001

ст. В исследование не включали пациенток, имеющих клинические проявления ИБС, ХСН, дислипидемию, сахарный диабет, реноваскулярную патологию, дабы исключить влияние этих недугов на изучаемые параметры внутрисердечной гемодинамики.

Все исследуемые пациентки с ГБ были разделены на две группы. Группу I составили 62 женщины, (средний возраст – 39,01±2,77 лет) с ГБ в позднем фертильном периоде с нормальным уровнем эстрадиола в сыворотке крови (средний уровень – 0,60±0,08 пкг/мл). В группу II вошли 64 женщины, (средний возраст – 41,11±3,7 лет) с ГБ в ПФП (с сохраненным ритмом и характером менструаций) со сниженным уровнем эстрадиола (среднее значение – 0,29±0,05 пкг/мл). Пациентки, составившие клинические группы, были сопоставимы по возрасту, тяжести течения и продолжительности АГ и медикаментозной терапии.

Таблица 2

Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у женщин с АГ в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови

Тип ремоделирования	АГ с нормальным уровнем эстрадиола (n = 62)	АГ со сниженным уровнем эстрадиола (n=64)
Нормальная геометрия	34 (54,8%)	19 (29,7%)*
КР	5 (8,1%)	6 (9,4%)
Всего случаев ГМЛЖ в том числе:	23 (37,1%)	39 (60,9%)*
ЭТ ГМЛЖ	16 (25,8%)	26 (40,6%)*
КТ ГМЛЖ	7 (11,3%)	13 (20,3%)

Примечание: *p<0,05, – различия достоверны при сравнении типов ремоделирования в двух группах женщин.

Всем пациенткам проводилась двухмерное эхокардиографическое обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций левого желудочка. Исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP 10 (USA) векторным датчиком с частотой 2,5 МГц по стандартной методике.

Для оценки геометрии левых отделов сердца изучались следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (см), толщина задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (см), конечный систолический размер левого желудочка (КСР_{лж}, см), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР_{лж}, см), индексы сферичности левого предсердия в диастолу (ИС_{лп}, ед.) и левого желудочка в диастолу (ИС_{лж}, ед.), относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС_{лж}, ед.), масса миокарда левого желудочка (ММ_{лж}, г) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ_{лж}, г/м²). [2,8] В соответствии с принципами Lang R. et al. [5,10] выделялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР_{лж}) – ОТС_{лж} 0,45 ед. и более и ИММ_{лж} менее 105 г/м² у женщин; концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГ_{лж}) – ОТС_{лж} 0,45 ед. и более и ИММ_{лж} 105 г/м² и более у женщин; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГ_{лж}) – ОТС_{лж} менее 0,45 ед. и ИММ_{лж} 105 г/м² и более у женщин.

Для оценки систолической функции левого желудочка рассчитывались следующие показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВ_{лж}, %), фракция сокращения левого желудочка (ФС_{лж}, %), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР, ед.), рассчитанный по формуле ИСИР = ФВ ЛЖ/ИСЛЖ [5], интеграл аортального потока

Таблица 3

**Основные параметры систолической функции левого желудочка у женщин с
АГ и нормальным и сниженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови**

Показатель	Группа контроля (n=40)	АГ с нормаль- ным уровнем эстрадиола (n = 62)	АГ со сниженным уровнем эстрадиола (n = 64)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
КДОи	49,01±10,19	55,56±4,0	63,94±3,2	<0,001	<0,001	<0,001
КСО и	16,59±4,94	18,19±5,7	19,78±2,80	<0,001	<0,001	нд.
FE	69,14±3,17	67,01±0,07	67,92± 4,17	<0,001	<0,01	<0,05
FS	36,06±3,63	37,23± 3,61	38,19±3,7	<0,001	<0,001	<0,05
УО и	29,76±9,38	37,99±6,9	44,9±8,23	<0,001	<0,001	<0,01
Ао пиковая скорость	0,97±0,07	1,02±0,15	1,04±0,17	нд.	нд.	нд.
Ао время ускорения	108,95±4,64	84,56±21,01	71,55±9,7	<0,001	<0,001	<0,05
Ао интеграл потока	0,219±0,04	0,212±0,04	0,204±0,03	нд.	нд.	<0,05
Ао пиковый гра- диент	4,24±1,14	4,33±0,68	4,56±1,26	нд.	<0,05	<0,05
КСМС	106,31±15,82	125,55±19,11	135,8±16,8	<0,05	<0,001	<0,001
ИСИР	106,361±1,30	69,74±0,87	60,55±1,28	<0,001	<0,001	<0,05
КСМС/КДОи	2,123±0,06	2,173±0,12	2,254±0,08	<0,05	<0,001	<0,001
ФВ/ КСМС	0,67±0,11	0,57±0,14	0,46±0,12	<0,05	<0,001	<0,01

(м), трансортальный градиент (мм рт. ст.), ударный объем (УО, мл), конечно-систолический меридиональный стресс (КСМС, дин/см^2), рассчитанный по методике R.Devereux: $\text{КСМС} = \{0,98 \times (0,334 \times \text{КСР} \times \text{САД}) / \text{ТЗС}_{\text{лж сист}} \times (1 + \text{ТЗС}_{\text{лж сист}} / \text{КСР}) - 2\} \times 10$, где САД — среднее артериальное давление, $\text{ТЗС}_{\text{лж сист}}$ — толщина задней стенки левого желудочка в систолу.

Состояние диастолической функции левого желудочка сердца оценивалось на основании следующих показателей: скоростей раннего диастолического наполнения (Е, м/с) и позднего диастолического наполнения левого желудочка (А, м/с), интеграла трансмитрального потока (м), интегралов скоростей Е и А (м), отношения интегралов А и Е (ед.), времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка ($\text{DT}_{\text{Е}}$, с), времени изоволюмического расслабления (ВИР, мс), конечного диастолического давления (КДД, мм рт. ст.), конечно-диастолического напряжения стенок левого желудочка ($\text{КДНС}_{\text{лж}}$, дин/см^2).

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0”. Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Геометрия левого желудочка (ЛЖ) играет центральную роль в нормальной его функции и в процессе ремоделирования сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Многочисленные

экспериментальные и клинические работы поддерживают важную концепцию, что ремоделирование сердца представляет собой прогрессирующий процесс, причем, начиная с определенного момента, он развивается независимо от статуса гемодинамики.

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей левых камер сердца у женщин с АГ в поздний фертильный период с нормальным и измененным уровнем эстрадиола установлено, что исследуемые параметры в клинических группах характеризовались, прежде всего, изменением сферической формы левого предсердия и желудочка, стремлением последних к переходу от физиологической эллипсоидной модели в сторону сферической (табл.1).

У женщин с АГ в ПФП с измененным содержанием в сыворотке крови эстрадиола значения $\text{ИС}_{\text{лж}}$ оказались достоверно большими, чем у больных ГБ в ПФП с нормальным уровнем этих лабораторных данных ($p < 0,05$).

Показатели, характеризующие геометрию левого предсердия ($\text{ИС}_{\text{лп}}$), у пациенток с ГБ в ПФП с нормальным и измененным уровнем данного гормона достоверно отличались между собой ($p < 0,05$), имелась тенденция к сферизации левого предсердия у пациенток с АГ в ПФП со сниженным эстрадиолом.

Следует подчеркнуть, что выявленная тесная отрицательная корреляционная связь между определяемым уровнем эстрадиола в сыворотке крови и величиной $\text{ИС}_{\text{лж}}$ ($r = -0,48$; $p \leq 0,05$) дает основание предполагать, что при дальнейшем снижении эстрадиола в сыворотке крови будет нарастать “сферизация” ЛЖ.

Таблица 4

Состояние параметров активной релаксации миокарда левого желудочка у женщин с АГ с нормальным и сниженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови

Показатель	Группа контроля (n = 40)	АГ с нормальным уровнем эстрадиола (n = 62)	АГ со сниженным уровнем эстрадиола (n = 64)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Скорость E (м/сек)	0,84±0,11	0,66±0,08	0,65±0,9	<0,001	<0,001	нд.
Интеграл E (м)	0,14±0,03	0,11±0,03	0,09±0,03	<0,05	<0,05	<0,05
Интеграл E/ общий инт. потока	0,63±0,07	0,57±0,08	0,53±0,06	<0,05	<0,001	нд.
ВИР (мсек)	66,45±6,51	103,6±6,5	106,6±5,79	<0,001	<0,001	<0,001

Изменение сферичности левого желудочка сердца у женщин с АГ в ПФП сопровождалось достоверным утолщением межжелудочковой перегородки в 1 группе пациенток по сравнению с контролем ($p<0,001$). Это может свидетельствовать о превалировании у женщин с АГ и низким уровнем эстрадиола асимметричного увеличения стенок ЛЖ за счет гипертрофии его задней стенки. Так, наблюдалось утолщение задней стенки левого желудочка в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем; наиболее выраженные изменения были у пациенток 2 группы ($p<0,05$), при этом гипертрофия стенок левого желудочка сердца формировалась равномерно, без видимых зон локальной гипертрофии.

Закономерно в исследуемых группах менялись и более точные структурные показатели левого желудочка сердца — такие, как $ММ_{лж}$ и $ИММ_{лж}$. Значения этих параметров у женщин с АГ в том же периоде оказались достоверно выше у лиц с измененным уровнем эстрадиола ($p<0,001$).

Таким образом, по данным нашего исследования, структурно-геометрические показатели у женщин, страдающих АГ и сниженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови, характеризуются, прежде всего, изменением формы левого предсердия и желудочка — переходом от физиологической эллипсоидной в сферическую, что подтверждают достоверно большие значения показателей ИСлп и ИСлж в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем ($p<0,001$). Следует отметить, что “сферизация” левых камер сердца является не только ранним признаком повреждения сердца, но и пусковым моментом для развития ХСН. Кроме того, принимая во внимание увеличение, в сравнении с контролем, в исследуемых клинических группах ИММЛЖ и низкие значения ОТС в сочетании с достоверным ростом КДР ($p<0,001$), можно предположить, что у женщин с АГ, имеющих снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови, ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца является ремоделирование с формированием ГМЛЖ, преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта — прогностически неблагоприятного

варианта ремоделирования в плане быстрого прогрессирования ХСН.

Данное суждение нашло подтверждение в результатах корреляционного анализа эхокардиографических показателей у женщин в клинических группах, который обнаружил четкую взаимосвязь увеличения ИММЛЖ и КДР ($r=0,55$, $p<0,05$), а также отрицательную корреляционную связь между параметрами ОТС и КДР левого желудочка ($r=-0,45$, $p<0,05$). Следовательно, развитие гипертрофии левого желудочка сопровождается расширением полости и снижением относительной толщины его стенки. Доказательством этому могут служить и выявленные достоверные различия в сравнении с контролем соотношения КДОи/ИММЛЖ, отражающие преобладание утолщения стенок левого желудочка или его дилатации, как у женщин с АГ и сниженным уровнем эстрадиола ($p<0,001$), так и у женщин с АГ и нормальным уровнем эстрадиола в сыворотке крови ($p<0,001$).

Выявленные различия в структурно-геометрических показателях позволяют предположить, что у женщин с АГ в ПФП с измененным уровнем эстрадиола можно с большей частотой ожидать формирование гипертрофических типов перестройки геометрии левых отделов сердца, чем у пациенток с АГ в ПФП, имеющих сохраненный гормональный фон. Для подтверждения данного суждения на следующем этапе нами проведен анализ частоты развития различных типов ремоделирования в исследуемых группах.

У пациенток с АГ в ПФП с измененным уровнем гормона ремоделирование с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка имело место в 60,9% случаев, при этом в 20,3% наблюдений с формированием концентрического типа и в 40,6% — с эксцентрическим его вариантом (табл.2).

Среди больных АГ в ПФП с нормальным гормональным фоном в 8,1% случаев формировался концентрический тип ремоделирования, тогда как гипертрофические типы структурной перестройки левого желудочка встречались реже: концентрический — в 11,3%, эксцентрический — в 25,8% случаев.

Таблица 5

Показатели жесткости миокарда левого желудочка у женщин с АГ с нормальным и сниженным уровнем эстрадиола в сыворотке крови

Показатель	Группа контроля (n=40)	АГ с нормальным уровнем эстрадиола (n=62)	АГ со сниженным уровнем эстрадиола (n= 64)	p1- 2	p1-2 – к	1 -2
Скорость А (м/сек)	0,61±0,15	0,62±0,06	0,67±0,15	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Интеграл А (м)	0,08±0,01	0,09±0,01	0,08±0,02	Н.д.	Н.д.	<0,05.
Интеграл А/интеграл Е	0,65±0,16	0,78±0,27	0,86±0,21	Н.д.	<0,001	<0,05.
Интеграл А/общий интеграл потока	0,37±0,07	0,46±0,07	0,45±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Время замедления Е мсек	180,35±20,9	145,3±33,77	120,5±14,65	<0,05	<0,001	<0,001
КДД (мм рт.ст.)	10,92±2,39	13,91±3,89	17,1±3,2	<0,001	<0,001	<0,05
КДНС (дин/см)	10,82±2,82	13,24±4,97	19,2±4,03	<0,01	0,001	<0,001

Нормальная геометрия встречалась у 54,8% пациентов в ПФП с нормальным уровнем гормонов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых камер сердца у женщин с АГ в ПФП с измененным гормональным фоном протекает достоверно чаще с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (как с концентрическим, так и с эксцентрическим вариантом), чем у больных АГ в ПФП с нормальным уровнем гормонов ($p<0,05$) (табл. 2). Можно предположить, что имеющиеся различия в частоте формирования гипертрофических типов ремоделирования у женщин с различным уровнем эстрадиола в сыворотке крови, прежде всего, обусловлено имеющим место дефицитом эстрадиола и формированием преимущественно эксцентрического варианта ГМЛЖ.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, имеющаяся у пациенток с АГ в ПФП с измененным уровнем гормона систолическая дисфункция, наличие которой подтверждают достоверно большие, чем в 1 группе, значения ФС ($p<0,01$), при достоверно больших, чем в 1 группе, значениях УО ($p<0,001$) и КСМС ($p<0,001$), может развиваться как следствие выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, которой сопутствует разряженность капиллярной сети. Это может приводить к развитию и прогрессированию миокардиальной недостаточности, о чем косвенно свидетельствуют более низкие значения ИСИР ($p<0,05$) и более высокие – КСМС ($p<0,05$) у лиц с АГ в ПФП с измененным гормональным фоном по сравнению с больными АГ в тот же период и нормальным гормональным фоном.

Ввиду того, что данный производный показатель (ИСИР) позволяет оценить контрактильность миокарда левого желудочка в зависимости от степени сферизации левого желудочка, то выявленные отличия у женщин с АГ и различным уровнем эстрогенов

в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой могут свидетельствовать о неблагоприятных тенденциях в плане нарастания снижения насосной и сократительной функции левого желудочка по мере прогрессирования ремоделирования левых камер сердца.

Достоверно более значимое снижение значений ФВ и ИСИР на фоне высоких значений объемных показателей левого желудочка и КСМС у женщин с АГ и низким содержанием в сыворотке крови эстрадиола, в сравнении с группой женщин с нормальным уровнем эстрадиола, свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей миокарда преодолевать возрастающие нагрузки, возможной трансформации у какой-то части женщин этой группы, тоновой дилатации в прогрессирующую миогенную, что приводит к более выраженному изменению геометрической формы левого желудочка, резкому увеличению напряжения его стенок и, как следствие, снижению насосной функции сердца. Таким образом, у женщин с АГ в позднем фертильном периоде со сниженным уровнем гормонов в сыворотке крови достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с изменениями в расчетных показателях КДО и ИСИР и КСМС свидетельствует о систолической дисфункции левого желудочка и переходе адаптивного ремоделирования в дезадаптивный.

Следует отметить, что выявленные корреляционные связи между уровнем эстрадиола в крови и структурно-геометрическими параметрами ЛЖ дают основание предполагать, что уровень эстрадиола в сыворотке крови также вносит вклад в процесс ремоделирования левых камер сердца у женщин с АГ. Отрицательные корреляционные связи между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и таким эхокардиографическим показателем как ИС ЛЖ ($r = -0,48$, $p<0,05$) позволяют полагать, что при снижении уров-

ния эстрадиола в крови нарастает сферизация левого желудочка. Кроме того, возможно, что, по мере снижения уровня эстрадиола в сыворотке крови, будет нарастать гипертрофия ЛЖ, о чем свидетельствуют выявленные тесные коррелятивные связи между уровнем эстрадиола и таким показателем как ОТС ($r=0,33$, $p<0,05$). Подтверждением этому может служить и выявленная отрицательная значимая коррелятивная связь между уровнем эстрадиола и объемными показателями левого желудочка в диастолу ($r=-0,35$, $p<0,01$), что предполагает при снижении уровня эстрадиола преобладание процесса гипертрофии над процессом дилатации и, возможно, формирование смешанных концентрическо-эксцентрических вариантов ремоделирования.

Сердечный цикл можно представить в виде следующих друг за другом фаз: систолическое сокращение, активное расслабление и диастолическое наполнение. Диастола представляет собой сложный гемодинамический процесс, находящийся под влиянием целого ряда факторов, включающих в себя релаксацию (расслабление) и жесткость миокарда левого желудочка, состояние систолической функции, размер предсердий и величину конечно-диастолического давления в левом желудочке. Изменение любого из этих компонентов может привести к возрастанию сопротивления наполнению левого желудочка во время диастолы, то есть к диастолической дисфункции. Процесс релаксации можно разделить условно на пассивную релаксацию, когда процесс возвращения левого желудочка к первоначальным размерам и падение давления в нем происходит самостоятельно, и активную релаксацию, когда подобные изменения происходят под влиянием “накачивания” крови из левого предсердия.

Значения показателей, характеризующих диастолическую функцию левых отделов сердца, у пациенток с АГ в двух группах существенно отличались между собой и свидетельствовали о диастолической дисфункции во 2 группе (табл.4,5). Достоверное уменьшение ($p<0,001$) DT_E во 2 группе свидетельствует об увеличении жесткости миокарда левого желудочка у данной категории больных. Подтверждением этому могут служить и достоверно большие ($p<0,001$) значения во 2 группе таких показателей жесткости миокарда, как КДД и КДНС_{лж}.

Достоверные различия в исследуемых группах получены в значениях интеграла Е, которые оказались достоверно ниже у женщин с АГ в ПФП с измененным уровнем эстрадиола в сравнении ($p<0,001$) с больными АГ с нормальным уровнем данного гормона. Это свидетельствует о нарушении процесса расслабления миокарда левого желудочка, вследствие чего происходит замедление

снижения давления в полости левого желудочка в раннюю диастолу, при этом в более выраженной форме при АГ в тот же период и измененным гормональным фоном. О снижении активной релаксации говорит и достоверное повышение ВИР во 2 группе в сравнении с 1 группой ($p<0,001$).

Различия были достоверны ($p<0,001$) в исследуемых группах и в значениях отношения интегралов А и Е, тесно коррелирующего с конечным диастолическим давлением в левом желудочке, часто используемого для оценки раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка. Этот показатель оказался достоверно выше у пациенток с АГ в ПФП и с низким значением эстрадиола в сыворотке крови в сравнении с группой больных АГ с его нормальным уровнем ($p<0,001$).

Таким образом, принимая во внимание полученные различия в ряде значимых показателей диастолической функции миокарда левого желудочка, можно сделать предположение о диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с АГ в ПФП с низким уровнем эстрадиола. Она рассматривается как следствие снижения релаксации и повышения жесткости миокарда левого желудочка. Вместе с тем, женские половые гормоны оказывают благоприятное влияние на тонус сосудов и АД, а дефицит половых стероидов способствует повышению активности прессорных влияний на сосуды и является одним из факторов риска развития ремоделирования левых камер сердца. Этим, по-видимому, можно объяснить более высокий уровень АД у женщин в данном периоде, отягощенным изменением половых гормонов, появление ремоделирования левых отделов сердца.

Представленные в статье данные важны для практического врача, так как позволяют прогнозировать течение АГ, изменения в структурно-функциональном состоянии левых камер сердца в ПФП и в последующие периоды жизни женщины – период менопаузы и постменопаузы. Особенно следует учитывать тот факт, что гипертрофия ЛЖ является самостоятельным фактором риска быстрого развития различных осложнений, имеющих нередко фатальное значение: ХСН, ишемии миокарда, протекающей в виде ее безболевой разновидности и прогностически значимых желудочковых дисритмий.

Выводы

1. Снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови у женщин с АГ в ПФП может являться одним из факторов, отягощающих процесс ремоделирования левых отделов сердца.

2. У пациенток с АГ в ПФП и с низким уровнем эстрадиола достоверно чаще регистрируется разви-

тие гипертрофических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка (преимущественно эксцентрического варианта) в сравнении с больными АГ в ПФП с сохраненным уровнем исследуемых половых гормонов.

Литература

1. Васюк Ю.А., Козина А.А., Юшук Е.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования у больных с артериальной гипертензией // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т.4. - № 2. - С. 79-80.
2. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У. и др. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных с артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца // Кардиология. - 2000. - №3. - с.31-36.
3. Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов // Пробл. эндокринологии. - 2001. - № 43. - С. 45-53.
4. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Рудаков А.В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертензии у женщин // Российский мед. ж. - 1999. - №3. - С. 5-9.
5. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Изд. дом "Видар-М", 2008. - 512 с.
6. Скорнякова М.Н., Сырочкина М.А. Гипоменструальный синдром. Руководство для врачей. - Екатеринбург. - 2006. - 236 с.
7. Сметник В.П., Кулакова В.И. Руководство по климактерию. - Москва. - 2002. - 687 с.
8. Devereux R.B., Savage D.D., Sachs I.I. et al. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension // J. Am. Cardiol. - 1999. - Vol.51. - P.171-176.
9. Koren M.J., Devereux R.B., Casale D.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated women essential hypertension // Ann Int Med - 1999/-vol 144. - P.345-352
10. Lang R., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations of chambers quantification // Eur.J.Echocardiography. - 2006. - V.7. - N.2. - P.79-108.

Abstract

The paper presents the results of the ultrasound echocardiography among 126 hypertensive women in late fertile period (LFP). The comparative analysis of left heart structure, geometry, and volume-spherical parameters demonstrated that in LFP women with arterial hypertension (AH) and disturbed estradiol levels, heart remodelling is characterised by more advanced left heart geometry disturbances than in their peers with normal estradiol levels.

The most prevalent variant of disturbed left heart geometry was heart remodelling with left ventricular hypertrophy, specifically eccentric hypertrophy.

Key words: Arterial hypertension, late fertile period, left heart remodelling, estradiol.

Поступила 24/10-2009

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ (СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ)

Барт Б.Я.¹, Макаров О.В.¹, Рунихина Н.К.^{1*}, Волкова Е.В.¹, Попова Л.В.¹, Андросова Ю.М.¹, Ткачева О.Н.²

ГОУ ВПО "РГМУ" им. Пирогова Росздрава¹, лечебный факультет; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий², Москва

Демографическая ситуация в России в настоящее время характеризуется уменьшением численности населения вследствие низкой рождаемости при высокой смертности, снижением продолжительности жизни и увеличением заболеваемости всех категорий населения. За период 1992-2003 гг. суммарная естественная убыль населения России составила 9,6 млн. человек [1]. Для разработки мер по преодолению демографического кризиса и укреплению общественного здоровья необходимо изучение факторов, вызывающих негативные тенденции репродуктивного процесса. Медицинские аспекты данной проблемы являются предметом исследования врачей различных специальностей.

Очевидно, что здоровье человека формируется с внутриутробного периода и во многом зависит от здоровья матери и течения беременности. К сожалению, за последнее десятилетие педиатры регистрируют рост у детей практически всех групп заболеваний, среди которых лидируют патология опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (в 2,6 раза), системы кровообращения (в 2,5 раза), кроветворных органов и крови (в 2,3 раза), эндокринной системы (в 2,2 раза), мочеполовой системы (в 2,2 раза) [2, 3]. Таким образом, в настоящее время к репродуктивному возрасту молодые люди подходят со значительным грузом соматических заболеваний. Некоторые физиологические процессы при беременности провоцируют развитие ряда хронических заболеваний. Беременность сопровождается дислипидемией, инсулинорезистентностью, следствием которых становятся гестационный диабет и преэклампсия. Изменения в системе коагуляции у беременных десятикратно увеличивают риск развития венозного тромбоза, в половине случаев из которых причиной являются наследственные тромбофилии, скрытые до наступления беременности. К третьему триместру объем циркулирующей крови увеличивается в полтора раза, что может быть причиной формирования кардиомиопатий, гломерулопатий, аневризм сосудов и артериовенозных анастомозов. Внутрипеченочный гестационный холестаз провоцирует в дальнейшем развитие холелитиаза [4].

Одной из наиболее распространенных форм патологии у беременных является артериальная гипертензия (АГ). По данным отечественных исследователей в России АГ встречается у 5-30% беременных. АГ в период беременности существенно влияет на ее течение и исход,

является основной причиной перинатальных потерь [5, 6, 7]. Перинатальная смертность ($30-100\text{‰}_{00}$) и преждевременные роды (10-12%) у беременных с хронической АГ значительно превышают соответствующие показатели у беременных без гипертензии [6]. Гипертензия увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты [7, 8]. Осложнениями АГ также являются прогрессирующая плацентарная недостаточность (ПН) и синдром задержки роста плода, а в тяжелых случаях — асфиксия и его гибель. Предшествующая беременности даже мягкая АГ увеличивает риск развития преэклампсии в 2 раза, тем самым значительно ухудшая прогноз беременности и родов [9, 10]. По данным ВОЗ, на долю гипертензивного синдрома приходится 20-30% от всех причин материнской смертности [7, 11]. Отдаленный прогноз матерей, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Дети этих женщин подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии.

Гипертензивные состояния при беременности представлены группой заболеваний, существующих до беременности, либо развившихся непосредственно в связи с гестационным процессом. Все гипертензивные состояния, существовавшие у женщины до беременности или диагностированные до 20-й недели ее развития, объединяются понятием "хроническая АГ". Гестационная АГ индуцируется беременностью, развивается во второй половине (после 20-й недели гестации), характеризуется нарушением полиорганной перфузии и при прогрессировании может трансформироваться в наиболее тяжелые осложнения беременности — преэклампсию (гестационная АГ и протеинурия) и эклампсию (присоединение судорог).

Изучение распространенности гипертензивных состояний при беременности, а также взаимосвязанных с нею факторов, является необходимым для оценки состояния здоровья беременных в целом и прогнозирования заболеваемости матерей и их потомства. Результаты таких исследований в различных популяционных группах целесообразно использовать для определения стратегии улучшения медицинской помощи дан-

Таблица 1

Динамика распространенности артериальной гипертензии при беременности, демографических показателей и сопутствующей соматической патологии участниц исследования

Параметр	Участницы исследования			p
	1995 год (n=486)	2000 год (n=532)	2008 год (n=525)	
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., абс.(%)	39(8,0)	50(9,4)	56(10,7)	* NS; ** NS; *** NS
Диагноз АГ, абс.(%)	63(13)	112(21)	56(10,7)	* 0,006; ** 0,0000; *** NS
Средний возраст, М $\pm$ SD лет	25,4 $\pm$ 5,6 (17-41)	25,9 $\pm$ 5,4 (16-43)	28,1 $\pm$ 5,1(17-46)	* NS; ** p<0,001; *** p<0,001
Паритет родов, абс.(%)				* 0,03; ** 0,0000; *** 0,007
I	347 (71,4)	431 (81,0)	333 (63,4)	
II	122 (25,1)	74 (13,9)	166 (31,6)	
III	17 (3,5)	25 (4,7)	18 (3,4)	
>III	0	2 (0,4)	8 (1,5)	
ИМТ, М $\pm$ SD кг/м ²	23,7 $\pm$ 4,1	23,8 $\pm$ 5,0	22,7 $\pm$ 3,7	* NS; ** p<0,05; *** p<0,05
Заболевания эндокринной системы:	15 (3,1)	22 (4,2)	60 (11,4)	* 0,37; ** 0,000;*** 0,000
щитовидной железы	12 (2,5)	15 (2,8)	39 (7,4)	* 0,13; **0,3; *** 0,02
нарушение жирового обмена, абс.(%)	5 (1,0)	12(2,3)	17 (3,2)	
Анемия, абс.(%)	113(23,3)	173(32,5)	195(37,1)	* 0,001; ** 0,1; *** 0,000
Заболевания системы органов дыхания, абс.(%)	22 (4,5)	30 (6,4)	76 (14,5)	* NS; ** 0,000; *** 0,000
Заболевания желудочно-кишечного тракта, абс.(%)	29 (6,0)	50 (9,4)	99 (18,9)	* 0,04; ** 0,000; *** 0,000
Заболевания мочевыделительной системы, абс.(%)	95 (19,3)	77 (14,5)	45 (8,6)	*0,03; **0,003; ***0,000
Другие заболевания, абс.(%)	22 (4,5)	12 (2,3)	27 (5,2)	* NS; ** 0,03; *** NS
Преэклампсия, абс.(%)		30(5,6)	50(9,5)	**0,04
Здоровые, абс.(%)	33 (6,8)	38 (7,1)	9 (1,7)	***0,000

Примечание: * — достоверность различий между группами 1995 и 2000 гг, ** - между 2000 и 2008 гг, *** — между 1995 и 2008гг.

ной категории пациенток, создания профилактических программ, разработки комплекса диагностических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение осложнений.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики распространенности гипертензивных состояний при беременности и взаимосвязанных с ними демографических, социальных факторов и соматической патологии по данным наблюдения беременных за период с 1995 года по 2008 год, а также особенностей течения беременности при хронической артериальной гипертензии с оценкой метаболических изменений.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе нескольких женских консультаций города Москвы. В первой части этой работы была проанализирована распространенность АГ среди беременных — пациенток женских консультаций за 1995 (486 женщин), 2000 (532 женщин) и 2008 (525 женщин) годы. Анализировали возраст, социальный статус, наследственность, наличие сопутствующих к моменту беременности заболеваний. Эту часть работы проводили методом сплошного статистического наблюдения.

Во второй части работы, по данным наблюдений 2008 года, исследовали особенности динамики клини-

ческого артериального давления (АД), метаболических показателей, течения и исходы беременности и родов у женщин с хронической АГ (56 пациенток) в сравнении с беременными-нормотониками (469 женщин). Клинико-функциональное обследование проводилось в первом (при постановке на учет по беременности), во втором (22-24 недели) и в третьем триместрах (30-32 неделя), а также непосредственно перед родами. Обследование пациенток включало традиционные методики исследования, используемые в акушерско-гинекологической практике.

Статистическую обработку полученных данных проводили в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc., США, версия 6,0).

Результаты и обсуждение

I. Анализ распространенности артериальной гипертензии и структуры соматической патологии у беременных, наблюдавшихся в 1995, 2000 и 2008 годах

Динамика распространенности АГ по годам в группах исследования, а также характеристика пациенток по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), числу родов представлены в табл. 1.

Распространенность АГ в 1995, 2000 и 2008 гг. составила 8%, 9,4% и 10,7% соответственно, т. е. наблюдает-

ся, хотя и недостоверная, однако четкая тенденция к увеличению числа беременных с АГ.

Критерием АГ считали уровень АД 140 мм рт.ст. и выше для систолического и/или 90 мм рт.ст. и выше для диастолического давления, хотя до недавнего времени в акушерской практике для диагностики АГ наряду с абсолютными цифрами давления использовали и критерии его динамики в период гестации. Повышение АД у беременной на 30 мм рт.ст. для систолического и/или на 15 мм рт.ст. для диастолического давления в сравнении с предыдущими показателями, даже если абсолютное значение его не достигало 140/90 мм рт.ст., рассматривали как гипертензивное состояние, и в этих случаях устанавливался диагноз АГ. Использование этого критерия в 1995 и 2000 годы практически удваивало число пациенток с АГ: в 1995 году 8% из 13%, а в 2000 году — 9,4% из 21% пациенток с диагнозом АГ имели абсолютное повышение АД, т. е. АД 140/90 мм рт.ст. и выше.

Подъем систолического АД на 30 мм рт.ст. и/или диастолического АД на 15 мм рт.ст. от исходного уровня, рекомендованный ранее как диагностический критерий гестационной АГ, даже если абсолютные величины АД ниже 140/90 мм рт.ст., в настоящее время исключен из рекомендаций ЕОГ-ЕОК, 2003, комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 2003, комитета экспертов американской Рабочей группы по АГ в период беременности, 2000, JNC7, 2003, так как имеющиеся данные показывают, что у женщин этой группы не возрастает количество неблагоприятных исходов [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Одним из факторов, объясняющих некоторое увеличение в 2008 году числа беременных с АГ, можно считать достоверно **повышенный средний возраст** исследуемых пациенток за этот период: $28,1 \pm 5,1$ лет в сравнении с $25,4 \pm 5,6$ лет и $25,9 \pm 5,4$ лет в 1995 и 2000 годы соответственно ($p < 0,001$). **Пациентки с АГ во все годы наблюдения были старше** в сравнении с другими участницами исследования: в 1995 году — $28,6 \pm 6,1$ лет против $24,9 \pm 5,3$ лет, $p < 0,001$; в 2000 — $28,5 \pm 6,3$ лет против $25,2 \pm 5,0$ лет, $p < 0,001$; в 2008 — $29,1 \pm 4,4$ лет против $27,7 \pm 5,2$, $p < 0,001$, соответственно.

В 2008 г. отмечается изменение соотношения первично и повторнородящих беременных в пользу последних. Если в 1995 году доля первородящих составила 71,4%, в 2000 году — 81%, то в 2008 году этот показатель был достоверно ниже и равен 63,4% ($p = 0,000$; $p = 0,007$, соответственно). Увеличение доли повторнородящих в 2008 году является, очевидно, результатом реализации государственной демографической политики и обеспечения “материнским капиталом” при вторых и последующих родах. Этот же факт, вероятно, определяет увеличение среднего возраста участниц исследования за 2008 год.

Известно, что распространенность АГ увеличивается среди тучных пациентов. И хотя средние показатели

ИМТ участниц исследования в 1995, 2000 и 2008 годах не имели тенденции к увеличению, а даже, напротив, средние по группе в 2008 году были ниже, чем у женщин в 1995 и 2000 годы ($22,7 \pm 3,7$ кг/м² против $23,7 \pm 4,1$ кг/м² и $23,8 \pm 5,0$ кг/м² соответственно, $p < 0,05$), в 2008 году отмечено **увеличение количества женщин с ожирением** ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Динамика распространенности нарушения жирового обмена за 1995, 2000 и 2008 годы составила 1%, 2,3% и 3,2% соответственно, последний показатель достоверно был повышен в сравнении с предыдущим, $p = 0,02$. Ожирение в настоящее время является общемировой проблемой, чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Тучность при беременности является причиной многих осложнений: гестационного диабета, АГ, преэклампсии, тромбоэмболии, слабости родовой деятельности, развития врожденных аномалий плода. Пациенткам с ожирением чаще приходится проводить кесарево сечение, что сопровождается у них повышенным риском инфицирования операционного шва. Дети этих матерей в дальнейшем, как правило, также страдают ожирением [18]. Профилактика этой проблемы может осуществляться только до наступления беременности, так как худеть во время беременности строго противопоказано. Женщины с высоким ИМТ на этапе планирования беременности должны быть обследованы с целью выявления сахарного диабета и АГ. Эти пациентки должны быть информированы о возможных осложнениях во время беременности и родов. С наступлением беременности рекомендовано проведение УЗ-исследований в 18–22 недели и перед родами для выявления аномалий развития плода. Со второй половины беременности осуществляется динамический контроль за уровнем АД, глюкозы крови, протеинурии. Во всех случаях необходим индивидуальный план ведения родов и послеродового периода, включающий мероприятия, направленные на предотвращение развития кровотечений, инфекций, тромбоэмболических осложнений.

Необходимо отметить увеличение распространенности в целом экстрагенитальной патологии у беременных. Заболевания эндокринной системы, помимо ожирения, наблюдались у 3,1% и 4,2% в 1995 и 2000 годы, а в 2008 году отмечено увеличение этого показателя до 11,4% ($p < 0,001$). Среди эндокринных заболеваний **патология щитовидной железы лидирует по величине роста** за годы наблюдения: с 2,5% и 2,8% в 1995 и 2000 годах до 7,4% в 2008 году (в сравнении с первой точкой, $p = 0,0003$). Собственно гормональные изменения и связанные с беременностью изменения метаболического статуса способны приводить к перестройке функционального состояния щитовидной железы: с первых недель на фоне высокого уровня эстрогенов увеличивается уровень тиреоидных гормонов (связанного Т3 и Т4), после 20-й недели концентрация этих гормонов выходит на плато, оставаясь неизменным вплоть до родоразрешения [19]. Нарастание уровня тиреотроп-

ного гормона (ТТГ) происходит обычно в рамках нормативных значений, однако у 20% беременных отмечается транзиторное снижение его концентрации. Уровень свободного Т4 зависит от насыщения организма женщины йодом. При йододефиците концентрация свободного Т4 может снижаться на 30% [20]. Дисфункция щитовидной железы при беременности, по данным мировой статистики, отмечается у 1-2% беременных, однако последние публикации подтверждают увеличение этого показателя за счет субклинических форм гипер- или гипотиреоза [21]. Наибольшие проблемы связаны с дефицитом йода. Москва является зоной умеренного его дефицита. К тому же беременность повышает потребность в тиреоидных гормонах и способствует развитию относительной йодной недостаточности. Следствием указанных факторов является развитие гипотиреоза. У 40% беременных с гипотиреозом причиной его является аутоиммунный тиреоидит, при лабораторном исследовании в этих случаях обнаруживаются специфические антитела. При развитии гипотиреоза резко возрастает риск спонтанного прерывания беременности. Снижение функции щитовидной железы ассоциируется с нарушением неврологического развития плода. Заболевания щитовидной железы (диффузный и узловой токсический зоб), протекающие с признаками гипертиреоза, также отрицательно влияют на течение беременности и ее исходы, увеличивая риск развития АГ, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной гибели плода, кровотечений в родах [21]. В связи с регистрируемым в последние годы значительным ростом заболеваний щитовидной железы у беременных и, вероятно предположить с учетом мировой практики, увеличением доли субклинических нарушений ее функции, целесообразно введение обязательного скрининга на этапе планирования беременности. Обследование женщин должно включать контроль уровня ключевых гормонов щитовидной железы, титра антител с целью раннего выявления патологических изменений и их коррекции.

По нашим данным, возрастает распространенность заболеваний бронхо-легочной системы, желудочно-кишечного тракта. Заболевания органов дыхания наблюдались у 4,5%, 6,4% и 14,5% беременных в соответствии с периодами исследования. Динамика распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта по годам составила 6%, 9,4% и 18,9%. Таким образом, за последние годы у молодых женщин произошло увеличение частоты встречаемости патологии органов дыхания и пищеварения почти в 3 раза.

Также необходимо акцентировать внимание на высокой распространенности анемического синдрома. Анемия (железодефицитная) отмечалась у 23,3% беременных в 1995 году. В 2000 году этот показатель увеличился до 32,5% ($p=0,001$), а в 2008 году составил 37,1% ($p<0,001$ в сравнении с первой точкой наблюдения). У беременных с анемией чаще отмечается артериальная

гипотензия, распространенность которой колеблется от 26,7% в 1995 году, до 15,4% в 2000 и 14,4% в 2008 гг. Диагноз артериальной гипотензии (АД ниже 100/60 мм рт.ст.) при беременности в последние годы устанавливается реже, так как снижение АД в первые недели гестации без дополнительной симптоматики (слабости, головной боли, головокружения, предобморочных, ортостатического характера, состояний и т. д.) расценивается в настоящее время как физиологическая норма. Диагноз гипотензии выносится при появлении связанных со снижением АД жалоб у беременной.

Среди наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы необходимо выделить пролапс митрального клапана. Последний в 1995 году был диагностирован у 7,4% беременных, в 2000 — у 9,4%, в 2008 — у 11,8% (или у 75% женщин из всех обследованных при помощи ЭхоКГ). Другие заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности врожденные пороки сердца, нарушения ритма и проводимости, были отмечены у 1%, 2,3% и 2,3% беременных в соответствии с годами наблюдения.

В нашем исследовании исключение, с точки зрения общей динамики, составляют заболевания мочевыделительной системы: за период наблюдения отмечено достоверное снижение процента беременных, имеющих данную патологию с 19,5% в 1995 году до 8,6% в 2008 году. Однако этот феномен не улучшает показатели заболеваемости в целом. Соматическая патология наблюдается у подавляющего числа участниц исследования. Количество беременных, признанных практически здоровыми, в 1995 году было 6,8%, в 2000 — 7,1%, а в 2008 этот показатель достоверно снизился до 1,7% ($p<0,001$).

Ухудшение соматического статуса современных беременных за период наблюдения отрицательно повлияло и на результаты гестационного процесса. Одним из наиболее тяжелых осложнений второй половины беременности является развитие преэклампсии. Если в 2000 году это осложнение было диагностировано у 5,6% наблюдающихся беременных, то в 2008 году — у 9,5% ($p=0,04$). Данные по “гестозу/преэклампсии” за 1995 год не использовали, так как в этот период в акушерской практике применяли различные критерии для диагностики данного состояния, а в некоторых случаях и другие термины, например, “нефропатия”. В связи с этим адекватно трактовать показатели распространенности этой патологии не представляется возможным.

Анализ структуры заболеваемости по подгруппам у беременных с АГ и при нормотонии за 1995 и 2000 годы не выявил достоверных отличий за исключением меньшей распространенности анемии у женщин с АГ в 2000 году: 3,3% против 20,8%, $p=0,03$.

II. Сравнительный анализ динамики индекса массы тела, уровня артериального давления и метаболического статуса по триместрам при АГ у беременных — участниц исследования в 2008 году.

Таблица 2

Характеристика беременных с артериальной гипертензией и группы сравнения

Показатель	Беременные с ХАГ (n=56)	Контрольная группа (n=469)	p
Средний возраст, M±SD лет	29,1±4,4	27,7±5,2	<0,001
ИМТ, M±SD кг/м ²	24,1± 4,6	22,5±3,5	<0,001
Семейное положение: замужем	32(56,7)	255(54,4)	NS
абс.(%) не замужем	24(43,3)	214(45,6)	
Образование: среднее	30(52,8)	203(43,3)	NS
абс.(%) высшее	26(47,2)	266(56,7)	
Проф. занятость: работает	42(75)	375(80)	NS
абс.(%) домохозяйка	10(17,9)	55(11,7)	
учащаяся	4(7,1)	39(8,3)	
Паритет родов			NS
I	34(60)	299(63,8)	
абс.(%) II	22(40)	144(30,7)	
III	0	18(3,8)	
>III	0	8(1,7)	
Наследственность по АГ:			0,0000
абс.(%) отягощена	27(48,2)	47(10)	
не отягощена	29(51,8)	422(90)	
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, абс.(%):			
пролапс митрального клапана	8(14,3)	50(10,6)	NS
другие	5(8,9)	22(4,7)	NS
Другие сопутствующие заболевания, абс.(%):			
системы органов дыхания	8(14,3)	68(14,5)	NS
желудочно-кишечного тракта	13(23,2)	86(18,3)	NS
эндокринной системы	11(19,6)	49(10,4)	0,04
(заболевания щитовидной железы; ожирение)	(5(8,9); 7(12,5))	(34(7,3); 10(2,1))	(NS;
мочевыделительной системы	6(10,7)	39(8,3)	0,002)
половой	6(10,7)	41(8,7)	NS
другие	5(8,9)	22(4,7)	NS

В настоящем разделе приводим данные анализа особенностей течения гестационного периода у беременных с хронической АГ (ХАГ). Группа наблюдения за 2008 год составила 525 беременных, среди которых 56 женщин имели ХАГ.

В табл. 2 представлена характеристика основной группы беременных с АГ в сравнении с участницами исследования, имевших исходно нормальные цифры АД.

Группы были сопоставимы по социальному статусу, семейному положению и паритету родов. Характерной для всех лет исследования закономерностью, о которой упоминалось в предыдущем разделе, является более старший возраст пациенток с АГ. В основной группе женщины имели также повышенный индекс массы тела: $24,1 \pm 4,6$ кг/м² против $22,5 \pm 3,5$ кг/м², $p < 0,001$. Как и следовало ожидать, выявлено статистически высокосignificantное различие между группами по наследственной предрасположенности к АГ. Структура соматической патологии в группах была приблизительно одинаковой. Исключением был достоверно **повышенный показатель распространенности ожирения** в основной группе: 12,5% против 2,1%, $p = 0,002$.

Данные ИМТ, уровня АД и лабораторных показателей по триместрам этих групп пациенток представлены в табл. 3.

На протяжении всей беременности у **женщин с АГ** регистрировался **достоверно повышенный ИМТ**. Уровень клинического АД (систолического и диастолического) в основной группе закономерно во всех точках наблюдения был выше по сравнению с беременными без АГ. В I триместре в основной группе регистрировался **достоверно повышенный уровень мочевого кислоты**: $197,5(168,0; 245,0)$ мкмоль/л против $163,0(138,0; 194,0)$ мкмоль/л, $p = 0,004$. При сравнении лабораторных показателей во II и III триместрах значимых отличий в уровне глюкозы, холестерина, триглицеридов и мочевого кислоты выявлено не было.

При изучении в динамике показателей ИМТ, уровня АД и метаболических показателей в различные триместры беременности в группе пациенток с АГ были выявлены следующие особенности. Как в основной группе, так и в группе сравнения отмечалось закономерное увеличение ИМТ беременных к концу беременности: в начале III триместра на 17% в основной группе и на 14% в группе сравнения, перед родами прирост ИМТ по группам был одинаковым — 21% от исходных показателей ИМТ. В обеих группах отмечалось достоверное увеличение к III триместру показателей общего холестерина плазмы крови ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ для основной и контрольной групп). В группе сравнения в этот период выявлено достоверное увеличение уровня мочевого кислоты на 17 % по сравнению с показателями в начале

Таблица 3

Динамика индекса массы тела, уровня артериального давления и лабораторных показателей по триместрам у беременных с артериальной гипертензией и в контрольной группе (Ме; 25-75%)

	Показатель	Беременные с ХАГ (n=56)	Группа контроля (n=469)	p
I триместр	ИМТ, кг/м ²	23,0(20,0;26,4)	21,8(20,1;24,3)	0,014
	АД сист., мм рт.ст.	120,0(110;127,5)	110,0(100;110)	0,0000
	АД диаст., мм рт.ст.	70,0(70;80)	70(60;70)	0,0000
	Гемоглобин, г/л	132,0(124,0;139,0)	128,0(121,0;136,0)	NS
	Холестерин, ммоль/л	4,15(3,82;4,89)	4,48(3,95;5,05)	0,6
	Триглицериды, ммоль/л	2,6(2,3;3,2)	2,8(2,3;3,1)	0,7
	Глюкоза, ммоль/л	4,3(4,1;4,7)	4,2(3,8;4,5)	0,08
	Мочевая кислота, мкмоль/л	197,5(168,0;245,0)	163,0(138,0;194,0)	0,004
II триместр	ИМТ, кг/м ²	25,0(21,8;27,4)	22,8(21,4;25,4)	0,0077
	АД сист., мм рт.ст.	120,0(110;120,0)	110,0(100;110)	0,0000
	АД диаст., мм рт.ст.	70,0(70;80)	70(60;70)	0,0000
	Гемоглобин, г/л	125,0(116,0;132,0)	122,0(113,5;128,0)	NS
	Холестерин, ммоль/л	5,49(5,05;7,3)	5,59(4,88;6,39)	NS
	Триглицериды, ммоль/л	2,6(2,1;3,4)	2,6(2,3;2,9)	NS
	Глюкоза, ммоль/л	4,0(3,6;4,2)	4,0(3,7;4,4)	NS
	Мочевая кислота, мкмоль/л	191,0(167,0;232,0)	182,0(151,0;212,0)	NS
III триместр	ИМТ, кг/м ²	27,0(22,7;29,2)	24,8(23,2;27,3)	0,033
	АД сист., мм рт.ст.	120,0(110;120,0)	110,0(100;110)	0,0000
	АД диаст., мм рт.ст.	70,0(70;80)	70(60;70)	0,0008
	Гемоглобин, г/л	120,5(115,0;132,0)	121,0(115,0;129,0)	NS
	Холестерин, ммоль/л	6,2(5,6;7,0)	6,87(5,9;7,7)	NS
	Триглицериды, ммоль/л	2,7(1,9;3,3)	2,6(2,3;2,9)	NS
	Глюкоза, ммоль/л	4,2(3,8;5,1)	4,1(3,6;4,6)	NS
	Мочевая кислота, мкмоль/л	194,0(160,0;277,0)	190,5(162,0;229,0)	NS
	ИМТ перед родами, кг/м ²	27,8(24,8;31,3)	26,3(24,5;28,9)	0,04

беременности ($p < 0,001$). В основной группе показатели мочевой кислоты с начала беременности были выше в сравнении с данными женщин без АГ и к III триместру существенно не изменились. Уровень глюкозы плазмы крови в исследуемой группе на протяжении всей беременности достоверно не менялся.

При проведении корреляционного анализа между уровнем АД и показателями ИМТ в различные периоды гестационного процесса были выявлены достоверные взаимосвязи в группе сравнения (беременные без АГ). Уровень АД диастолического в I, II и III триместрах положительно коррелировал с показателями ИМТ исходно, $r = 0,4$; $r = 0,54$ и $r = 0,64$, соответственно; $p < 0,05$. Показатели ИМТ перед родами коррелировали с уровнем диастолического АД в I триместре, $r = 0,45$, $p < 0,05$, и в III триместре, $r = 0,54$, $p < 0,05$. Показатели АД как диастолического, так и систолического, в III триместре оказались тесно взаимосвязаны с ИМТ во II триместре, $r = 0,74$ и $r = 0,65$, соответственно, $p < 0,05$. Была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями мочевой кислоты во II и III триместрах с ИМТ перед родами, $r = 0,7$ и $r = 0,44$, $p < 0,05$. Существование положительной корреляционной взаимосвязи при беременности показателей ИМТ и уровня АД, мочевой кислоты подтверждает наличие общих механизмов регуляции метаболических процессов и тонуса сосудов и, как следствие, необходимости контроля за этими параметрами на протяжении всего гестационного периода.

В группе пациенток с АГ данные корреляционные связи были недостоверны. Вероятно, у пациенток с АГ вследствие существующего нарушения в регулировании тонуса сосудов и сопутствующих метаболических сдвигов связи между уровнем АД и показателями ИМТ, выявляемые при беременности у женщин-нормотоников, не являются столь устойчивыми. К тому же, уровень АД у некоторых пациенток активно контролировали при помощи гипотензивных препаратов. В нашем исследовании постоянная (2 недели и более) антигипертензивная терапия проводилась у 11% пациенток из основной группы. Применяли метилдопу, антагонисты кальция (коринфар), бета-адреноблокаторы (эгилок, локрен). Исходы беременности и родов, а также отмеченные осложнения представлены в табл. 4.

Пациентки с ХАГ чаще имели различные осложнения беременности. В нашем исследовании у каждой второй (48%) при проведении УЗИ выявлялись признаки плацентарной недостаточности (ПН). У каждой третьей женщины (32%) из основной группы развилась преэклампсия (ПЭ). В группе беременных-нормотоников ПЭ диагностирована у 6,8% женщин. Относительный риск (ОР) развития ПЭ у женщин с ХАГ в 4,5 раза выше в сравнении с беременными-нормотониками (ОР=4,5; 95%-й ДИ — 2,6-7,3; $p = 0,0005$). У всех женщин-участниц исследования беременность завершилась рождением живых детей, у двоих из группы сравнения — двойней. В среднем по группе показатели веса и роста плода в группах сравнения достоверно не отличались. Однако

Таблица 4

Осложнения беременности и ее исходы

Показатель	Беременные с ХАГ (n=56)	Группа контроля (n=469)	p
Плацентарная недостаточность, абс.(%)	27(48)	94(20)	0,0000
Преэклампсия, абс.(%)	18(32)	32 (6,8)	0,0000
Вес плода, г	3290,0(3000;3750)	3400,0(3100;3720)	NS
Рост плода, см	51,0(50,0;52,0)	51,0(50,0;52,0)	NS
Кесарево сечение	12(22)	94(20)	0,8
Преждевременные роды	0	9(2)	

доля “маловесных” и “относительно маловесных” плодов, т. е. с весом до 2999г в группе пациенток с АГ составила 25%, а в группе сравнения не превышала 17% ($p=0,1$). Показатели массы тела новорожденного является одним из наиболее объективных критериев репродуктивного здоровья женщин, отражающим условия внутриутробного развития плода. Соматическая патология беременных в значительной степени влияет на эти показатели. Практически у всех женщин регистрировалась сопутствующая экстрагенитальная патология. Одной из наиболее распространенных проблем современных беременных является анемия.

К концу беременности анемический синдром (гемоглобин < 110 г/л) выявлялся у 226(43%) среди всех участниц исследования. У этих пациенток в I триместре были достоверно более низкие цифры АД диастолического: $67,5 \pm 0,6$ мм рт.ст. против $69,2 \pm$ мм рт.ст. в группе без анемии, $p < 0,01$. Исходно антропометрические показатели женщин, имевших и не имевших в дальнейшем анемию, не отличались. Однако во II, III триместрах и перед родами в группе с анемическим синдромом ИМТ был ниже в сравнении с группой без анемии. Перед родами ИМТ в группах составил $26,6 \pm 0,3$ кг/м² и $27,4 \pm 0,2$ кг/м², соответственно, $p < 0,01$. Плацентарная недостаточность по данным УЗИ отмечалась одинаково часто в обеих группах: у 52(23,1%) пациенток с анемическим синдромом, в группе сравнения — у 69(23,1%). Вместе с тем, снижение уровня АД в первой половине беременности в сочетании со снижением гемоглобина матери отрицательно влияют на плацентарное кровообращение и, как результат, способствуют развитию осложнений второй половины беременности. Преэклампсия развивалась у 28(12,4%) женщин с анемическим синдромом и у 22(7,4%) беременных в контрольной группе, $p=0,05$. Хотя вес и рост плодов этих женщин достоверно не отличался от показателей группы сравнения, при оценке по шкале Апгар на 5 мин жизни у новорожденных от анемичных матерей показатели были достоверно ниже — $8,3 \pm 0,1$ балла против $8,7 \pm 0,1$ баллов в группе контроля ($p < 0,01$). На 1 мин жизни отличия были незначимыми, оценка по шкале Апгар составила $7,8 \pm 0,2$ баллов и $8,0 \pm 0,1$ баллов, соответственно.

Увеличение за годы наблюдения частоты анемии беременных более, чем в 1,5 раза может свидетельствовать об ухудшении качества жизни и увеличении уровня патологии как матери, так и плода. Развивающаяся при

стойкой анемии гипоксия плода вызывает поражение основных его органов и систем, нарушает развитие новорожденного. Состояние здоровья женщины при анемии также подвержено опасности, о чем свидетельствует увеличение частоты развития преэклампсии. Отмеченный феномен достоверно более низкого уровня диастолического АД в I триместре у беременных, у которых в дальнейшем развился анемический синдром, вероятно, влияет на формирование всего патологического процесса нарушения фетоплацентарного кровообращения и приводит к полиорганным нарушениям, повышению АД, протеинурии и другим, свойственным преэклампсии, изменениям.

Полученные нами результаты в ходе данного исследования согласуются в целом с динамикой показателей заболеваемости беременных по России за последние десятилетия. По данным ЦНИИОИЗ Росздрава и Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ за период с 1991-2006 годы отмечается ухудшение состояния здоровья беременных, что характеризуется увеличением частоты анемии (2,5 раза, в настоящее время — 40% по стране), дисфункции щитовидной железы (10-кратный рост за этот период), частоты заболеваний почек (в 2,6 раза), нарушений системы кровообращения (в 2 раза) [22]. По нашим наблюдениям, за период с 1995 по 2008 год отмечается рост распространенности АГ у беременных на фоне увеличения возраста рожавших женщин, числа тучных пациенток и отягощенной наследственности. Увеличение доли беременных с ХАГ в значительной степени ухудшает течение гестационного процесса, повышает риск развития ПН, преэклампсии, рождения “маловесных” детей. Рост экстрагенитальной патологии, в определенной степени закономерный в условиях увеличения возраста беременных, сопровождается нарастанием акушерской и перинатальной заболеваемости.

По России отмечается двукратное увеличение частоты “позднего токсикоза”, невынашивания, внутриутробного инфицирования плода [22]. Ухудшение показателей здоровья женщин можно рассматривать как ведущий фактор снижения здоровья рождающегося потомства. Становится очевидной необходимость принятия мер по борьбе с патологией гестационного периода, ряда профилактических программ для детей и подростков, а также диспансерного обследования молодых женщин на этапе планирования беременности.

Выводы

1. АГ наблюдается у 8-11% беременных. С 1995 года по 2008 год отмечается тенденция к увеличению распространенности АГ среди беременных.

2. За последние годы отмечается достоверное увеличение среднего возраста беременных, а также числа женщин с нарушением жирового обмена, что способствует увеличению распространенности АГ при беременности.

3. В эти годы у беременных возросла распространенность соматической патологии. В настоящее время менее 2% женщин относятся к числу здоровых.

4. На фоне ухудшения общего соматического статуса современных беременных наблюдается достоверное увеличение частоты развития одного из наиболее опасных гипертензивных осложнений гестационного периода — преэклампсии (в целом по группе с 5,6% в 2000 году до 9,5% в 2008 году).

5. Беременные с АГ, как правило, были старше и имели избыточную массу тела. В начале беременности у этих женщин регистрировался более высокий уровень мочевого кислоты в сравнении с женщинами-нормотониками.

6. У беременных-нормотоников отмечалась положительная взаимосвязь между уровнем диастолического АД и ИМТ. Повышение АД к концу беременности коррелировало с увеличением ИМТ. У женщин-гипертоников подобной взаимосвязи между этими показателями не выявлено.

7. У каждой второй беременной с АГ отмечалась ПН, у каждой третьей развивалась преэклампсия. В группе женщин-нормотоников эти осложнения регистрировали достоверно реже: ПН — у 20%, преэклампсия — у 6,8% беременных. Предшествующая беременности АГ увеличивала риск развития преэклампсии в 4,5 раза.

8. В III триместре отмечено развитие анемического синдрома у 43% женщин, что сопровождалось пониженными цифрами диастолического АД в первой половине беременности, нарушением нормального увеличения массы тела женщины в период гестации и способствовало более частому развитию преэклампсии. Новорожденные от анемичных матерей имели достоверно низкую оценку по шкале Апгар на 5 мин жизни.

Литература

1. Архангельский В.Н., Иванова А.Е., Рыбаковский Л.Л., Рязанцев С.В. Практическая демография. — М., 2005. — 279 с.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 г.). Москва, 2003.
3. Фофанова И.Ю. Необходимость и некоторые особенности предгравидарной подготовки в современных условиях // Гинекология (том 11) №1, 2009: 76-78.
4. Kaaja R., Greer I./Manifestations of chronic disease during pregnancy//JAMA, 2005; 294:2751-2757.
5. Савельева Г.М. Акушерство. Москва. Медицина. 2000. с.328- 9.
6. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО МИА, 1997. 436 с.
7. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1989, с.109.
8. Chaouat G., TranchotDiallo J., Volumenie J. L. et al. // Am. J. Reprod. Immunol.— 1997. — Vol. 37.— P. 427-434.
9. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных // Артериальная гипертензия — 2006. — том 12 — №1 — с.7-15.
10. Rath W. Treatment of hypertensive diseases in pregnancy — general recommendations and long-term oral therapy // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 1997. — Nov.-Dec. — 201(6): 240-6.
11. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Перевод с англ. Москва. Медицина. 1989; 654 с.
12. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных — М.: ПАГРИ, 2006 — 140с.
13. Gifford RW, August PA, Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. July 2000. 38 p.
14. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2003. — V.21. -№6. — P.1011-1053.
15. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure// Hypertension.-2003. — V.42.-P.1206-1256. /
16. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension//J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
17. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart J. — 2003 — V.24. — P.761-781.
18. Satpathy H.K., Fleming A., Frey D. et al. Maternal obesity and pregnancy//2008, Sep 15; 120(3): E01-9
19. Burrow G. Thyroid function and hyperfunction during gestation// Endocr Rev 1993; 14:194
20. Vermiglio F., Lo Persti V.P., Scaffidi Argentina G. et al./Maternal hypothyroxinemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders//Clin Endocrinol (Oxf), 1995; 42:409-15
21. Greer I.A., Nelson-Piercy C., Walters B.N.J. Maternal medicine. Medical problems in pregnancy//2007, Churchill Livingstone Elsevier; 367pp
22. Суханова Л.П., Глушенкова В.А. Эволюция репродуктивного процесса в России в переходный период (с позиций службы охраны материнства и детства). Информационно-аналитический вестник. Социальные вопросы здоровья населения. 2007.

Поступила 22/01-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: runishi@rambler.ru

[Барт Б.Я. — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, Макаров О.В. — д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Рунихина Н.К. (*контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Андросова Ю.М. — аспирант кафедры поликлинической терапии, Волкова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Попова Л.В. — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Ткачева О.Н. — д.м.н., проф., руководитель терапевтического отделения].

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ларина В.Н.^{1*}, Барт Б.Я.¹, Балабанова Э.Л.²

Российский государственный медицинский университет МЗ и СР¹; Диагностический клинический центр № 1 ЮЗАО г. Москвы², Москва

Резюме

Изучена частота встречаемости анемии и ее влияние на течение ХСН у больных различного возраста, наблюдаемых в поликлинических условиях.

В исследование было включено 282 (86ж/196м) больных с ХСН II-IV ФК по NYHA в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 67 (62-73)).

По результатам исследования анемия выявлялась у 18,8% больных ХСН, а среди лиц старше 60 лет — у 20,2%. Частота анемии у мужчин (11%) и женщин (9,2%) в пожилом возрасте была одинакова. Не было отмечено разницы по встречаемости анемии у пожилых больных с сохраненной (21%) и со сниженной ФВЛЖ (19,3%). При нарушенной функции почек анемия выявлялась у 36,9% пожилых больных ХСН. В большинстве случаев анемия была нормоцитарной, дефицит железа имелся у 36,9%, витамина В₁₂ — у 6,5%, фолатов — у 10,9% пожилых больных. У 45,6% больных анемия была неясного генеза. Выявлена тесная связь анемического синдрома при ХСН с возрастом, уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, ассоциации с возрастом, уровнем клиренса креатинина, сахарным диабетом.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из распространенных и прогрессирующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенном увеличении численности больных с ХСН старших возрастных групп; предполагается, что к 2016 г. по сравнению с 1996 г. прирост числа таких больных превысит 50%. Помимо возрастных особенностей на течение сердечной недостаточности влияют и коморбидные состояния, среди которых немаловажное значение принадлежит анемии. На сегодняшний день имеется ряд исследований, в которых приводятся сведения о том, что у больных сердечной недостаточностью анемия встречается гораздо чаще, чем в популяции (от 12 до 55,6%) [2, 10]. Авторы исследований признают неблагоприятное воздействие анемии на течение и прогноз ХСН. В связи с этим сохраняется актуальной проблема сердечной недостаточности, протекающей с анемией, у пожилых лиц. В литературе встречаются единичные работы, посвященные оценке распространенности анемии и клинической картины при ХСН, особенно пожилого возраста [1-3].

Цель данной работы — оценить распространенность анемии и ее влияние на течение хронической сердечной недостаточности у больных различного возраста, наблюдаемых в поликлинических условиях.

Материал и методы

В исследование было включено 282 (86 женщин и 196 мужчин) больных с ХСН в возрасте от 39 до 85 лет (медиана 67 (62-73)), наблюдавшихся нами в поликлинических условиях (медиана наблюдения составила 1

(0,5-4) лет). Согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) 101 (35,8%) больной соответствовал II ФК, 128 (45,4%) — III ФК, 53 (18,8%) — IV ФК. Причиной ХСН у большинства больных (n=226, 80,1%) была ИБС, у 56 (19,9%) — АГ без клинико-электрокардиографических признаков ИБС. Тяжесть состояния больных определялась с помощью «Шкалы оценки клинического состояния» (ШОКС), качество жизни (КЖ) — опросника «Жизнь больных с хронической сердечной недостаточностью» Миннесотского Университета, а также визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), позволяющей судить об уровне восприятия больным состояния своего здоровья. Структурно-функциональное состояние сердца определялось на аппарате Hewlett-Packard (США), модель 77030R с помощью датчика 2,5 мгц в одномерном (М-режиме), двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом), в стандартных позициях по общепринятой методике Feigenbaum A. (1986).

Всем больным проводилось лабораторное исследование в соответствии с алгоритмом лабораторной диагностики анемии (определение уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитарных индексов — среднее содержание гемоглобина (ССГ), средний объем клетки (СОК), содержания железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, трансферрина. Насыщение последнего железом (Tsatsat) определялось как: (железо сыворотки/ОЖСС) x100%, при ОЖСС=трансферрин x 20, где ОЖСС — общая железо-связывающая способность сыворотки. Для диагностики различных нарушений обмена железа определяли состояние его депо в тканях (ферритин). О дефиците железа судили по уровню ферритина менее 12

мкг/л у женщин и менее 20 мкг/л у мужчин или при значении $Tsat < 15\%$. Для характеристики функционального состояния почек проводилось биохимическое обследование с определением концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия в крови. Клиренс креатинина рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта.

Анамнестические, клинические и данные лабораторного исследования, проведенные у всех больных, не указывали на наличие возможного обострения сопутствующих заболеваний, в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также кровоточащего геморроя. У 150 больных была проведена фиброгастроуденоскопия, при которой какой-либо патологии (эрозивные и язвенные процессы в слизистой желудка и 12-перстной кишке) выявлено не было.

Лечение ХСН у больных проводили в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2007). На фоне стандартного лечения ХСН и рекомендованной диеты больные, в зависимости от типа и характера анемии, получали препараты железа и фолиевую кислоту перорально, витамин B_{12} — парентерально.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и непараметрических методов. Применяли компьютерные программы SPSS 13.0 и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха для количественных величин и для качественных данных, процент от общего числа больных для категориальных переменных. Использовались следующие методы статистического анализа: анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 , непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для исследования зависимости между переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно критериям ВОЗ (уровень гемоглобина 13,0 г/дл и ниже у мужчин и 12,0 г/дл и ниже — у женщин, 2001 год) анемия выявлялась у 53 из 282 (18,8%) больных с ХСН. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех больных анемия была легкой степени тяжести (уровень гемоглобина более 9 г/дл): значения гемоглобина колебались от 10,5 до 11,9 г/дл у женщин и от 10,5 до 12,9 г/дл у мужчин.

При оценке частоты анемии нами было выявлено следующее: при II ФК анемия имела у 14 из 101 (13,9%), а при III-IV ФК — у 39 из 181 (21,5%) больных, но эта разница не была статистически значимой ($p = 0,113$).

У больных с сохраненной систолической функцией (ФВЛЖ $> 45\%$) и со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВЛЖ $\leq 45\%$) анемия встречалась соответственно у 26 из 136 (19,1%) и у 27 из 146 (18,5%) больных.

В зависимости от наличия или отсутствия анемии больные были разделены на 2 группы: в первую вошли 53 (18,8%) больных с анемией, во вторую — 229 (81,2%) без анемии.

Больные двух групп были сопоставимы по полу, тяжести течения ХСН, ЧСС и ФВЛЖ. Количество больных, имеющих сохраненную и сниженную ФВЛЖ было практически одинаковым ($p = 0,893$). Больные с анемией статистически значимо были старше, имели более длительное течение ХСН ($p = 0,014$), низкие ИМТ ($p = 0,041$), клиренс креатинина (0,026), систолическое ($p = 0,039$) и диастолическое АД ($p = 0,006$), чаще страдали сахарным диабетом ($p = 0,004$, $\chi^2 = 8,01$) по сравнению с больными без анемии.

Лечение больных было практически одинаковым: ингибиторы АПФ (фозиноприл 10 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки) принимали 84,9% больных с анемией и 79% — без анемии, АРАП (ирбесартан 150-300 мг в сутки) — 22,6% и 15,3%, бета-адреноблокаторы (метопролол 50-100 мг в сутки, бисопролол 2,5-10 мг в сутки) — 73,6% и 63,8%. Диуретики в виде фуросемида (от 20 мг до 100 мг в сутки) и гидрохлортиазида (от 12,5 до 25 мг в сутки) принимали соответственно 77,4% и 69,4% больных. По показаниям (фибрилляция предсердий) 20,8% больных с анемией и 16,6% без анемии принимали дигоксин в дозе от 0,0125 мг до 0,025 мг в сутки, антагонисты альдостерона (спиронолактон 25-50 мг в сутки) — 18,9% и 11,8%, ацетилсалициловую кислоту (50-100 мг в сутки) принимали 69,8% и 58,9% больных соответственно.

У больных с анемией отмечалось более тяжелое течение сердечной недостаточности, оцененное по ШОКС в баллах (7 (5-10), чем у больных без анемии — (6 (4-9), $p = 0,021$). Качество жизни больных двух групп было практически сопоставимо: 39,5 (27-55,5) и 34 (23-53) баллов соответственно при использовании как опросника Миннесотского Университета ($p = 0,283$), так и по ВАШ ($p = 0,925$).

Оценивая показатели ЭхоКГ, мы отметили тенденцию к увеличению объемов ЛЖ в систолу ($p = 0,062$) и в диастолу ($p = 0,073$), больший индекс объема левого предсердия ($p = 0,012$) и статистически значимо чаще выявляемую выраженную митральную регургитацию ($p = 0,004$, $\chi^2 = 8,31$) у больных с анемией по сравнению с больными без нее.

Одной из целей нашей работы была оценка встречаемости анемии у больных в возрасте старше 60 лет. Среди больных, находившихся под нашим наблюдением, 228 (81%) составили лица пожилого возраста (60 лет и старше). В этой группе анемия выявлялась у 46 (20,2%), а у лиц моложе 60 лет — у 7 из 54 (12,9%) больных. Больные двух возрастных групп были сопоставимы по полу ($p = 0,889$), индексу массы тела ($p = 0,339$), тяжести течения ХСН (по ФК), уровню систолического ($p = 0,737$) и диастолического АД ($p = 0,555$). Патология ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки,

Таблица 1

Гематологические и биохимические показатели больных двух возрастных групп

Показатель	Больные с анемией		p
	До 60 лет (n=7)	Старше 60 лет (n=46)	
Гемоглобин (г/дл)	12,3 (11,5-12,9)	12,6 (12-12,9)	0,293
Гематокрит (%)	37 (33,2-39,2)	39 (36-42)	0,255
ССГ (мкг)	28,7 (22,4-29)	28,6 (27,5-31,4)	0,467
Железо (мкмоль/л)	14 (9,8-19,9)	12,6 (9,5-14,85)	0,006
Tsat (%)	21,7 (11,2-35,5)	23,2 (16,2-30,4)	0,860

гастриты) встречались у 56 (24,6%) пожилых больных и у 16 (30,2%) – в возрасте до 60 лет.

Уровни гемоглобина, гематокрита, среднее содержание гемоглобина у больных двух групп были сопоставимы, но количество железа было ниже (хотя и в пределах нормы) у больных пожилого возраста (табл. 1).

Больные ХСН моложе 60 лет имели более низкие показатели ФВЛЖ ($p=0,051$), среди них чаще встречались больные с систолической дисфункцией ЛЖ ($p=0,048$). Напротив, больные пожилого возраста чаще имели сохраненную ФВЛЖ ($p=0,048$), более низкий клиренс креатинина ($p=0,059$) и длительное течение ХСН ($p=0,047$).

По данным ЭхоКГ, нами не было выявлено статистически значимых отличий в параметрах, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца больных двух групп, возможно это обусловлено малым количеством больных ХСН в возрасте до 60 лет, страдающих анемией и находившихся под нашим наблюдением.

Учитывая большое количество больных пожилого возраста, мы проанализировали не только клиническую картину и показатели ЭхоКГ в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии, но и попытались выявить характер и причины развития последней. Дефицит железа встречался у 17 (36,9%), витамина В₁₂ – у 3 (6,5%), фолатов – у 5 (10,9%) из 46 больных с анемией. У двух больных было сочетание дефицита железа и фолатов. У остальных 21 (45,6%) больных анемия была неясного генеза.

Согласно классификации анемии по морфологии клетки, большинство больных (63%) имели нормоцитарную анемию (средний объем клетки, СОК 80-95 фл). Микроцитарная (СОК<80 фл) и макроцитарная (СОК>95 фл) встречались у 19,6% и 17,4% больных соответственно.

По мере утяжеления ФК сердечной недостаточности, было отмечено нарастание частоты анемии у пожилых больных. Так, при II ФК она выявлялась у 14 (16,5%), при III ФК – у 22 (21,6%), при IV ФК – у 10 (24,4%) больных.

Однако в зависимости от фракции выброса ЛЖ нами было выявлено, что при сниженной ФВЛЖ ($\leq 45\%$) анемия встречалась у 21 (19,3%) больных, а при сохраненной ФВЛЖ ($>45\%$) – у 25 (21%) больных ($p=0,743$). Основные показатели больных двух групп представлены в табл. 2.

Больные с анемией были старше ($p<0,001$), имели более длительное течение ХСН ($p=0,009$), более низкие ИМТ ($p=0,023$), систолическое АД ($p=0,015$), диастолическое АД ($p=0,008$), клиренс креатинина ($p=0,025$), у них чаще встречался сахарный диабет ($\chi^2=5,05$, $p=0,025$), с помощью доплерЭхоКГ выявлялась выраженная митральная регургитация ($\chi^2=11,75$, $p<0,001$). Кроме того, отмечалась тесная связь анемии с длительностью течения ХСН ($r=-0,18$, $p=0,007$), индексом массы тела ($r=0,17$, $p=0,019$), наличием сахарного диабета ($r=0,14$, $p=0,036$), уровнем HbA1 ($r=-0,50$, $p=0,002$), и клиренсом креатинина ($r=0,23$, $p=0,024$).

Учитывая, что нарушенная функция почек является важным предиктором неблагоприятного клинического течения и смертности при ХСН, мы изучили частоту анемии у пожилых больных с низким клиренсом креатинина. В целом по группе клиренс креатинина менее 60 мл/мин встречался у 65 (28,5%) больных: у больных с анемией он был у 23 из 46 (50%), а без анемии – у 40 из 182 (21,9%, $p<0,001$). Следует заметить, что встречаемость анемии у больных пожилого возраста, имеющих низкий клиренс креатинина, возросла до 36,5%, т. е. имела у 23 из 63 больных ХСН. При однофакторном анализе установлена обратная связь между анемией и клиренсом креатинина ($\chi^2=4,786$ $p=-0,79$).

Клиническое состояние больных, оцениваемое по ШОКС ($p=0,069$) и качество жизни ($p=0,535$) были сопоставимы у больных пожилого возраста, несмотря на наличие или отсутствие у них анемии. В то же время в группе больных с анемией, имеющих низкий клиренс креатинина, было более тяжелое клиническое состояние, оцениваемое по ШОКС ($p=0,049$), чем в группе без анемии. Таким образом, частота анемии увеличивается у больных с нарушенной функцией почек, что сказывается на течении сердечной недостаточности.

Анемический синдром у наблюдавшихся нами больных проявлялся усталостью, одышкой и сердцебиением, являющихся частью клинической картины как анемии, так и сердечной недостаточности, что особенно важно у лиц пожилого возраста. В табл.3 представлена частота этих симптомов и ортопноэ у пожилых больных с ХСН.

Выраженность одышки и ощущение сердцебиения были одинаковыми у больных двух групп. Наибольшие различия между сравниваемыми группами отмечались по наличию у них усталости и симптомов, свидетельствующих о перегрузке объемом: ортопноэ и выражен-

Таблица 2

Основные показатели пожилых больных с ХСН в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии

Показатель	Больные		p
	С анемией (n=46)	Без анемии (n=182)	
Пол (%муж/%жен)**	54,3/45,7	67,6/32,4	0,092
Возраст (годы) *	72 (68-76)	68 (65-74)	<0,001
Продолжительность ХСН, (годы)*	1,5 (1-3)	1 (0,5-2,0)	0,009
ИМТ (кг/м ²)*	25,1 (23,2-29,6)	27,7 (25-30,8)	0,023
ФК (NYHA)**			
II (n, %)	14 (30,4)	71 (39)	0,283
III (n, %)	23 (50)	79 (43,4)	0,420
IV (n, %)	9 (19,6)	32 (17,6)	0,754
MP (n, %) **	21 (45,7)	38 (20,9)	<0,001 $\chi^2=11,75$
СД (n, %) **	14 (30,4)	29 (15,9)	0,025 $\chi^2=5,05$
САД (мм рт ст) *	125 (110-140)	134 (122-150)	0,015
ДАД (мм рт ст) *	80 (70-88)	80 (74-90)	0,008
ЧСС (уд/мин)*	80 (72-88)	77 (67-84)	0,097
ФВЛЖ (%) **	45 (32-50)	47 (35-57)	0,575
ФВЛЖ>45% **	25 (54,3%)	95 (52,2%)	0,794
КК (мл/мин)	49,4 (35,5-60)	54 (47,7-67,9)	0,025
Гемоглобин (г/л)	12,6 (12-12,9)	14,3 (13,7-15)	<0,001
Гематокрит (%)*	39 (36-41,8)	41,95 (40,1-45,4)	<0,001
ССГ (пкг)*	28,6 (27,5-31,4)	30 (28,6-31,3)	0,125
Tsat (%)*	23,2 (16,3-30,4)	24 (18,9-32,6)	0,270

Примечание: данные указаны: * — в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, ** — в виде абсолютного числа больных, p — достоверность различий при сравнении пожилых больных ХСН с анемией и без анемии.

ные отеки. Несмотря на одинаковое лечение пожилых больных двух групп, нами была выявлена связь анемии с приемом фуросемида ($r=-0,16$, $p=0,019$), что, возможно, свидетельствует о наличии повышенного объема внеклеточной жидкости у больных с анемией.

При изучении ЭхоКГ показателей (табл. 4), нами выявлено, что пожилые больные с анемией имели больший индекс объема ЛП ($p=0,011$) и КСО ($p=0,05$), увеличенный размер правого желудочка ($p=0,039$). В наибольшей степени оказались связанными с анемией размер правого желудочка ($r=-0,15$, $p=0,033$) и индекс объема левого предсердия ($r=-0,22$, $p=0,01$). При однофакторном анализе установлена прямая связь между анемией и наличием митральной регургитации ($\chi^2=8,7$, $p=0,003$).

При лечении и наблюдении за больными у 14 из 46 (30,4%) пожилых больных с анемией нормализовались гематологические показатели и лишь у 7 из 182 (3,8%) больных за период участия в исследовании появилась анемия, соответствовавшая критериям ВОЗ.

Оценивая частоту госпитализаций в процессе наблюдения за больными пожилого возраста, 23 из 46 (50%) больных с анемией и 52 из 182 (28,6%) без анемии ($p=0,006$ $\chi^2=7,64$) были госпитализированы по причине

обострения ХСН. Наблюдалась четкая ассоциация ($r=-0,18$, $p=0,006$) между анемией и частотой госпитализаций. Что касается повторных госпитализаций, то мы не наблюдали разницы между больными двух групп ($p=0,490$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с ХСН нередко (18,8%) встречается анемия. D. Silverberg et al. показал тесную связь между сердечной недостаточностью и анемией: у одной трети до половины больных с ХСН имелась анемия [4]. По обобщенным результатам, представленным K.Witte et al. (2004), анемия у больных ХСН встречается от 14,4% до 55% [5]. По данным С.Н. Терещенко с соавт. [6], анемия выявлялась у 27,4% больных ХСН, находившихся в стационарных условиях. Согласно нашим наблюдениям, частота анемии составила 18,8%, а среди лиц старше 60 лет — 20,2%, что согласуется с данными литературы [1, 7].

Несмотря на представленные в литературе сведения о большей распространенности анемии у женщин [3], мы не получили разницы в частоте анемии среди наших больных в зависимости от пола. Анемия

Таблица 3

Частота клинических проявлений у пожилых больных с ХСН

Клинические проявления (ШОКС)	Больные		p
	С анемией (n=46)	Без анемии (n=182)	
Одышка (2 балла)	21 (45,7%)	62 (34,1%)	0,144
Одышка (1 балл)	25 (54,3%)	103 (56,6%)	0,784
Ортопноэ (2-3 балла)	15 (32,6%)	16 (8,8%)	<0,001, $\chi^2=17,73$
Отеки (2-3 балла)	22 (47,8%)	40 (21,9%)	0,004, $\chi^2=12,39$
Усталость (количество больных)	41 (89,1%)	128 (70,4%)	0,009, $\chi^2=6,77$
Сердцебиение (количество больных)	32 (69,6%)	128 (70,4%)	0,936

Таблица 4

**Характеристика ЭхоКГ показателей у пожилых больных ХСН
в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии**

Показатель	Больные с анемией (n=46)	Больные без анемии (n=182)	p
ФВЛЖ (%)	45 (32-50)	47 (35-57)	0,474
КДР (см)	5,8 (5,1-6,3)	5,84 (4,8-6,4)	0,834
КСР (см)	4,3 (3,75-4,8)	4,2 (3,6-4,8)	0,404
ЛП (см)	4,27 (4,1-4,6)	4,3 (4,1-4,5)	0,628
ИОЛП (мл/м ²)	40,7 (28,8-49)	32,4 (28-37,6)	0,011
ПЖ (см)	2,7 (2,6-3,0)	2,6 (2,6-2,8)	0,039
ИКДО (мл/м ²)	90 (67,8-114)	77,8 (55-100)	0,083
ИКСО (мл/м ²)	55 (30,5-77,6)	41,9 (23,8-64,5)	0,050
МЖП (см)	1,12 (1,07-1,2)	1,13 (1-1,2)	0,886
ЗСЛЖ (см)	1,1 (1-1,13)	1,1 (1-1,13)	0,739
Рср ЛА (мм рт.ст)	25 (20,5-29)	23,8 (20,5-27,5)	0,266
КДД (мм рт.ст)	13,5 (12,7-14,1)	13 (12,4-13,7)	0,092
МР (п, %)	21 (45,7)	38 (20,9)	<0,001 $\chi^2=11,75$

выявлялась у 10,3% мужчин и у 8,5% женщин, а в пожилом возрасте – у 11% мужчин и 9,2% соответственно. Наши результаты об одинаковой частоте анемии среди мужчин и женщин согласуются с данными ряда исследователей, показавшим наличие анемии у 17,8% мужчин и у 16% женщин, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, а также у 30,7% женщин и у 23,1% мужчин, находящихся на стационарном лечении [1,6]. Что касается тяжести анемии, то все больные, находящиеся под нашим наблюдением, имели легкое течение анемии. Наши данные сопоставимы с результатами других работ [10], в которых также было показано, что уровень гемоглобина у большинства больных с ХСН не ниже 9 г/дл.

Остается дискуссионным вопрос о частоте анемии у больных с различной сократительной способностью левого желудочка. У 2653 больных ХСН, рандомизированных в исследование CHARM, анемия встречалась с одинаковой частотой как у больных с сохраненной (27%), так и со сниженной ФВЛЖ (25%), а также чаще выявлялась у пожилых больных [8,9]. По результатам нашей работы, анемия выявлялась у 19,1% больных с сохраненной и у 18,5% со сниженной ФВЛЖ в целом по группе, а у пожилых больных – у 21% и у 19,3% соответственно. По нашим данным, в целом по группе медиана возраста больных с анемией составила 71 (67-75) лет, без анемии – 66 (61-72) лет, $p<0,001$. Среди лиц старше 60 лет медиана возраста была 72 (68-76) лет у больных с анемией и 68 (65-74) лет – без анемии, $p<0,001$.

Согласно общепринятой точке зрения, анемия у пожилых лиц не связана с возрастными изменениями кроветворной системы, а является, в большинстве случаев, проявлением различных заболеваний, одни из которых чаще встречаются в более старшем возрасте (опухоли, дивертикулез кишечника), а другие не связаны с возрастными особенностями (эрозивно-язвенные поражения ЖКГ, хронические воспалительные заболевания). Анемия у лиц пожилого возраста имеет те же патогенетические механизмы раз-

вития, что и в других возрастных группах и часто представляет собой мультифакторное заболевание, включающее ряд общеизвестных причин – таких, как дефицит железа (19-23,5%), фолиевой кислоты (4%) и витамина В₁₂ (3,9-8%), которые могут встречаться и у больных ХСН. У 18-68% больных ХСН анемия развивается без очевидной причины [10]. Но все-таки большинство исследователей склоняются к тому, что вышеперечисленные причины анемии редки и у больных ХСН она не имеет специфической этиологии [4,11]. Большинство пожилых больных в нашем исследовании имели нормоцитарную анемию, что, по нашему мнению, не исключает наличия у некоторых из них анемии хронических заболеваний.

Согласно нашим данным, дефицит железа имелся у 36,9%, витамина В₁₂ – у 6,5%, фолатов – у 10,9% пожилых больных сердечной недостаточностью. У оставшихся 45,6% больных анемия была неясного генеза. На наш взгляд, высокая частота железодефицитной анемии может быть обусловлена контингентом больных, включенных в исследование (81% составили лица пожилого возраста), диетическими факторами, которые могут также влиять на статус железа у таких больных, сопутствующей патологией (особенно наличие поражения желудочно-кишечного тракта у 1/3 больных), а также длительным приемом ацетилсалициловой кислоты в связи с ИБС (в 67,4% случаев), что нередко способствует кровотечению из ЖКТ. Как показали результаты работы Л.В. Русской [12] заболевания желудочно-кишечного тракта, способные вызвать развитие желудочно-кишечных кровотечений, имеются у 18,5-62% больных с ХСН, причем их развитие тесно связано с наличием хронической патологии ЖКТ и декомпенсацией в результате перенесенного инфаркта миокарда или сахарного диабета.

Одной из причин анемии у больных с ХСН может быть почечная дисфункция. Достижения последних лет свидетельствуют об общности механизмов развития и прогрессирования хронических заболеваний

сердечно-сосудистой системы, в частности ХСН, и почек. Следует учитывать, что основную массу больных с патологией почек при ХСН составляют лица пожилого возраста, у которых, по мере старения не только прогрессивно снижается функциональное состояние почек, но и на органы-мишени влияют такие состояния как сахарный диабет, артериальная гипертензия, усугубляя течение основного заболевания. Сама по себе сердечная недостаточность может способствовать развитию анемии и хронической почечной недостаточности, так как у этих больных выявляется сниженная продукция эритропоэтина в почках [3] и ослабление костномозговой функции в результате снижения почечной перфузии [13]. Существующие современные представления позволяют предположить, что анемия при ХСН является чувствительным маркером почечной дисфункции у больных с ХСН, а почечная функция может выступать в роли “барометра” сердечной функции для обозначения существующей связи между нарушенной функцией почек, прогрессирующей сердечной недостаточностью и анемией D. Silverberg в 2003 году предложил термин “Кардиоренальный анемический синдром” [13], суть которого заключается в том, что если не проводить ранние мероприятия по лечению анемии при ХСН, то эффекта от терапии основного заболевания не будет и в дальнейшем это приведет к прогрессированию сердечной и почечной недостаточности.

По результатам нашей работы, клиренс креатинина менее 60 мл/мин встречался у 65 (28,5%) больных ХСН, что сопоставимо с результатами других исследователей, показавших умеренное снижение клиренса креатинина у 16,7-47% больных ХСН [14]. Среди больных с анемией и без нее клиренс креатинина менее 60 мл/мин был выявлен у 50% и у 21,9% больных соответственно, что достигло статистической значимости. У 36,9% больных при нарушенной функции почек выявлялась анемия. Наши данные о взаимодействии анемии с почечной дисфункцией при ХСН при однофакторном анализе подтвердились наличием тесной обратной связи с клиренсом креатинина ($\chi^2=4,78$; $p=0,079$).

Помимо значения почечной дисфункции в формировании анемического синдрома при ХСН немаловажная роль принадлежит сахарному диабету, т. к. при нем в процессе гликозилирования на ранних этапах развития повреждаются эритропоэтинпродуцирующие клетки в почках [15]. Наши результаты подтвердили положение о том, что при сахарном диабете увеличивается частота анемии (33,3%), а при однофакторном анализе была установлена связь между этими двумя состояниями.

У большинства больных ХСН, помимо уменьшенного объема эритроцитов (истинная анемия), встречается и гемодилюционная анемия, при которой сни-

жение гемоглобина и гематокрита является следствием повышенного объема плазмы [16]. Возникающее в результате нейрогуморальной активации снижение почечного кровотока и гломерулярной фильтрации может вызывать ишемию почки и задержку жидкости. Ортопноэ ($p<0,001$, $\chi^2=17,73$) и выраженные отеки ($p=0,004$, $\chi^2=12,39$), как симптомы, свидетельствующие о перегрузке объемом, чаще встречались у пожилых больных с анемией. Учитывая эти данные, мы не можем игнорировать роль гемодилюции в развитии анемии у части больных с ХСН, но в то же время не представляется возможным оценить истинную частоту гемодилюции у наших больных, т. к. методы измерения внеклеточного объема жидкости не всегда доступны.

При наличии анемии у больных с ХСН в условиях гемической гипоксии в сердечной мышце происходят структурные и функциональные изменения, причем чем тяжелее течение анемии, тем более выражены изменения размеров и объемов камер сердца. Полученные нами данные, такие как увеличенные индекс объема левого предсердия, объем левого желудочка в систолу и размер правого желудочка у пожилых больных с анемией вполне закономерны, т. к. эти изменения происходят, вероятно, на поздних этапах развития заболевания. У больных с анемией в нашем исследовании течение ХСН было более длительным, чем у больных без анемии. У больных с анемией чаще регистрировалась выраженная митральная регургитация. При однофакторном анализе нами установлена прямая связь между анемией и наличием митральной регургитации ($\chi^2=8,7$, $p=0,003$).

Правильно подобранное лечение ХСН у больных с анемией может способствовать уменьшению случаев анемии, особенно при тщательном контроле за симптомами задержки жидкости. При лечении и регулярном наблюдении за больными у 30,4% пожилых больных с анемией нормализовались гематологические показатели и лишь у 3,8% больных пожилого возраста появилась анемия, в то время как, согласно исследованию W. Tang, новые случаи анемии были зарегистрированы у 12-15% больных за полугодовой период наблюдения [1]. По данным исследования COMET в течение года новые случаи анемии были выявлены у 14,1% больных [17].

За период наблюдения 50% больных с анемией и 28,6% без анемии ($p=0,006$, $\chi^2=7,64$) были госпитализированы по поводу обострения ХСН, при этом наблюдалась четкая ассоциация ($r=-0,18$, $p=0,006$) между анемией и частотой госпитализаций. В работах большинства исследователей также установлена связь анемии с госпитализациями по поводу декомпенсации [8, 9], что подтвердилось и в нашем исследовании.

Таким образом, анемический синдром у больных с ХСН тесно связан с возрастом, уровнем клиренса

креатинина, сахарным диабетом и частотой госпитализаций вследствие декомпенсации ХСН. Настоящее исследование подтвердило существующее представление о мультифакторной этиологии анемии у больных ХСН и о значимой роли почечной дисфункции в ее формировании.

Выводы

1. Полученные в ходе исследования результаты показали, что анемия выявляется у 18,8% больных ХСН, а в возрасте старше 60 лет — у 20,2% больных, находящихся на амбулаторном этапе ведения и связана с тяжестью сердечной недостаточности.

Литература

1. Tang W., Tong W., Jain A. et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. // J Am Coll Cardiol 2008; 51: 569-576.
2. Anand I., McMurray J., Whitmore J. et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure // Circulation 2004; 110 (2): 149-5.
3. Aronson D., Bejar R., Markiewicz W. et al. Changes in Hb levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction // Eur Heart J 2007; 28: 1289-1296.
4. Silverberg D., Wexler D., Laina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure // Eur J of Heart Failure 2002; 4: 681-686.
5. Witte K., Desilva R., Chattopad Y. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? // Am Heart J 2004; 147 (5): 924-30.
6. Терешенко С.Н., Джаинани Н.А., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность // Кардиология 2004; 7:73-76.
7. Напалков Д.А., Панферов А.С., Воронкина А.В. и др. Распространенность и структура анемий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в терапевтическом стационаре // Кардиология 2009;4: 37-39.
8. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program // Circulation 2006; 113(7): 986-94.
9. Valeur N., Nielson O., McMurray J. et al. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction // Eur J Heart Failure 2006; 8: 577-584.
10. Maggioni A., Opasich C., Anand I. et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice // J Card Fail 2005; 2(11): 91-98.
11. Clark A., Cleland J. Anemia and chronic heart failure: are we asking the right question? // Circulation 2005; 112 (12):1681-3.
12. Русская Л.В. Желудочно-кишечные кровотечения у больных с хронической сердечной недостаточностью и сочетанной патологией // Российский кардиологический журнал 2008; 5: 31-36.
13. Silverberg D., Wexler D., Blum M. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management // Kidney Int 2003; 64 (Suppl 87): S40-S47.
14. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение // ЖСН, 2005, № 6(34): 245-250.
15. Silverberg D., Wexler D., Iaina A. et al. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure // Eur J Heart Failure 2008; 10: 819-823.
16. Westenbrink B., Visser F., Voors A. et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. Eur Heart J 2007; 28: 166-171.
17. Komajda M., Anker S., Charlesworth A. et al. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure patients: results from COMET // Eur Heart J 2006; 27: 1440 — 1446.

Abstract

The prevalence of anemia and its effects on chronic heart failure (CHF) course in ambulatory patients of various age were examined. The study included 282 patients (86 women, 196 men) with NYHA Functional Class (FC) II-II CHF, aged from 39 to 85 years (median age 67 [62-73] years).

In CHF patients, anemia prevalence reached 18,8%, and in those aged over 60 years — 20,2%.

The prevalence of anemia in elderly men (11%) and women (9,2%) was similar. There was no significant difference in anemia prevalence between elderly individuals with normal (21%) or reduced left ventricular ejection fraction, LVEF (19,3%). In elderly CHF individuals with renal dysfunction, anemia prevalence was as high as 36,9%. In the majority of participants, anemia was normocytic, while iron deficiency was observed in 36,9%, vitamin B12 deficiency — in 6,5%, and folic acid deficiency — in 10,9%.

In 45,6% of the patients, anemia genesis was unclear. There was a strong association between anemic syndrome in CHF and age, creatinine clearance, diabetes mellitus, and the incidence of hospital admission due to CHF decompensation.

Key words: Chronic heart failure, anemic syndrome, associations with age, creatinine clearance, and diabetes mellitus.

Поступила 17/02-2010

© Коллектив авторов, 2010
117997 Москва, ул. Островитянова, 1
[Ларина В.Н. (*контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Барт Б.Я. — проф., заведующий кафедрой поликлинической терапии, Балабанова Э.Л. — к.м.н., врач отделения лабораторной диагностики].

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Люсов В. А., Молчанов С. Н.^{*}, Гаева Д. Б., Лукашев А. М.

Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии №1¹; ГКБ №60², Москва

Резюме

В работе приводятся данные по оценке влияния психотропной терапии на качество жизни пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сопутствующими аффективными расстройствами. Обследовано 76 пациентов (70 женщин, 6 мужчин), у 48 из которых выявлены тревожно-депрессивные нарушения. Всем пациентам проводилось исследование качества жизни, оценивался уровень физического функционирования и тяжесть аффективных расстройств при включении пациента в исследование, а также повторно через 3 месяца от начала терапии. При этом на фоне лечения антидепрессантом регистрировалось улучшение показателей, характеризующих физический и психический статус и связанное со здоровьем качество жизни.

Ключевые слова: диастолическая хроническая сердечная недостаточность, аффективные расстройства, качество жизни.

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

По существующим оценкам, распространенность ХСН в развитых странах составляет около 2% и постоянно растет. В России в 2002 году насчитывалось 8,1 млн. человек с четкими признаками ХСН, из которых 3,4 миллиона имели на 2003 год 3-4 ФК заболевания [1]. По материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН у 4/5 всех больных с ХСН в России это заболевание ассоциируется с артериальной гипертензией и у 2/3 больных с ИБС; кроме того, значительная часть больных (55%) с ХСН имеет нормальную или почти нормальную фракцию выброса – ФВ ЛЖ >55% [10]. По данным Фремингемского исследования, средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается недопустимо высокой и составляет 65% для мужчин и 47% для женщин [9]. Среди больных с тяжелыми стадиями ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35-50% для одного года. Наличие ХСН ассоциируется с четырехкратным возрастанием летальности по сравнению с сопоставимой по возрасту популяционной группой [7].

С другой стороны, анализ распространенности аффективных расстройств выглядит удручающе. Согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования КОМПАС по выявлению депрессий среди пациентов общемедицинской сети, проведенного в 2002-2003 годах в 35 городах России, депрессивные расстройства имеются в среднем у 45,9% обследованных пациентов. Эти состояния имели место более чем у половины больных сердечно-сосу-

дистыми заболеваниями (ССЗ) и составили 52% при артериальной гипертензии и 57% при ишемической болезни сердца [4]. По данным исследования “КОМПАС”, самый высокий показатель депрессивных расстройств среди амбулаторных больных отмечается при ХСН-61%. В проведенном В. Pennix [12] долгосрочном клиническом исследовании отмечено, что наличие депрессии увеличивает относительный риск смерти от ССЗ у больных независимо от наличия заболеваний сердца, а на фоне тяжелой депрессии риск смерти от ССЗ достоверно повышается у обеих категорий пациентов и составляет для легкой и умеренной депрессии 1,6 для больных, страдающих ССЗ, и 1,5 для больных без ССЗ, а при тяжелой депрессии – 3,0 и 3,9 соответственно. Результаты исследования G.L. Clary наблюдавших 674 больных с ХСН (ФВ < 35%) в течение года, подтвердили существование достоверной связи между депрессией и высокой смертностью от декомпенсации ХСН. Было показано, что у больных ХСН и депрессией при неэффективной терапии антидепрессантами показатели смертности были значимо выше, чем у этой же категории больных при эффективном лечении психотропными средствами [5]. Таким образом, депрессивное расстройство является независимым фактором риска, повышающим смертность и частоту госпитализаций при ХСН. E.P. Navranek et al. [8] подчеркивают, что выявление и лечение депрессий у больных ХСН может значительно улучшить уровень функционирования этих пациентов, что впоследствии приводит к большей приверженности к медикаментозной терапии и реабилитационному режиму.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния медикаментозной коррекции нозогенной тревоги и депрессии на качество жизни (КЖ) пациентов, страдающих гипертонической болезнью, ослож-

Таблица 1
Подгруппы пациентов в зависимости от ФК ХСН и тяжести ТДР

	1 ФК ХСН	2 ФК ХСН	3 ФК ХСН
Отсутствие ТДР	8 пациентов	10 пациентов	10 пациентов
Малые ТДР (МТДР)	8 пациентов	9 пациентов	9 пациентов
Умеренные ТДР (УТДР)	0	12 пациентов	10 пациентов

ненной хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией (ХСН-ССФ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе 2 кардиологического отделения городской клинической больницы №60. В исследование включено 76 пациентов (6 мужчин и 70 женщин) с диагнозом гипертонической болезни, осложненной ХСН-ССФ (ФВ>45%), при наличии аффективных расстройств, а также при отсутствии критериев исключения. Основную группу составили 48 пациентов, соматическому заболеванию которых сопутствовали аффективные расстройства. Для коррекции тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) данным пациентам в дополнение к стандартной терапии был назначен антидепрессант пипразидол в дозе 50 мг в сутки. В группу сравнения вошли 28 пациентов без тревожно-депрессивных расстройств. Средний возраст пациентов составил в основной группе 68,1±4 лет, в группе сравнения – 68±3,9 лет.

Из исследования были исключены пациенты:

- с другими заболеваниями, приведшими к развитию ХСН;
 - с тяжелыми психическими расстройствами;
 - с поведенческими нарушениями;
 - с эпизодами большой депрессии в анамнезе;
- а также:

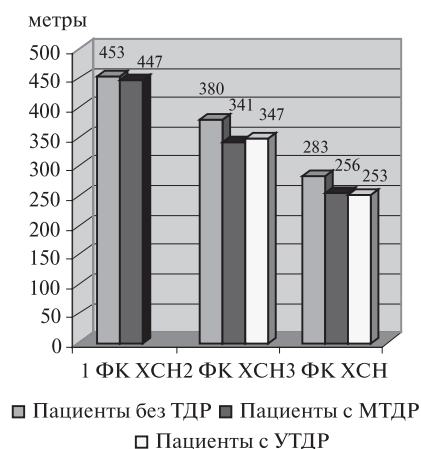


Рис. 1. Средние значения результатов теста 6МХ у пациентов в зависимости от степени выраженности ТДР и ФК ХСН, метры.

– пациенты, неспособные выполнить тест 6-минутной ходьбы (тест 6МХ) из-за декомпенсации состояния или сопутствующих заболеваний;

– неспособные самостоятельно заполнить вопросники в силу интеллектуальных способностей;

– пациенты, принимавшие антидепрессанты или транквилизаторы до исследования;

– пациенты, с постоянной формой фибрилляции предсердий, в связи с отсутствием общепринятых подходов к оценке диастолической функции при данной патологии.

Больные обследовались с использованием общеклинических методов однократно при поступлении в кардиологическое отделение. Кроме того, в начале исследования, а также через 3 месяца оценивались:

- функциональное состояние,
- выраженность депрессивных расстройств,
- качество жизни пациентов.

Обследование больных включало физикальный осмотр, проведение электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии, оценку линейных размеров и объемных показателей ЛЖ проводили методом эхокардиографии. В качестве объективного теста толерантности к физической нагрузке использовали 6-минутный тест. Бальную оценку выраженности симптомов ХСН определяли с помощью “Шкалы оценки клинического состояния больного с ХСН” (ШОКС) [2].

В качестве общей методики оценки КЖ был выбран опросник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey). Для оценки болезнь-специфических аспектов КЖ больных с ХСН применяли опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [3,6]. В результате применения последнего вычисляется общий показатель КЖ, получающийся в результате простого суммирования показателей всех ответов. Наихудшему КЖ соответствует общее значение 105, а наилучшему – 0.

Депрессивные расстройства выявляли психометрическими методиками с доказанной валидностью. Применяли:

– Госпитальную Шкалу Тревоги и Депрессии (the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [13] – для скрининга и субъективной оценки аффективного состояния больных сердечной недостаточностью.

– Шкалу Монтомери-Асберга [11] (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) – для объективной оценки состояния больных.

В зависимости от суммы набранных баллов по данной шкале и функционального класса ХСН (ФК ХСН) пациенты были ранжированы на 8 подгрупп (табл. 1).

Обработку материала проводили с помощью статистической программы “Биостат”, а также с помощью программы Microsoft EXCEL. Для оценки достовернос-

Таблица 2
Сравнительный анализ клинического состояния групп, состоящих из пациентов с ХСН без ТДР и с сопутствующими ТДР

	Пациенты без ТДР	Пациенты с ТДР	p
Возраст	68±3,9	68,1±4,0	p>0,05
Фракция выброса (ФВ)	60±2,1	61±1,2	p>0,05
Тест-6МХ	366,6±48	326±33	p≤0,05
ШОКС	6,3±2,4	5,2±0,9	p>0,05

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

ти показателей использовали t критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты исследования

По результатам опросников HADS и MADS у 48 из 76 наблюдаемых пациентов было выявлено ТДР. Достоверных различий по шкале ШОКС выявлено не было. Однако результаты теста шестиминутной ходьбы выявили статистически значимые (p≤0,05) различия в физическом функционировании пациентов. Дистанция, пройденная за 6 минут пациентами с ТДР, была достоверно короче расстояния, пройденного пациентами, не страдающими ТДР (табл. 2).

На рис. 1 представлены результаты 6МХ у пациентов с различной степенью выраженности депрессивной симптоматики и различными ФК ХСН при первичном обследовании. Наиболее высокие средние значения теста 6МХ наблюдались в группе пациентов без аффективных расстройств, наиболее низкие – у пациентов с умеренными ТДР (p≤0,05).

Таким образом, выявлена прямая зависимость между физическим статусом пациентов и тяжестью расстройств в аффективной сфере.

При проведении исходного исследования качество жизни пациентов основной группы оказалось

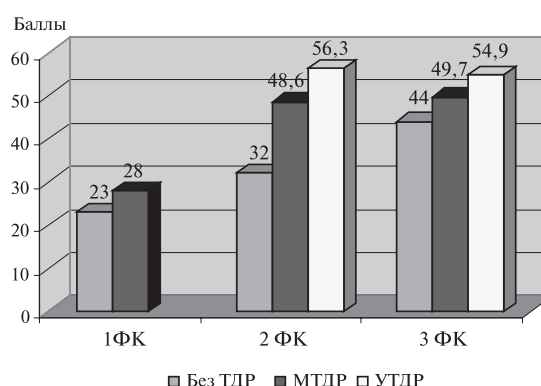


Рис. 2. Качество жизни пациентов в зависимости от функционального класса ХСН и выраженности ТДР по данным опросника MLHFQ на момент включения в исследование.

невысоким. Их возможности функционирования были ограничены как физическим, так и эмоциональным состоянием и существенно уступали по большинству пунктов шкалы SF-36 пациентам группы сравнения. Миннесотский опросник (MLHFQ) подтвердил наличие достоверных различий между больными с наличием аффективных расстройств и больными без таковых (табл. 3).

Анализ зависимости качества жизни от тяжести аффективных расстройств показал, что худшие показатели имели место у пациентов с умеренными ТДР и составили, по опроснику MLHFQ, для пациентов 2 ФК ХСН 56,3±5,4 баллов и 54,9±6,6 для пациентов 3 ФК ХСН. Больные группы сравнения с 3 ФК и 2ФК ХСН, не страдающие аффективными расстройствами, набрали соответственно 44,6± 4,2 и 32,0± 6,27 баллов по данной методике, что с большой достоверностью (p≤0,001) указывает на более высокое качество жизни пациентов группы сравнения. Статистически значимые различия были выявлены и при сравнении качества жизни пациентов без ТДР и с МТДР. При этом показатели пациентов с МТДР были несколько выше данных, полученных у больных с УТДР, но также уступали пациентам группы сравнения (рис.2).

Таблица 3
Качество жизни больных ХСН с ТДР и без ТДР в начале исследования

Методы оценки качества жизни	Больные без ТДР	Больные с ТДР	p
SF-36			
Физическое функционирование (ФФ)	56±7,5	38±7,2	p≤0,001
Рольные ограничения из-за физических проблем (РФФ)	54,5±6,3	29,7±7,5	p≤0,001
Боль (Б)	47,4±6,6	38,2±5,7	p≤0,005
Восприятие общего состояния здоровья (ОЗ)	49,3±5,7	31,1±5,7	p≤0,001
Жизнеспособность (Ж)	52,8±3,3	36,2±5,4	p≤0,001
Социальное функционирование (СФ)	56,25±5,4	42,7±6,3	p≤0,001
Рольные ограничения из-за эмоциональных проблем (РЭФ)	71,4±8,7	32,6±6	p≤0,001
Психическое здоровье (ПЗ)	57,3±3	41,3±4,2	p≤0,001
Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)			
Данные	34±6,3	48,7±4,5	p≤0,001

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

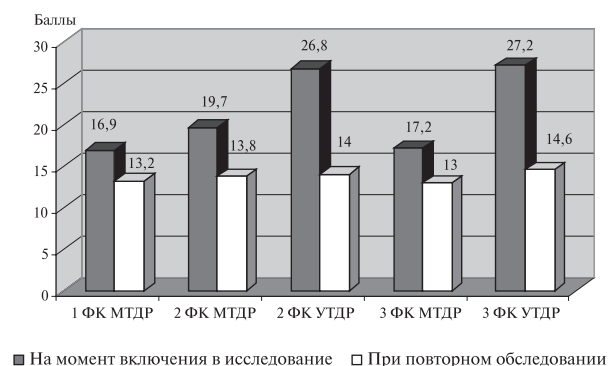


Рис. 3. Динамика выраженности ТДР по данным опросника MADRS.

Трехмесячная терапия антидепрессантом привела к существенному улучшению психического состояния больных. При повторном обследовании, на фоне лечения пиразидолом, по данным HADRS и MADRS, ТДР сохраняются у 5 (10,4%) пациентов с аффективными расстройствами. При этом выраженность ТДР у данных больных уменьшилась от умеренной степени на момент начала исследования до уровня МТДР. Несмотря на сохраняющиеся ТДР у 5 пациентов при повторном обследовании, суммарный балл по данным опросника MADRS снизился во всех подгруппах с аффективными расстройствами. На рис.3 представлена динамика выраженности ТДР у пациентов с аффективными нарушениями по данным опросника MADRS на фоне лечения антидепрессантом.

В конце исследования регистрировались положительные изменения в физическом статусе пациентов на фоне приема антидепрессанта, что подтверждалось позитивными изменениями результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) с увеличением показателя пройденной дистанции с 326 ± 33 метров в начале исследования до $376,3 \pm 26,1$ метра в конце исследования. При сравнении ТШХ в основной и контрольной группах (рис. 4) повторно достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Результаты составили 401 ± 40 метров для пациентов без ТДР и $376,3 \pm 26,1$ метра для пациентов, страдающих ТДР, что также свидетельствует в пользу улучшения физического статуса пациентов, страдающих аффективными расстройствами.

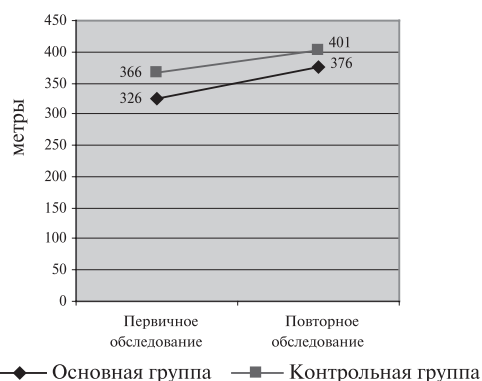


Рис. 4. Динамика теста 6МХ у пациентов основной и контрольной групп.

Через 3 месяца от начала исследования как по данным SF-36, так и MLHFQ, отмечается улучшение КЖ по всем пунктам у больных с аффективными расстройствами, что, вероятно, связано с редукцией ТДР, улучшением как физического, так и психического функционирования на фоне комплексного (соматотропного и психотропного) подхода к терапии данных больных.

В группе сравнения, на фоне стандартной терапии ХСН, по данным MLHFQ, статистически значимое улучшение качества жизни выявлено у пациентов с ХСН 3 ФК. По данным опросника SF-36, повышение качества жизни выявлено по шкалам “Физическое функционирование” а также “Ролевое физическое функционирование”. Улучшение данных показателей, вероятно, связано с эффективным лечением ХСН, повышением физических возможностей данной категории пациентов. Анализ качества жизни пациентов 1 ФК ХСН и 2 ФК ХСН без аффективных расстройств через 3 месяца от начала исследования изменений в показателях не выявил. Уровень психического функционирования пациентов 1ФК, 2 ФК, по данным опросников MLHFQ и SF-36, за период наблюдения не изменился (табл. 4).

При сравнении уровня КЖ у пациентов с ТДР и без таковых через 3 месяца от начала исследования статистически значимые различия выявлены по двум пунктам шкалы SF-36: “Общее здоровье” и “Психическое здоровье” ($p \leq 0,05$) (рис.5). Что явля-

Таблица 4

Динамика качества жизни по данным опросника MLHFQ в начале и конце исследования

Подгруппы пациентов	Данные MLHFQ в начале исследования	Данные MLHFQ через 3 месяца	p
1 ФК ХСН без ТДР	$23,4 \pm 3,6$	$23,5 \pm 4,5$	$p > 0,05$
1 ФК ХСН МТДР	$28,4 \pm 3,0$	$24,0 \pm 2,4$	$p \leq 0,001$
2 ФК ХСН без ТДР	$32,0 \pm 6,3$	$30,0 \pm 2,4$	$p > 0,05$
2 ФК ХСН МТДР	$48,5 \pm 6,0$	$31,9 \pm 3,9$	$p \leq 0,001$
2 ФК ХСН УТДР	$56,3 \pm 5,4$	$34,25 \pm 3,9$	$p \leq 0,001$
3 ФК ХСН без ТДР	$44,6 \pm 4,2$	$34,3 \pm 3,9$	$p \leq 0,001$
3 ФК ХСН МТДР	$49,8 \pm 3,6$	$37,0 \pm 3,9$	$p \leq 0,001$
3 ФК ХСН УТДР	$54,9 \pm 6,6$	$34,9 \pm 3,9$	$p \leq 0,001$

Примечание: данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

ется закономерным, так как на момент повторного обследования у 5 пациентов основной группы сохранились ТДР. По остальным пунктам шкалы SF-36, а также по данным опросника MLHFQ, качество жизни пациентов с ТДР не имело различий с таковым у пациентов без ТДР.

Выводы

1. Пациенты с ТДР имеют худшие показатели теста 6МХ, что свидетельствует о низком уровне физического функционирования и негативном влиянии аффективных расстройств на физические возможности больных. Выявлена прямая зависимость между уровнем физического функционирования пациентов и тяжестью расстройств в аффективной сфере.

2. Наличие депрессии статистически значимо ухудшает качество жизни больных диастолической ХСН.

3. На фоне терапии антидепрессантом у больных регистрировалось улучшение показателей как физического, так и психосоциального функционирования. Рост качества жизни регистрировался также по шкалам удовлетворенности психическим и общим здоровьем, свободе от боли.

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. Беленков Ю. М., Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН: утверждены Съездом кардиологов РФ в окт. 2003 г. // Сердечная недостаточность. –2003. –6:276–279.
3. Гиляревский СР, Орлов В.А., Бенделиани Н.Г. Современная методология оценки качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью / РМАПО, Москва. 2000.
4. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога// Кардиология 2005; 8: 38–44.
5. Clary G.L., Davenport C., Biracree D. et al. // J Am Coll Cardiol 2002; 39 (Suppl. A): 1134–56.
6. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients

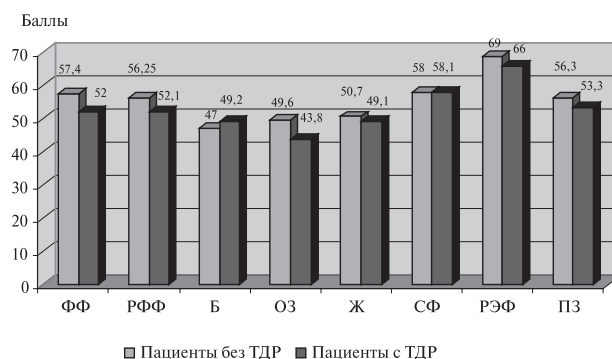


Рис. 5. Качество жизни пациентов при повторном обследовании по данным опросника SF-36.

4. Включение антидепрессанта в схему лечения пациентов с аффективными расстройствами сопровождалось улучшением функциональных возможностей больных, что подтверждалось позитивными изменениями теста 6МХ.

Таким образом, включение современных антидепрессантов в схему лечения больных с ТДР способствует улучшению результатов терапии и повышению качества жизни пациентов.

- with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis// Eur Heart J. 2003;24(5):442–463.
7. Cowie MR, Fox KF, Wood DA et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study// Eur Heart J. 2002;23:877–85.
8. Havranek E.P., Ware M.G., Lowes B.D. Prevalence of depression in congestive heart failure // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 84. — P. 348–350.
9. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study II // J. Am. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 22(suppl A). — P. 6A–13A.
10. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis // J Am Coll Cardiol. 2004;43:317–27.
11. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change// Br J Psychiatry. 1979; 134:382–389.
12. Pennix B.M., Beekmann A.T., Honig A. et al. // Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 221–7.
13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Psychiatr Scand.1983;67:361–370.

Abstract

The study assessed the effects of psychotropic therapy on quality of life (QoL) among patients with diastolic chronic heart failure (CHF) and concomitant affective disorders. In total, 76 patients (70 women, 6 men) were examined; in 48, anxiety and depressive disorders were observed. All participants underwent the assessment of QoL, physical functioning and affective disorder severity at baseline and 3 months after the start of the therapy. The antidepressant therapy was associated with improved physical and psychological status, as well as with improved health-related QoL.

Key words: Diastolic chronic heart failure, affective disorders, quality of life.

Поступила 24/02-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: smolch@list.ru

[Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой, Молчанов С.Н. (*контактное лицо) — доцент кафедры, Гаева Д.Б. — аспирант кафедры, Лукашев А.М. — главный врач].

ТОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОПАТИЯ И МИОКАРДИТЫ ПЕЦИЛОМИКОЗНОЙ И ИНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Стрелева А.В.^{1*}, Шадыева Х.Н.², Лазарева Н.Б.¹, Самылина И.А.¹, Вахрамеева И.В.¹, Садыков В.М.², Маматкулов Х.М.², Яковлев А.О.¹, Зуев С.С.¹

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова¹, Москва; Самаркандский государственный медицинский институт², Самарканд

Резюме

Пециломикоз — новое грибковое заболевание, утвержденное ВОЗ. Впервые выполнены фундаментальные исследования по поражению сердца человека и животных пециломикозом. Исследованы с применением бактериологических, современных клинических, кардиологических, биохимических, иммунологических методов 218 детей.

Эксперименты выполнены на 150 белых мышах с целью создания лабораторной модели, уточнения диагноза и испытания действия различных узаконенных препаратов с последующим выбором наиболее эффективного в плане противопециломикозного эффекта с наименьшей токсичностью. С позиций доказательной медицины выведен клинический диагноз пециломикозная кардиопатия и пециломикозные миокардиты. Примененная этиопатогенетическая терапия с использованием низорала и иммуномодулина оказывает положительное влияние на течение пециломикозных поражений сердца, так как она препятствует развитию осложнений, переходу заболевания в хронические формы и сокращает время пребывания больных в стационаре. Наилучший результат при лечении детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных пециломикозными ИТКП и миокардитами, получен в группах, где применены дифлюкан, микосист совместно с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья и полиоксидонем.

Ключевые слова: пециломикоз, токсическая кардиопатия, миокардиты, дети, лечение, низорал, дифлюкан, микосист, иммуномодулин, сердечные гликозиды, полиоксидоний.

Грибы рода *Raecilomyces* стали представлять интерес после того, как появились тяжелые случаи заболевания людей пециломикозом. Первый случай тяжелого поражения человека грибом рода *Raecilomyces* вида *Raecilomyces variotii* был описан в 1963 году. Женщина европеоидной расы страдала с детства ревмокардитом. Врачи наблюдали с 1951 г., а в 1953 г. на фоне беременности у нее возник рецидив ревмокардита, завершившийся образованием порока митрального клапана. Затем ей была сделана корригирующая операция на сердце и произведена замена измененных митральных клапанов протезом. Послеоперационный период был благоприятным, без осложнений, но введенный стрептомицин вызвал осложнение. В августе 1962 г. у нее повторно развилась лихорадка и произошла внезапная потеря сознания. Больная умерла. Патологоанатомическим вскрытием макроскопически была обнаружена резко выраженная бледность слизистых покровов, изменение ногтевых фаланг в форме “барабанных палочек” и признаки периферического отека. Сердце и особенно правый его отдел были увеличены [11].

При микроскопическом исследовании в сердце были обнаружены ветвистые нити мицелия, между которыми свободно лежали сферические тельца, которые автор обозначил как “споры” гриба *R. variotii*. В мазках крови больной были обнаружены овальные грам-положительные тельца, напоминавшие дрожжевые клетки, но без признаков почкования. Посевы, сделанные из сердца, дали рост гриба *Raecilomyces varioti* [4].

Затем в различных странах мира подтвердили широкое распространение данного заболевания и его коварность. Учеными Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова за последние 5 лет выполнены и опубликованы работы, имеющие отношение к заболеваемости людей и животных пециломикозом [6,7]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила возбудителя заболевания, а ученые Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова в содружестве с учеными других научных и учебных заведений провели обширные обследования населения, разработали диагностику, профилактику и лечение заболевания. Грибковые заболевания стали представлять интерес для врачей различных специальностей [5,8-10].

При пециломикозе у детей и взрослых наиболее часто отмечается поражение легких и сердца. Несмотря на значительные успехи детской кардиологии последних десятилетий, до сих пор остается нерешенной проблема этиологии воспалительных (миокардиты) и невоспалительных (инфекционно-токсические кардиопатии) поражений сердца, что приводит к несвоевременной или неадекватной этиопатогенетической терапии. Следствием несвоевременного и неправильного лечения являются осложненное и затяжное течение заболевания, а в некоторых случаях даже летальный исход. Запущенный пециломикоз у детей переходит в сепсис нередко со смертельным исходом [1,2,3].

Задачи исследования: дать клиническую характеристику поражений сердца при пециломикозе у детей; оценить у детей роль иммунологических и биохимических

ких показателей в развитии миокардитов и инфекционно-токсических кардиопатий (ИТКП); изучить клинико-иммунологические и биохимические показатели у детей с ИТКП и миокардитами при пециломикозе для разработки методов диагностики и терапии; обосновать эффективность низорала, дифлюкана, микосиста, иммуномодулина, полиоксидония, средств сердечных гликозидов из лекарственного растительного сырья в комплексном лечении больных с пециломикозными кардитами и ИТКП. Разработать методику четкого определения пециломикоза у детей с использованием лабораторных моделей заражения.

Материалы и методы

С целью установления этиологической роли гриба рода *Raesciomycetes* в возникновении воспалительных и невоспалительных поражений миокарда, а также разработки комплексной диагностики, этиопатогенетической терапии этих поражений нами было обследовано 100 больных детей в возрасте от 1 мес до 3 лет и 21 здоровый ребенок того же возраста: 50 детям был выставлен диагноз “Инфекционно-аллергический миокардит”, 50 — “Пециломикозно-токсическая кардиопатия”. Наблюдаемых больных мы условно разделили на 2 группы: в 1 группу вошли 60 детей с поражениями сердца пециломикозной этиологии (основная группа), во 2 — 40 больных детей с поражениями сердца не пециломикозной этиологии (контрольная группа). Причем, половина больных основной группы не получила специального лечения, другая половина больных основной группы, помимо общепринятого лечения, получила этиопатогенетическую терапию, включающую низорал и иммуномодулин. 80 детей от 4 до 7 лет с миокардиопатией пециломикозной этиологии и пециломикозным миокардитом составили 3-ю и 4-ю группы обследованных. Девочек и мальчиков было почти одинаковое количество; 17 детей такого же возраста составили вторую контрольную группу. Для больных 3-й и 4-й групп в этиопатогенетическом лечении применены дифлюкан, микосист, полиоксидоний, а в общепринятом лечении использованы сердечные гликозиды из растительного лекарственного сырья.

С целью уточнения диагноза и выбора наиболее эффективного из узаконенных Минздравсоцразвитием фунгицидов нами выполнены экспериментальные исследования на 150 нелинейных белых мышах массой 18–20 г, которых разделили на 15 групп по 10 животных в каждой. Первая группа (10 мышей) не заражалась (контроль), остальные 14 групп заражались грибами, выделенными от детей, больных пециломикозным миокардитом. Была получена лабораторная модель пециломикоза на белых мышах. Все 14 групп заразились пециломикозом, болезнь проявилась на третий день после заражения, вторая группа заразившихся мышей не лечилась. Все мыши второй группы в течение двух недель погибли. Наилучший результат получен в группах, где

были применены дифлюкан или микосист с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья. При экспериментальном пециломикозе мышей эффективность низорала оказалась ниже, чем дифлюкана и микосиста. Даже в группах зараженных мышей, где были применены только сердечные гликозиды без фунгицидов и иммуномодуляторов, отмечалось после недельного лечения улучшение их общего состояния, а также снижение уровня грибов в крови вдвое по сравнению с исходным в разгар заболевания.

Для диагностики миокардитов и ИТКП использованы современные методы классификации, критерии определения степени недостаточности кровообращения. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось с помощью электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических (ЭхоКГ) методов исследования. Запись ЭКГ проводилась на одноканальном электрокардиографе ЭК1Т-03М, ЭхоКГ — на аппарате Интерскан-256 фирмы Норманн с помощью линейного и конвексного датчика 5,5–7,5 МГц. Для выделения грибов рода *Raesciomycetes*, заражения подопытных животных мы использовали методику А.М. Ахуновой [1, 2]. Методы биохимических и иммунологических исследований и статистической обработки цифрового материала приведены в ранее опубликованных работах [6, 7].

Результаты и обсуждение

При сравнении клинического течения ИТКП пециломикозной и непециломикозной этиологии нами были установлены следующие особенности пециломикозных ИТКП. Часто (75%) случаев эти дети болели достаточно длительно, неоднократно получали в качестве основного лечения антибиотикотерапию. Лечение оказывалось неэффективным. У детей с непециломикозными ИТКП заболевание чаще (60%) имело острое начало, кардиальные признаки являлись составной частью кардиореспираторного или обструктивного синдромов, либо — реже — в случае септического процесса на первый план выступали токсические синдромы поражения сердца. Однако ИТКП непециломикозной этиологии в обоих случаях хорошо поддавались терапии, включающей антибиотики и общепринятое лечение ИТКП.

Общее состояние детей с ИТКП пециломикозной этиологии обычно было более тяжелым, вероятно, в результате более частого наличия симптомов сердечной недостаточности I и IIА степени. У этих больных признаки сердечной недостаточности сохранялись более длительно, чем у детей с непециломикозным ИТКП. Одышка и изменения со стороны легких, в основном зависели от наличия сопутствующей патологии в легких. В связи с пневмотропными свойствами грибов — пециломикосов, изменения в легких при пециломикозных ИТКП отмечались, как правило, более часто и были более выражены. Приглушенность

Таблица 1

Сравнительная характеристика биохимических показателей у здоровых детей и у детей раннего возраста с ИТКП и миокардитом ($M \pm m$)

Группы больных	Общие фосфолипиды г/л	Общая ЛДГ ЕД/л
Здоровые (n=21)	1,58 ± 0,1	141,3 ± 6,9
Непещиломикозные ИТКП (n=20)	1,71 ± 0,09	173,6 ± 3,6
Пещиломикозные ИТКП (n=30)	2,1 ± 0,08 p < 0,01 p* < 0,001	185,1 ± 3,4 p < 0,05 p* < 0,001
Непещиломикозные миокардиты (n=20)	2,0 ± 0,15 p* < 0,05	191,95 ± 4,18 p* < 0,001
Пещиломикозные миокардиты (n=30)	3,6 ± 0,13 p < 0,001 p* < 0,001	208,8 ± 3,9 p < 0,01 p* < 0,001

Примечание: p — по отношению к контрольной группе, p* — по отношению к группе здоровых.

тонов сердца, тахикардия, систолический шум на верхушке и в точке Боткина можно считать в одинаковой мере характерными для детей с ИТКП из обеих групп. Часто отмечающаяся гепатомегалия — у 8 (40 %) больных контрольной группы и у 20 (66,7%) — основной, все-таки более типичные симптомы для пещиломикозной инфекции у детей раннего возраста. Со стороны общеклинических показателей у детей с пещиломикозным ИТКП характерной особенностью можно считать наличие стойкой анемии в лейкоцитарной формуле наряду с моноцитозом, часто отмечались лимфоцитоз и эозинофилия; СОЭ, как правило, была ускоренна незначительно. На электрокардиограмме больных детей раннего возраста с пещиломикозным ИТКП чаще наблюдались диффузные изменения в миокарде желудочков по сравнению с детьми контрольной группы: 15 (50%) против 5 (25%). Чаще у детей основной группы мы регистрировали и перегрузку правого и левого желудочков соответственно: 6 (20%) и 4 (20%); 12 (40%) и 4 (20%) случаев. Аритмия у детей с ИТКП отмечалась редко, в основном, у больных пещиломикозным ИТКП в форме неполной блокады правой ножки пучка Гиса; у 6 (20%) больных и у 1 (3,3%) больного из основной группы была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия.

Показатели ЭхоКГ исследования у детей раннего возраста с ИТКП пещиломикозной этиологии также имели некоторые особенности. В основной группе мы отмечали увеличение полости левого желудочка в систолу (p < 0,05) и диастолу (p < 0,01). Сопутствуют последним и гиперкинезия межжелудочковой перегородки, играющая роль в поддержании гемодинамики. Отмечающееся в обоих случаях увеличение фракции изгнания (ФИ), более значительное (p < 0,001) при пещиломикозных ИТКП, а также систолического объема Vc (p < 0,05), диастолического объема Vd (p < 0,01), ударного объема Уо (p < 0,001) свидетельствуют, вероятно, о включении компенсаторных механизмов организма в ответ на появление признаков острой сердечной, а, зачастую, и дыхательной недостаточности. В целом клиническое

течение пещиломикозных ИТКП у детей раннего возраста имеет склонность к стойкой — у 15 (50%) и хронической — у 2 (6,6%) больных форме с длительным сохранением признаков интоксикации и сердечной недостаточности первой и второй А степени.

Микологическое исследование показало, что содержание грибов рода *Raecilomyces* у больных с ИТКП пещиломикозной этиологии составило 16,1 ± 0,46 тыс. в 1 мкл крови, а у больных контрольной группы — 6,2 ± 0,26 тыс. При взятии мазков из зева и посеве их на среду Сабуро в основной группе у 14 (46,7%) детей были высеяны колонии грибов рода *Raecilomyces viridis*. При взятии крови на стерильность и посеве ее на ту же среду в группе больных с ИТКП пещиломикозной этиологии у 2 (6,7%) больных были выделены колонии тех же грибов. Серологическое исследование показало, что у детей из основной группы при среднем титре 1:12 в начале заболевания отмечалось его увеличение в 8 раз (до 1:96).

Грибы рода *Raecilomyces* являются продуцентом экзогенной ФЛА₂ с ферментативной и гемолитической активностью. Содержание грибов у больных с ИТКП пещиломикозной этиологии достаточно высокое и вызывает ощутимую активность грибковой ФЛА₂, что объясняет столь заметное повышение у них уровня общих фосфолипидов в сыворотке.

Уровень ЛДГ при пещиломикозных ИТКП также достоверно повышен, причем как по сравнению с нормой (p < 0,001), так и по сравнению с показателями контрольной группы (p < 0,05), (табл. 1). Можно предположить, что при системном поражении, на что указывает значительное содержание грибов рода *Raecilomyces* при ИТКП, имеется генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла по типу узелкового периартериита, вследствие иммунокомплексного поражения, а также, возможно, и вследствие непосредственного участия ФЛА₂ в процессах гемостаза. Такое поражение сосудов микроциркуляции, нарушая процессы тканевого обмена во всех органах и, прежде всего, в сердце, усугубляет гипоксию, вызванную основным процессом.

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета и ЦИК у здоровых детей и у детей раннего возраста с миокардитом

Показа-тель	Здоровые	Больные миокардитом непещиломи-козной этиологии	Больные миокардитом пециломикоз-ной этиологии
IgA г/л	0,78±0,05	0,76±0,07	0,94±0,05 p* $<$ 0,05
IgM г/л	0,92±0,05	1,11 ±0,09	1,39±0,07 p $<$ 0,05 p* $<$ 0,001
IgG г/л	8,63±0,06	10,36±0,34 p* $<$ 0,001	10,15±0,25 p* $<$ 0,001
ЦИК%	94,5±1,0	149,2±9,17 p* $<$ 0,001	177,9±8,42 p $<$ 0,05; p* $<$ 0,001

Примечание: p — по отношению к контрольной группе; p* — по отношению к группе здоровых.

Это приводит к более значительному напряжению окислительно-восстановительных процессов, способствующих переходу энергообразовательных реакций к пути гликолиза и, в конечном итоге, дает столь высокую активность ЛДГ.

Как показали наши наблюдения, прогноз при миокардите пециломикозной этиологии напрямую зависел от своевременной диагностики и комплексного этиопатогенетического лечения. К сожалению, большинству наших больных диагноз выставлялся с большим опозданием, когда заболевание уже было запущено, лечение было начато поздно, в связи с чем у ряда больных, хотя и устраняли такие симптомы, как температура, сыпь геморрагического характера, диспепсические расстройства, признаки сердечной недостаточности прогрессировали. У 1 больного миокардит осложнился дилатационной кардиомиопатией. У 4 больных отмечался летальный исход в результате сердечной недостаточности, осложнившей миокардит.

При микроскопическом исследовании миокарда умерших больных обнаружен тромбоз коронарных сосудов. Среди форменных элементов крови, составляющих тромб, определялись единичные сферулы грибов рода *Raescilomyces*. Отмечавшийся периваскулярный склероз стенок капилляров указывает на длительность заболевания. Несмотря на участие в развитии заболевания всех трех компонентов воспаления, преобладающим являлся, по-видимому, продуктивный характер воспаления. При этом определяется миокард, в межклеточной ткани видна воспалительно-клеточная инфильтрация с начинающимся кардиосклерозом, что также свидетельствует о достаточном сроке заболевания.

Микологическое исследование показало высокое содержание сферул грибов рода *Raescilomyces* в 1 мкл крови — 24,4±0,90 тысяч у детей основной группы, в то время как в контрольной группе этот показатель составил, в среднем, 7,4±0,29 тысяч.

При взятии крови на стерильность и посеве ее на среду Сабуро, у детей контрольной группы грибковых агентов не было выявлено, в основной группе в 20% случаев удалось выделить колонии грибов *Raescilomyces viridis*.

Серологическое исследование показало высокий исходный титр специфических антител (1:12 — 1:48) с последующим повышением его в динамике заболевания, что говорит о развитии миокардита в период разгара пециломикозной инфекции.

Титры специфических антител к антигену грибов рода *Raescilomyces* были в контрольной группе низкими, без динамики в процессе заболевания.

Как видно из данных, представленных в табл.2, при миокардитах пециломикозной этиологии так же, как и при пециломикозных ИТКП, отмечалась поликлональная активация гуморального звена иммунитета, причем без заметной тенденции к нормализации к моменту выписки. Это, очевидно, связано с глубокими нарушениями системы иммунитета, с длительной гиперсенситизацией организма на фоне вторичного иммунодефицитного состояния. Отмечается некоторая тенденция к увеличению уровня IgA и IgM в динамике заболевания, что связано с прогрессированием болезни, возможно, с включением аутоиммунных механизмов.

Учитывая тот факт, что одним из основных ферментов, определяющих патогенность грибов рода *Raescilomyces*, является ФЛА₂, точкой приложения действия которой являются фосфолипиды клеточных мембран, а также то, что фермент ЛДГ является, в соответствии с критериями Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, одним из основных показателей, определяющих миокардиты, среди биохимических показателей нами изучалась активность общей ЛДГ и уровень общих фосфолипидов в сыворотке крови.

Из 30 больных с ИТКП пециломикозной этиологии половина детей получала общепринятую терапию (1 группа), вторая половина больных, наряду с общепринятой, получала низорал и иммуномодулин (2 группа). Низорал использовался в таблетированной форме 1 раз в сутки из расчета 3-5 мг/кг в день во время еды, в течение 2 недель; иммуномодулин вводили в/м из расчета 1 мкг/кг однократно в течение 10 дней. У детей, больных пециломикозным ИТКП, получавших низорал и иммуномодулин, отмечалось более быстрое улучшение общего состояния, снижение температуры тела,

исчезновение признаков сердечной недостаточности. Изменения со стороны ЭКГ выражались в более наглядном улучшении процессов реполяризации и обменных процессов в сердечной мышце; исчезновении признаков перегрузки миокарда; со стороны ЭхоКГ перед выпиской у больных 2 группы отмечалась стабилизация размеров левого желудочка, нормализация сократимости и кинетики МЖП и ЗСЛЖ.

Уровень гриба рода *Raesciomycetes* в крови больных пециломикозными ИТКП до лечения составил $16,1 \pm 0,46$ тысяч в 1 мкл крови. У детей, получивших общепринятое лечение, этот показатель мало изменился и составил $13,5 \pm 0,7$ тысяч в 1 мкл, тогда как у получавших в комплексе лечения низорал и иммуномодулин этот уровень снизился почти до нормальных цифр: $7,7 \pm 0,6$ тысяч в 1 мкл крови. На фоне проведения специальной этиопатогенетической терапии отмечалось улучшение изучаемых биохимических показателей. Так, уровень общих фосфолипидов сыворотки до начала лечения составил $2,08 \pm 0,18$ г/л. После лечения этот показатель у детей, не получавших низорал и иммуномодулин, не претерпел особых изменений и составил $2,16 \pm 0,19$ г/л, в то время как у больных, получавших специальное лечение, последний достоверно уменьшился по отношению к исходным данным ($p < 0,01$), приблизившись к норме: $1,5 \pm 0,16$ г/л. Активность общей ЛДГ составила до начала лечения у больных с пециломикозными ИТКП $185,1 \pm 3,5$ ЕД/л. В процессе лечения этот показатель достоверно снизился у больных обеих групп. Однако у больных, получивших низорал с иммуномодулином, активность ЛДГ снизилась более значимо ($157,2 \pm 4,5$ ЕД/л, $p < 0,001$), чем у больных, не получавших данной терапии ($169,2 \pm 4,9$ ЕД/л), при этом достоверно не отличаясь от показателя здоровых детей. Что касается иммунологических показателей, то их восстановление происходит, как известно, в более длительные сроки. Однако и за период исследования мы отмечали более выраженную тенденцию к нормализации этих показателей у больных с ИТКП, получавших специальное лечение. Нами также оценивалась эффективность применения низорала и иммуномодулина в комплексном лечении 30 детей с пециломикозным миокардитом. Больные были разделены на 2 равные группы: первую группу составили дети, получавшие общепринятое лечение, вторую — получавшие, наряду с общепринятым лечением, низорал и иммуномодулин.

Низорал использовался в таблетированной форме, применялся *per os* в суточной дозе 5–8 мг/кг 1 раз в день. Длительность лечения составляла не менее двух недель с последующим контролем содержания грибов в крови. За этот период уровень грибов в крови обычно не снижался до нормы, поэтому лечение низоралом продолжалось еще в течение двух недель в средней терапевтической дозе 3–5 мг/кг. Иммуномодулин назначался в инъекциях внутримышечно в дозе 1–1,5 мкг/кг 0,01%

раствора. В результате включения низорала и иммуномодулина в комплекс лечения больных детей с пециломикозными миокардитами мы наблюдали наглядные изменения их состояния. Так, у этих детей быстрее отмечалось улучшение общего состояния, снижение температуры с фебрильных до субфебрильных и нормальных цифр, быстрее происходила стабилизация сердечной недостаточности с последующим ее устранением. Улучшались показатели общего анализа крови; изменения со стороны ЭКГ выражались для детей, получавших специальное лечение в уменьшении электрической альтернации, улучшении обменных процессов, уменьшении гипоксии. Со стороны ЭхоКГ перед выпиской у больных 2 группы мы отмечали некоторое уменьшение размеров правого и левого желудочков, более отчетливое улучшение кинетики стенок левого желудочка, улучшение сократимости.

Применение низорала и иммуномодулина, в первую очередь, оказало влияние на содержание грибов в крови. Так, до лечения уровень грибов в крови детей с пециломикозными миокардитами был высоким: $24,4 \pm 0,9$ тысяч в 1 мкл. У больных, получавших общепринятое лечение, не отмечалось существенного изменения их количества: $25,0 \pm 1,2$ тысяч в 1 мкл крови, в то время как у получавших наряду с общепринятым, лечение низоралом и иммуномодулином, количество грибов рода *Raesciomycetes* через 2 недели после лечения уменьшилось вдвое и составило $10,7 \pm 0,95$ тысяч в 1 мкл. На фоне проведения этиопатогенетической терапии больных с пециломикозными миокардитами выявлены изменения и в динамике проводимых нами специальных исследований. Так, уровень общих фосфолипидов сыворотки крови составил до лечения больных пециломикозными миокардитами детей $3,60 \pm 0,13$ г/л при норме у здоровых детей $1,58 \pm 0,10$ г/л. После лечения детей с миокардитами, получавшими общепринятое лечение, этот показатель практически не изменился: $3,37 \pm 0,20$ г/л, в то время как у больных, получавших низорал и иммуномодулин, этот показатель достоверно снизился ($p < 0,01$) по отношению к исходному до $1,75 \pm 0,13$ г/л, приблизившись к норме. Активность общей ЛДГ у больных рассматриваемых групп составляла до лечения $208,8 \pm 3,9$ ЕД/л. После лечения мы наблюдали достоверное улучшение этого показателя у больных 2 группы: $179,7 \pm 4,5$ ЕД/л ($p < 0,01$). Более сложно стоит вопрос об эффективности иммуномодулина в динамике иммунологических показателей. Сроки нашего исследования были ограничены, в среднем, 25 днями, что недостаточно для суждения об изменениях в иммунологическом статусе. Но все же мы отметили достоверное ($p < 0,01$) уменьшение уровня циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК).

У детей в возрасте от 4 до 7 лет с пециломикозной ИТКП в большинстве случаев отмечалась острая и хроническая сердечная недостаточность и лишь в отдельных случаях — мерцательная аритмия и пароксиз-

мальная предсердная и узловая тахикардия. У больных этого возраста был более выражен цианоз носогубного треугольника, а также значительно сильнее — синдром сердечной недостаточности (II А, III Б степень) преимущественно по левожелудочковому типу: влажный, навязчивый кашель, усиливающийся при горизонтальном положении больного, выраженная одышка смешанного характера, так как сердечная недостаточность часто маскировалась обструктивным синдромом. Границы сердечной тупости расширялись преимущественно влево, нередко наблюдалось одновременное увеличение правого желудочка. Со стороны легких выслушивалось обилие симметричных влажных, мелкопузырчатых хрипов, а со стороны сердца — глухость тонов, выраженная тахикардия, ритм галопа с постоянным интенсивным систолическим шумом на верхушке и в точке Боткина. Постоянным симптомом было вздутие живота, встречалась также и спленомегалия.

У детей в возрасте от 4 до 7 лет с пециломикозной ИТКП отмечались: признаки стойкой дефицитной анемии, в лейкоцитарной формуле — лимфоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, моноцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. При пециломикозном миокардите у детей в возрасте от 4 до 7 лет на ЭКГ выявили наличие выраженной синусовой тахикардии, нарушения реполяризации и желудочковой проводимости, гипертрофии левого и нередко — правого желудочков, иногда отмечали снижение вольтажа зубцов ЭКГ, реже обнаруживали изменения зубца Т, в тяжелых случаях зафиксированы явления электрической альтернации. В редких случаях выявляли аритмии: экстрасистолию, атриовентрикулярную блокаду первой степени, неполную блокаду правой ножки пучка Гиса, пароксизмальную тахикардию. На ЭхоКГ отмечалось увеличение полости левого желудочка в систолу ($p < 0,001$) и диастолу ($p < 0,001$), увеличение толщины задней стенки левого и правого желудочков. Средний показатель ФИ несколько повысился и, в среднем, составил $0,79 \pm 0,19$ ед. В отличие от детей 1 и 2 групп, у детей 3 и 4 групп более интенсивно проявлялось поражение легких и все они прошли через пульмонологическое отделение с безуспешным лечением антибиотиками последних поколений с созданием благоприятного фона для развития пециломикозов.

С пециломикозной ИТКП пролечено 40 детей от 4 до 7 лет из 3 группы, которая разделена на 4 подгруппы: 3а, 3б, 3в, 3г (в каждой по 10 детей). Подгруппу 3а лечили общепринятым методом. В свою очередь, подгруппа 3б разделена на две равные части — 3б1 и 3б2 по 5 детей в каждой. Дети подгруппы 3б1 в течение первых 5 суток с начала лечения ежедневно внутривенно получали дифлюкан 2 мг/кг и по 1 мг ежедневно внутримышечно — полиоксидоний. С 6 по 14 день доза полиоксидония увеличена до 2 мг в день на одного ребенка. Детям подгруппы 3б2, в отличие от подгруппы 3б1, вместо дифлюкана вводился микосист 2 мг/кг. Использовали ампу-

лированный дифлюкан и микосист. Больные подгруппы 3в были разделены еще на меньшие подгруппы по 5 детей. Дети подгруппы 3в1 в течение первых 5 суток с начала лечения ежедневно внутривенно получали дифлюкан 2 мг/кг и по 1 мг внутримышечно — полиоксидоний, с 6 дня по 14 доза полиоксидония увеличена до 2 мг в день на одного ребенка; кроме того, первые 7 дней — по 15 мкг/кг перорально дигоксин; с 8 по 14 день доза дигоксина снижена до 10 мкг/кг ежедневно. Дети подгруппы 3в2, в отличие от подгруппы 3в1, вместо сердечного гликозида дигоксина получали в течение 14 дней ежедневно сердечный гликозид из горицвета весеннего — Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0-180 ml.

M.D.S. по 5 капль три раза в день.

Подгруппа 3г распределена на две равные части по 5 детей — 3г1 и 3г2. Дети подгруппы 3г1 в течение первых 5 суток с начала лечения ежедневно внутривенно получали микосист 2 мг/кг и по 1 мг внутримышечно полиоксидоний. С 6 по 14 день доза полиоксидония увеличена до 2 мг в день на ребенка, кроме того первые 7 дней — по 15 мкг/кг внутрь дигоксина, с 8 по 14 день доза дигоксина снижена до 10 мкг/кг внутрь ежедневно. Дети подгруппы 3г2, в отличие от подгруппы 3г1, вместо сердечного гликозида дигоксина получали в течение 14 дней ежедневно сердечный гликозид из горицвета весеннего — Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0-180 ml.

M.D.S. По 5 капль три раза в день.

По такой же схеме и такому же распределению пролечены 40 детей, больных пециломикозным миокардитом. Выбор дифлюкана и микосиста в качестве противогрибковых препаратов для лечения больных детей не случайный, так как у нас был опыт лечения этими препаратами новорожденных детей при внутриутробной пневмонии и пециломикозном сепсисе. Что же дало повод использовать сердечные гликозиды из растительного сырья? Желание родственников: дедушки и бабушки некоторых детей, заболевших пециломикозным миокардитом, блестящие кардиологи и терапевты 70-80-х годов прошлого века, которые и ныне — ветераны здравоохранения, не изменили сердечным гликозидам из лекарственного растительного сырья и по сей день применяют их как в своей практической деятельности, так и для поддержания своего здоровья, будучи уверенными в преимуществе последних по сравнению с современными дорогими кардиотропными средствами химической природы, настояли на применении данных препаратов.

Наилучший результат при лечении детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных пециломикозными ИТКП и миокардитами, получен в группах, где применены дифлюкан, микосист совместно с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья и полиоксидонием. Положительный результат также получен при использовании общепринятого лечения с добавлением дифлюкана или микосиста с одновременным применением полиоксидония.

Выводы

1. Клиническое течение поражений сердца при инфекции грибами рода *Paecilomyces* у детей имеет ряд особенностей. Пециломикозные ИТКП протекают более тяжело по сравнению с ИТКП другой этиологии, чаще осложняясь сердечной недостаточностью, имеют тенденцию к стойкому или хроническому течению.

2. Поражение сердца при пециломикозе развивается на этапе сенсибилизации к пециломикозной инфекции, что проявляется поликлональной активацией показателей гуморального звена иммунитета. На этом фоне развиваются патологические аллергические реакции. Иммунокомплексное поражение сосудов способствует переходу возбудителя из кровотока в ткань сердца с развитием токсических и воспалительных реакций.

3. Поражение сердца при пециломикозе развивается при условии достаточно массивной инвазии грибами. При этом активность экзогенной ФЛА₂, продуцируемой грибами рода *Paecilomyces*, достигает уровня, приводящего к деструкции клеточных мембран, что отра-

жает высокий уровень фосфолипидов в сыворотке и способствует развитию тяжелых токсических реакций и сердечной недостаточности тяжелой степени. Высокая активность общей ЛДГ, выявленная у больных с пециломикозными поражениями сердца, свидетельствует о значительной гипоксии, обусловленной выраженными нарушениями тканевого обмена вследствие расстройств микроциркуляции.

4. Своевременно назначенная этиопатогенетическая терапия с использованием низорала и иммуномодулина оказывает положительное влияние на течение пециломикозных поражений сердца, так как препятствует развитию осложнений и переходу заболевания в хронические формы, сокращая время пребывания больных в стационаре. Наилучший результат при лечении детей в возрасте от 4 до 7 лет, больных пециломикозными ИТКП и миокардитами, получен в группах, где применены дифлюкан, микосист совместно с сердечными гликозидами из растительного лекарственного сырья и полиоксидонием.

Литература

1. Ахунова А.М. Бронхиальная астма при пециломикозе (клиническая, аллергоиммунологическая и патоморфологическая характеристика). Автореф.диссер.докт.мед.наук. — М., 1993. — 32с.
2. Ахунова А.М. Лабораторная диагностика пециломикоза // Лабораторное дело. — 1991. — №4. — С. 55-58.
3. Ахунова А.М. Пециломикоз // Клиническая медицина. — 1989. — №10. — С.111-115.
4. Ахунова А.М. Трансформация сапротрофной мицелиальной формы гриба *Paecilomyces varioti* в тканевую паразитическую форму и ее морфологическая характеристика // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1992. — №3. — С.53-55.
5. Гудумак Е., Бабуч В., Жалбэ А. и др. Роль бактериально-грибковой инфекции в эволюции осложненного эхинококкоза легких у детей. Вторая Московская городская конференция "Гнойно-септические заболевания у детей". Сб. материалов. — Москва, 2006. — С. 49-55.
6. Садыков В.М., Стреляева А.В., Лазарева Н.Б. и др. Экспериментальный пециломикоз, вызванный заражением животных материалом от больных бронхиальной астмой, эхинококкозом, осложненным пециломикозом, и от женщин-матерей — носителей пециломикозной инфекции // Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. — М., 2005. — С. 116-118.
7. Стреляева А.В., Лазарева Н.Б., Самылина И.А. Поражение органов грудной полости пециломикозом и создание лабораторной модели пециломикоза. // Проблемы экологии, здоровья, фармации и паразитологии. — М., 2005. — С. 119-127.
8. Keramidas D., Mavridis G., Soutis M. et al. Medical treatment of pulmonary hadatidosis: complications and surgical management// *Pediatr.surg.Int.* 2004. 19 (12): 774-6.
9. Tigano-Milani M.S., Samson R.A., Martins I. et al. DNA markers for differentiating isolated of *Paecilomyces lilacinus*// *Microbiology*.-1995.- Vol.141/-Pt.1.-P.239-245.
10. Turkyilmaz Z., Sonmes K., Karabulut R. et al. Conservative surgery for treatment of hydatid cysts in children// *World J. Surg.* 2004.28 (6): 597-601.
11. Uys C.J., Don P.A., Schrive V. et al. Endocarditis following cardiac surgery due to the fungus *paecilomyces*// *S.Afr.Med. J.* — 1963.-Vol.37.-P.1267-1280.

Abstract

Paecilomycosis is a new mycosis, included in the WHO classification. For the first time, paecilomycotic heart pathology was studied in animals and humans. In particular, 218 children were examined, using various bacteriological, clinical, cardiological, biochemical, and immunological methods.

In 150 white mice, an experiment paecilomycosis model was used to confirm the diagnosis and investigate the potential of various registered medications, identifying the most effective and the least toxic ones. According to evidence-based medicine principles, the clinical diagnoses of paecilomycotic cardiomyopathy and myocardites were specified. Aetiopathogenetic therapy with nizoral and immunomodulin improved clinical course of pecylomycotic heart disease, due to prevention of complications, chronisation, and long hospitalization time. The best treatment effectiveness in 4-7-year-old children with pecylomycotic cardiomyopathy and myocardites was observed for the combination of diflucan, mycosyst, cardiac glycosides from medicinal plants, and polyoxydonium.

Key words: Paecilomycosis, toxic cardiomyopathy, myocardites, children, treatment, nizoral, diflucan, mycosyst, immunomodulin, cardiac glycosides, polyoxydonium.

Поступила 28/03 — 2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: docstrelaeva@mail.ru

[Стреляева А.В. (*контактное лицо) — д.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии, Шадыева Х.Н. — доцент кафедры биологии, Лазарева Н.Б. — д.фарм.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Самылина И.А. — проф., зав. кафедрой фармакогнозии, Вахрамеева И.В. — аспирант кафедры фармакогнозии, Садыков В.М. — зав. кафедрой биологии, Маматкулов Х.М. — доцент кафедры фармакологии, Яковлев А.О. — аспирант кафедры фармакогнозии, Зуев С.С. — аспирант кафедры фармакогнозии].

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДНИХ

Харьков Е.И., Давыдов Е.Л.*

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, Красноярск

Среди наиболее важных проблем, стоящих перед мировым сообществом в наступившем XXI в., остается прогрессирующее старение населения. Рост доли пожилых людей оказывает все возрастающее влияние не только на демографическую динамику, но и на социально-экономическое развитие. Если XX в. был веком роста населения, то XXI в. может стать веком его старения. По данным ООН, ожидается, что к 2050 г. население старше 60 лет в мире возрастет на 1 млрд. человек. Можно смело сказать, что мы присутствуем при рождении новой демографии — демографии низкой рождаемости и долгой жизни [16].

Население России и всех экономически развитых стран мира давно уже можно отнести к разряду демографически “старых”. В настоящее время в мире на 8 пожилых людей приходится 1 долгожитель, а к 2050 году это соотношение может возрасти до двух долгожителей на 10 пожилых. Так, если в 1950 г. доля детей в населении Европы составляла 26,2%, то к 2005 г. она сократилась до 15,9%, тогда как доля пожилого населения (60 лет и старше) за этот период увеличилась с 12,1 до 20,6%. В России за период от первой послевоенной переписи населения (1959 г.) доля пожилых в России возросла почти вдвое и составила в 2006 г. 17,0%. Интерес к этому вопросу обусловлен и старением самого пожилого населения. Так среди лиц в возрасте 60 лет и старше наиболее быстро стареющей частью являются долгожители (oldest-old, лица в возрасте 80 лет и старше) [21, 22].

Эффективность того или иного метода лечения оценивается по различным критериям. Это и оценка объективных данных состояния пациентов, и подсчет таких статистических параметров как летальность, частота рецидивов и т. д. Однако все эти критерии выживаемости и продолжительности жизни оставляют неохваченными важнейшие аспекты жизни человека, а именно все то, что определяет его как активного члена общества. Эти факторы оцениваются качеством жизни. На сегодняшний день качество жизни (КЖ) определяют как интегральную характеристику физического, психического и социального функционирования человека в его субъективном восприятии [12].

Таким образом, КЖ является таким же показателем, как гемоглобин, СОЭ, температура тела, рост и т. п., и в настоящее время становится самостоятельным критерием оценки эффективности лечения, дополняющим

клинические и экономические данные. Первые серьезные исследования КЖ были выполнены при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [7, 13].

Показатель качества жизни является основным критерием эффективности лечения при отсутствии различий в выживаемости больных. Отсутствие до настоящего времени единых критериев оценки КЖ пациентов, перенесших определенные вмешательства, не позволяет объективизировать показания к выбору конкретного вмешательства с позиции КЖ пациента [12].

Оценка КЖ самим пациентом не всегда совпадает с таковой врачом. В настоящее время существует большое количество методик для оценки КЖ как общих, т. е. применяемых при любых заболеваниях, так и специфических, предназначенных для больных с определенным заболеванием. Они отражают субъективные показатели восприятия состояния здоровья и оценку выраженности симптомов самим человеком, на основе этих методик построены анкеты-опросники, которые заполняются либо непосредственно пациентом, либо врачом или специально обученным персоналом [12].

Существует более 700 опросников для исследования КЖ во всех разделах медицины. Опросники утверждает Международный институт по изучению качества жизни (МАРІ, Франция), после чего их считают международным документом.

Обобщая данные эпидемиологических исследований ССЗ, в 1959 американские кардиологи М. Friedman и R. Rosenman сообщили, что таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, курение, низкая физическая активность, избыточная масса тела, артериальная гипертензия (АГ), наследственность недостаточно для объяснения ССЗ. Классические факторы риска способны объяснить лишь около половины случаев этих заболеваний [19]. Значительное число случаев ССЗ наблюдалось у лиц, не имевших большинство этих факторов риска. Психосоциальные факторы объясняют 40-50% ССЗ, не связанных со стандартными факторами риска [8]. В настоящее время не подлежит сомнению связь психосоциальных явлений с развитием АГ, атеросклероза коронарных артерий, стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца [3, 8].

По данным Е.И. Чазова [18], основной причиной, способствовавшей росту заболеваемости и смертности населения в России в 90-е г. прошлого века являлось состояние хронического стресса, когда резко возросли

психоэмоциональное напряжение, стресс, истощение жизненных сил и депрессия.

По данным М.Г. Пшенниковой [14], количественный анализ данных аутопсий показал, что выраженный коронарный атеросклероз встречается с одинаковой частотой в группе больных, погибших от внезапной смерти, и в группе умерших от совершенно других заболеваний. Более чем у 10% здоровых американских солдат, погибших во время боевых действий во Вьетнаме, был обнаружен выраженный коронаросклероз со стенозом, превышающим 75% просвета сосудов. По данным проспективного исследования, на основании 886 аутопсий свыше 500 мужчин среднего возраста установлено, что психологический стресс среди факторов развития атеросклероза коронарных артерий занимает второе место, уступая лишь уровню холестерина [8, 9].

В ряде исследований обнаружена прямая корреляция атеросклероза коронарных сосудов с таким хроническим эмоциональным состоянием, как чувство тревоги и депрессии, а также с хроническим чувством гнева и враждебности. Особого внимания заслуживают данные, которые указывают на то, что хронические отрицательные эмоциональные переживания могут играть роль в возникновении и развитии ССЗ [1, 4, 5, 8, 23].

В ряде эпидемиологических исследований, выполненных с применением мультифакторального анализа, психологические факторы как предшественники ССЗ оказались более значимыми, чем классические факторы риска — гиперхолестеринемия, курение, гиподинамия и др. [8, 14, 20].

При выявлении анамнеза 100 мужчин, погибших от внезапной смерти, было установлено, что 23% из них испытали сильный стресс за 30 мин. до смерти; 40% — в течение последнего дня и 23% испытывали постоянный стресс в течение последних 6 месяцев [8].

Ни одно заболевание в настоящее время не рассматривается, как чисто психосоматическое. Среди психологических факторов в развитии ССЗ большое значение имеют такие характеристики и механизмы, как особенности мотивации, характерологические свойства, эмоциональные состояния и способы эмоционального реагирования на стрессовые ситуации, способы преодоления стрессовых ситуаций, защитные механизмы, тип поведения, привычки (курение, физическая активность, характер питания), информированность, отношение к вопросам здоровья, установки на здоровый образ жизни [2, 4, 6, 8, 20, 23].

В 50-х годах 20-го века М. Friedman и R. Rosenman описали психологический тип А, у которого имеется риск развития ССЗ [8, 9, 19]. В дальнейшем дополнялись и уточнялись поведенческие реакции типа А и Б [9, 13, 20, 23]. К типу А относится человек, поглощенный делами, с сильным мотивом соперничества, нетерпеливости и враждебности. Обычно он небольшого роста, среднего возраста, много курящий, с чрезмерной массой тела. Он находится в постоянном создании и поис-

ке стрессовых ситуаций, формировании стрессогенного образа жизни. Это человек, “идуший к инфаркту” [4, 8].

В последние годы несколько расширилось представление о психологическом типе А. Было выяснено, что особую роль для этого типа личности играет такая психологическая характеристика, как враждебность. Следует отметить, что поведение типа А и при отсутствии клинических признаков ИБС взаимосвязано с симпатической гиперактивацией, повышенным уровнем липидов в крови, атеросклеротической облитерацией коронарного русла, повышением коагуляционного звена системы гемостаза, т. е. положительно коррелирует со всеми звеньями патогенеза ИБС [4, 9, 13, 18, 20, 23].

Наибольшее число работ по выявлению связи индивидуально-личностных особенностей ИБС было посвящено рассмотрению характерологических особенностей и некоторых защитных механизмов. В основном в них применялись тест ММРІ, тест Кеттелла, тест Роршаха, шкала Спилбергера, рисуночные пробы, различные шкалы, изучающие отдельные характерологические особенности, например враждебность, невротизм, экстраверсию, интраверсию и другие. Во многих странах проводились ретроспективные и проспективные популяционные исследования, в которых получены доказательства участия психологических факторов в этиологии и патогенезе ССЗ, отмечается связь с тревожностью, депрессией, ипохондрией (соматизацией), нарушением сна [2, 3, 4, 5, 6, 9, 13, 14, 20, 23].

Основным препятствием в изменении поведения типа А является то, что в современных индустриально развитых странах этот тип поведения часто приводит к положительным результатам — помогает сохранить работу, повысить уровень доходов. Попытки изменить поведение могут вызвать тревогу [4, 8]. Отмечается, что пациенты, имеющие стенокардию, часто более мотивированы, чем здоровые лица, к изменению факторов риска, включая поведение типа А [4, 8, 9, 18, 23].

Одной из широко применяющихся групп препаратов во вторичной профилактике ИБС являются нитраты. Роль нитратов при стенокардии может быть определена следующим образом: они улучшают качество жизни больных, относительно безопасны, однако вопросы о влиянии их на выживаемость и осложнения ИБС окончательно не установлены [7, 15].

Среди перорально принимаемых нитратов с относительно длительным сроком действия наиболее широко применяется в России изосорбид 5-мононитрат (И-5-МН). У этого препарата устранен эффект первого прохождения через печень, что, несомненно, и определяет его высокую биодоступность, контролируемую фармакокинетику и наличие зависимости между биологическим действием и концентрацией препарата. При регулярном приеме И-5-МН толерантность или не возникает, или формируется в меньшей степени, чем при

применении изосорбида динитрата. Важным моментом в действии И-5-МН является отсутствие развития феномена отдачи, характеризующегося развитием ангинозных ночных приступов после прекращения действия нитратов [15].

Хотим привести пример положительного влияния И-5-МН на качество жизни и психологический профиль больных с ССЗ, когда нами изучалось влияние данной терапии в течение более 2 месяцев у больных с нестабильной стенокардией пожилого и старческого возраста.

В исследование было включено 30 больных ИБС с нестабильной стенокардией — 9 мужчин и 21 женщина. Возраст больных находился в диапазоне от 60 до 78 лет, средний возраст — $66,4 \pm 1,23$ года. В анамнезе верифицированный в прошлом инфаркт миокарда был у 14 больных, артериальная гипертензия — у 27, сахарный диабет 2 типа — у 1 больного, цереброваскулярная болезнь — у 4 больных. Отмечались следующие осложнения ИБС: нарушение сердечного ритма — у 10 больных, сердечная недостаточность — у всех 30 больных, из них I ФК по NYHA — у 1 больного, II ФК — у 2, III ФК — у 21 и IV ФК — у 6 больных.

Длительность заболевания ИБС составляла от 2 до 40 лет, средняя длительность заболевания — $11,3 \pm 1,32$ года. Период нестабильности перед началом приема И-5-МН составлял в среднем $20,37 \pm 1,49$ дня.

Нитраты короткого действия (нитроглицерин в виде таблеток, спрея) до начала лечения принимали 29 из 30 больных, включенных в исследование. Количество принимаемых нитратов составляло до лечения от 3 до 45 раз в неделю, что составляло в среднем $3,52 \pm 0,32$ раза в день.

Из 30 больных постоянно принимали нитраты пролонгированного действия только 16 больных, из них ИДН (кардикет 40 мг) — 11 человек, И-5-МН (монокинкве 50 мг) — 5 больных.

Причинами, по которым больные не принимали нитраты пролонгированного действия являлись: побочные действия; отсутствие эффекта; финансовая несостоятельность.

Все больные получали И-5-МН — препарат Моносан-40 ("PRO MED cs Praha", Чехия) во время пребывания в стационаре и в течение 2-х месяцев после выписки.

В комплексной терапии вместе с препаратом Моносан-40, во время лечения больных в стационаре (в течение 14-20 дней, средний койко-день — $15,47 \pm 0,41$), они также получали диуретики, ингибиторы АПФ, дезагреганты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Всем пациентам при поступлении в терапевтическое отделение городской больницы №1 г. Красноярск перед выпиской из стационара и через 2 месяца после наряду с психологическим тестированием с использованием анкеты "Качество жизни больных ИБС" (ВКНЦ,

1982) и теста тревожности Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина [11, 17] проводили осмотр, физикальное обследование, измерение АД, снятие ЭКГ и определение толерантности к физической нагрузке с помощью шести-минутной ходьбы (6-МХ), двойного произведения.

Методика исследования КЖ состоит из 17 вопросов, в каждом предлагается на выбор 4 варианта ответа: "очень переживаю", "мне это неприятно", "отношусь безразлично", "рад этому". Каждому ответу приписывается определенный балл (-2, -1, 0 или +1 соответственно). За нормативные показатели КЖ принимают значения, равные 0 или превышающие его. Показатели от -2 до -4 баллов — снижение КЖ в легкой степени; от -5 до -7 — умеренное снижение КЖ. За значительное снижение КЖ принимали показатели ≥ 8 баллов.

Тест тревожности Спилберга-Ханина состоит из двух самостоятельных подшкал для измерения тревоги, как состояния: ситуативной тревоги (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Подшкала СТ измеряется набором из 20 суждений (10 из них характеризуют наличие напряженности, беспокойства, озабоченности, 10 — отсутствие тревоги), с помощью которых опрашиваемый описывает свое состояние в данный или какой-либо другой определенный момент. Подшкала ЛТ также состоит из 20 суждений, где испытуемому предлагают оценить, насколько часто он себя обычно чувствует. Итоговые показатели подшкал СТ и ЛТ находятся в диапазоне от 20 (полное отсутствие психологической напряженности, тревоги, беспокойства) до 80 баллов (крайне высокая степень тревоги) по каждой шкале.

Результаты обследований вносились в индивидуальные протоколы и в электронную базу данных. Статистическая обработка материала (описательная статистика, критерий Фишера при определении различных непараметрических данных, t-критерий Стьюдента при определении различий количественных показателей, критерий Вилкоксона при определении скорости прироста или убыли показателей) производилась с помощью компьютерного пакета "STATISTICA".

Во время лечения начальная доза Моносана-40 составляла 40 мг/сут — 1 таблетка утром; у 16 больных доза была повышена до 80 мг/сут (по 1 таблетке утром и вечером), а у 1 больного суточная доза препарата достигала 120 мг в сутки. При выписке больные не пользовались нитратами короткого действия. Через 2 месяца только 7 больных использовали нитраты короткого действия, причем делали это эпизодически.

При применении препарата Моносан-40 отмечены следующие положительные гемодинамические эффекты: снижение частоты ангинозных приступов как в дневное, так и в ночное время; увеличение нагрузки до начала ангинозных болей; уменьшение количества потребляемых нитратов короткого действия; отмечено снижение ЭКГ — признаков ишемии миокарда; повы-

Таблица 1

Динамика показателей тестов Спилбергера-Ханина и качества жизни на фоне приема препарата Моносан-40

Показатель	При поступлении (n=30)	При выписке (n=27)	Через 2 месяца (n=22)
ЛТ	34,72±1,06	31,77±1,1 ($p^{1,2}<0,05$)	32,27±1,37 ($p^{1,3}>0,05$)
СТ	53,93±1,31	50,65±1,5 ($p^{1,2}>0,05$)	48,05±1,92 ($p^{1,3}<0,01$)
КЖ	-13,21±0,99	-11,19±0,85 ($p^{1,2}>0,05$)	-7,0±0,93 ($p^{1,3}<0,001$)

Обозначения: СТ — шкала ситуативной тревоги; ЛТ — шкала личностной тревоги; КЖ — качество жизни больных; $p^{1,2}<0,05$ — сравнение показателей при поступлении и при выписке; $p^{1,3}<0,05$ — сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара.

шение толерантности к физической нагрузке по данным теста с 6-МХ.

Было получены данные о положительном влиянии препарата на показатели тревожности и качества жизни пациентов (табл. 1).

Как видно из представленных результатов, препарат оказывает положительное влияние на КЖ пациентов. Так, при выписке отмечено недостоверное улучшение данного показателя на 17% по сравнению с исходным показателем (возможно, незначительное улучшение этого показателя связано с нахождением пациентов в стационаре, что несколько препятствует их более адекватной социализации, к тому же большое количество процедур и политерапия в этих условиях, по мнению ряда авторов, также снижают уровень КЖ), а через 2 месяца отмечено достоверное значительное улучшение КЖ (на 47%) по сравнению с показателем до начала приема Моносана-40.

При этом установлено, что до начала лечения только у 4 из 30 пациентов было умеренное снижение КЖ, у 1 — легкое, и у 25 — значительное. Уже через 2 месяца после приема препарата у 2 из 22 пациентов показатели КЖ полностью нормализовались, у 3 отмечались легкие изменения КЖ, у 6 — умеренные. Сохранение у половины пациентов значительного снижения КЖ на фоне 2-х месячного лечения, вероятно, связано с возрастом

пациентов, снижением когнитивных функций, уменьшением контактов с окружающими, материальными и социальными факторами.

При анализе причин низкого КЖ, которые оказывали влияние на этот показатель, выявлены следующие особенности (табл. 2). Основными факторами, снижающими КЖ, которые указали пациенты, отмечены ограничение досуга, снижение контактов с друзьями, необходимость лечиться, изменение взаимоотношений с близкими, ограничение физической активности, снижение дохода, ограничение в питании, уменьшение бытовой активности. Т.е. ведущими факторами в снижении КЖ были, в основном, психологические и социальные причины, при этом намного меньше пациентов отметили такие факторы, снижающие КЖ, как отказ от курения, нарушения сексуальной функции, алиментарный фактор, что согласуется с данными А.А. Марцияш и соавт. [10].

По данным теста Спилбергера-Ханина (табл.1), отмечено улучшение показателей СТ при выписке на 9%, а через 2 месяца — на 7% от исходного показателя (ухудшение этого показателя через 2 месяца после выписки можно объяснить наличием стрессорных факторов в амбулаторных условиях, которые, вероятно, не имели места в стационаре, что подтверждает выделение основных сходных факторов, снижающих КЖ),

Таблица 2

Причины снижения качества жизни первично и на фоне приема препарата Моносан-40

Причины снижения	При поступлении (n=30)	При выписке (n=27)	Через 2 месяца (n=22)
Необходимость лечиться	69,33%	60,00%	58,2%
Необходимость ограничить физическую нагрузку	66,6%	52,50%	49,65%
Снижение контактов	83,25%	71,25%	67,9%
Снижение материального дохода	73,26%	63,75%	53,35%
Изменение взаимоотношений с близкими	83,25%	78,75%	67,9%
Ограничение досуга	79,92%	75,00%	67,9%
Понижение в должности	36,63%	33,75%	14,6%
Снижение физической активности	63,27%	56,25%	49,65%
Ограничение в питании	56,61%	48,75%	33,95%
Снижение активности в быту	79,92%	78,75%	53,35%
Отказ от курения	26,64%	26,25%	24,25%
Изменение в сексуальной жизни	36,63%	33,75%	29,1%

а показатели ЛТ снизились на 6 и 11% соответственно от исходного. Вероятно, недостоверное снижение этого показателя через 2 месяца на 11% объясняется именно характерологическими особенностями пациентов, укладывающимися в вышеописанный коронарный тип поведения (тип А).

Больные хорошо переносили лечение препаратом Моносан-40. Были отмечены незначительные побочные эффекты, которые прошли самостоятельно в течение 2-3 дней и не потребовали ни отмены препарата, ни коррекции дозы.

Таким образом, можно говорить о том, что препарат Моносан 40 является эффективным антиангиналь-

ным средством при лечении больных ИБС с нестабильной стенокардией в пожилом возрасте. При его применении отмечены следующие положительные гемодинамические эффекты: снижение частоты ангинозных приступов как в дневное, так и в ночное время; увеличение нагрузки до начала ангинозных болей; уменьшение количества потребляемых нитратов короткого действия. Отмечается улучшение качества жизни больных и их социализация, снижение показателей, характеризующих тревожные проявления состояния личности. При применении препарата Моносан-40 не отмечено значимого развития толерантности к препарату.

Литература

1. Барбараш О.Л., Лебедева И.Б., Жукова Е.Ю. Эффективность поведенческих реабилитационных программ у больных инфарктом миокарда в зависимости от типа коронарного поведения // Кардиология — 2001. — №12. — С.73.
2. Батурин В. А., Батурина М. В., Евсеева М. Е. и др. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста: аспекты донозологической диагностики // Клиническая геронтология. — 2008. — № 11. — С. 33-37.
3. Глезер М. Г. Успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых // Клиническая геронтология. — 2005. — № 11. — С. 3-8.
4. Губачев Ю.М., Дорничев В.М., Ковалев О.А. Психогенные расстройства кровообращения. — СПб., Политехника, 1993. — 248 с.
5. Давыдов Е.Л. Применение электросна и психотерапии в реабилитации больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией с нарушениями ритма и социально-психологической дезадаптацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск., 2002. — 24 с.
6. Джанашия П. Х., Потешкина Н. Г. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста старше 60 лет // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 2. — С. 95-101.
7. Караева Е. В., Волков В. С. Качество жизни и комплаенс у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом // Клиническая геронтология. — 2006. — № 7. — С. 56-58.
8. Клеменков С.В., Петрова М.М., Харьков Е.И. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушениями ритма и социально-психологической дезадаптацией комбинированным применением электросна и психотерапии. — Кр-к: КаСС, 2003. — 148 с.
9. Колина О.С., Сулова Е.А., Заикин Е.В. Популяционное исследование психосоциального стресса, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 1996. — №3. — С.53-56.
10. Марцияш А. А., Ласточкина Л. А., Вострикова Е. А. и др. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах // Медицина в Кузбассе. — 2008. — № 1. — С. 33-36.
11. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. — М.: Медицина, 1988. — 286 с.
12. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004 — 304 с
13. Петрова М.М., Айвазян Т.А. Методика биологической обратной связи в системе профилактики повторного инфаркта миокарда и улучшения качества жизни больных перенесших инфаркт миокарда. Метод. рек. — Кр-к, 2000. — 12 с.
14. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. — 2000 — №4. — С. 21-31.
15. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2004. — 972 с.
16. Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтологии. — 2009. — Т. 22, №1. — С. 49-59.
17. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопр. психологии. — 1978. — №6. — С.92-99.
18. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения // Клиническое исследование лекарственных средств в России. — 2001. — №1. — С.2-4.
19. Friedman M., Rosenman R.H. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings // J. Amer. Med. Ass. — 1959. — V. 169, №11. — P.1286-1296.
20. Jenkins C.D. Psychosocial and behavioral factors // Prevention of coronary heart disease. — Philadelphia, Saunders, 1983. — P.98-112.
21. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S.A. A Doubling of world population unlikely // Nature. — 2001. — Vol. 412. — P. 453-545.
22. Sanderson W., Scherbov S.A. A New perspective on populating aging // Demographic. Res. — 2007. — Vol. 16, №. 2. — P. 27-58.
23. Steptoe A. Psychological factors in cardiovascular disorders. — London: Academic. Press, 1981. — 286p.

Поступила 19/05 — 2010

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ В МОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ПО РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОМУ ПРОФИЛЮ КРОВИ

Ахадов Ш.В.¹, Рузбанова Г. Р.^{1*}, Молчанова Г.С.²

Городская поликлиника №81¹; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского², Москва

Резюме

Работа предпринята с целью определения места рационального применения антигипертензивных препаратов у 966 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови. Возраст больных составил, в среднем, $51,4 \pm 10,2$ лет, систолическое АД (САД) — $193,3 \pm 7,4$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — $113,3 \pm 4,8$ мм рт.ст. Активность ренина плазмы (АРП, в норме 1,0–3,0 нг/мл/час) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА, в норме 5–23 нг/дл) были определены радиоиммунологическим методом. Отношение плазменной концентрации альдостерона, определенное в нг/дл к активности ренина плазмы в нг/мл/час в норме принято 5–23. Результаты проведенного лечения показали, что основными препаратами выбора в монотерапии для больных с $АРП < 0,22$ нг/мл/час являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); для больных с $АРП = 0,22$ до 1,0 нг/мл/час и ПКА: $АРП = 5–23$ — антагонисты кальция (АК), гидрохлортиазид, с ПКА: $АРП > 23$ — ИАПФ, БРА; с $АРП = 1,0–3,0$ нг/мл/час с нормальным альдостеронизмом — АК, с гиперальдостеронизмом — ИАПФ и БРА; при $АРП > 3,0$ нг/мл/час и ПКА: $АРП < 5$ — бета-адреноблокаторы.

Ключевые слова: ренин, альдостерон, гидрохлортиазид, эналаприл, лозартан, атенолол, нифедипин ретард.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Метаанализ данных 61 проспективного клинического исследования показал, что риск фатальных сердечно-сосудистых событий удваивается на каждые 20 мм рт.ст. при увеличении систолического АД (САД) свыше 115 мм рт.ст. и на каждые 10 мм рт.ст. при увеличении диастолического АД (ДАД) свыше 75 мм рт.ст. [1].

Было выяснено, что у больных АГ степень снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и, особенно, мозгового инсульта находится в прямой зависимости от степени снижения АД. Так, по данным метаанализов [2,3], независимо от типа антигипертензивного препарата у больных АГ при снижении АД на 13–14/5–7 мм рт.ст. на протяжении 2–5 лет можно ожидать снижения риска развития ИБС примерно на 9–21%, а вероятность развития мозгового инсульта — на 36–42%. Сегодня принято, что в качестве препаратов первой линии могут использоваться практически все основные препараты. Однако, несмотря на доступность многочисленных антигипертензивных препаратов, по данным популяционных исследований, от 40 до 80% лечащихся больных не достигает целевого уровня АД либо из-за неадекватных доз, либо вследствие низкой приверженности к лечению [4,5]. Подобный неадекватный контроль за АГ приводит к серьезным последствиям, вызывая и ускоряя развитие сердечно-сосудистых, почечных и метаболических проблем. Если рассматривать конечные исходы, в том числе общую и сердечно-сосудистую смертность, не существует больших различий между при-

менением бетаадреноблокаторов (БАБ), диуретиков (Д), антагонистов кальция (АК) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [6]. Однако при определенных клинических ситуациях были выявлены различия между антигипертензивными препаратами по влиянию на конечные точки. Например, в одном мета-анализе были получены данные о том, что при лечении изолированной систолической гипертензии у пожилых БАБ менее эффективны, чем диуретики [7]; в исследовании CAPP было установлено, что частота инсультов была выше в группе ИАПФ в сравнении с группой БАБ и диуретиков [8], в исследовании LIFE [9] лозартан снизил относительный риск инсультов на 20% больше, чем атенолол, в мета-анализе девяти рандомизированных исследований, включавших 62 605 пациентов с артериальной гипертензией, АК были особенно эффективны в предотвращении инсультов [10].

Эпидемиологические данные исследований, проведенных в России в течение последних 20 лет, свидетельствуют о том, что АГ была выявлена у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин. АГ является одной из основных причин преждевременной инвалидности, смертности, а также фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, терапия которых требует значительных затрат. Россия занимает 2-е место среди стран мира по частоте нарушений мозгового кровообращения, которые в 70% случаев возникают у больных АГ. Данные о контроле АГ показывают, что существующие стратегии диагностики и лечения АГ далеки от оптимальных. В России только 37,1% мужчин и 58,9% женщин знают о наличии у них

АГ, из них лечатся 21,6% мужчин и 45,7% женщин и только 5,7% мужчин и 17,5% женщин — эффективно [12]. Одним из возможных выходов из сложившейся ситуации может быть выработка единого лечебного алгоритма АГ с учетом ведущих патогенетических механизмов заболевания. Поскольку нейрогормональная активность является наиболее важной в становлении, прогрессировании и влиянии на прогноз АГ, в нашей работе больные были распределены по ренин-альдостероновому профилю крови и эффективность антигипертензивных средств оценивалась по характеру изменений отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и выраженности снижения АД.

Материал и методы

В исследование были включены 966 больных с эссенциальной артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в 2007 году [7]. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем — $51,4 \pm 10,2$ лет; мужчин — 279, женщин — 687. Среднее систолическое АД (САД) составило $193,3 \pm 7,4$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — $113,3 \pm 4,8$ мм рт.ст. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимся менее чем за 3 мес. до включения в исследование, врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью, активными заболеваниями печени, сахарным диабетом, симптоматической АГ.

Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов “CJS” (Франция) в активном состоянии больных после 30 минут отдыха в положении сидя в 8-9 часов утра. За норму АРП было принято 1,0-3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18- 0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл или 50-230 пг/мл). Отношение плазменной концентрации альдостерона, определенное в нг/дл к активности ренина плазмы в нг/мл/час в норме составляло 5-23. Концентрация адреналина и норадреналина была определена в суточной моче флюорометрическим методом (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина — 150-256 ммоль/л).

За 3 недели до начала лечения и определения АРП, ПКА, суточной экскреции катехоламинов отменялись ранее применяемые антигипертензивные препараты, за этот период уточняли средние показатели АД. Лечение антигипертензивными препаратами в монотерапии проводилось в течение 4-х недель. АРП, ПКА и АД определяли в начале и конце лечения. Эффективность терапии оценивалась не только по спектру и выраженности антигипертензивного действия препаратов, а также по достижении целевых уровней всех показателей РААС (АРП

в пределах 0,22-3,0 нг/мл/час, ПКА = 5-23 нг/дл и ПКА: АРП=5-23). Если на фоне лечения добивались нормализации АД и целевого уровня АД (<130/85 мм рт.ст.), терапия расценивалась нами как “оптимальная”, а если было отмечено отклонение от нормы хотя бы одного показателя РААС — как “негативная” и требующая коррекции.

Больные были разделены по уровню АРП на 3 группы: больные с низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ), с норморениновой артериальной гипертензией (НР АГ) и гиперрениновой АГ (ГР АГ). Каждая группа была подразделена на подгруппы. Больные с НР АГ включали в себе 2 подгруппы: больных с крайне низкой АРП (АРП<0,22нг/мл/час) и больных с АРП от 0,22 до 1,0 нг/мл/час. Последняя подгруппа была разделена еще на 3 подгруппы по уровню отношения ПКА: АРП следующим образом: ПКА: АРП=5-23; 23,1-50; 50,1-106 с включением и больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом. Больных с НР АГ подразделяли на 2 подгруппы — с нормоальдостеронизмом и гиперальдостеронизмом, больных с ГР АГ также подразделяли на 2 подгруппы — больные с ПКА: АРП< 5 и ПКА: АРП≥5.

В монотерапии применялся гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут (ГХТ 12,5), назначенный в утренние часы натощак (n= 200); атенолол в дозе 50мг/сут (At. 50; n=136) и 100 мг/сут (At. 100; n=126) в 2-кратном приеме, всего у 262 больных; нифедипин ретард в дозе 40 мг/сут (N.40) в 2-кратном приеме (n= 169); эналаприл в дозе 20мг/сут (E.20) в 2-кратном приеме (n=179); блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) — лозартан в дозе 50мг/сут (L.50) в однократном приеме (n= 156).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В табл. 1 и 2 показано влияние антигипертензивных препаратов в дозах, часто применяемых в клинической практике, у больных АГ, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови. У больных с АРП<0,22 только атенолол дозозависимо снижал АРП, остальные препараты увеличивали ее в следующем восходящем порядке: ГХТ (254 %, $p < 0,01$) > N.40 (271,4%, $p < 0,01$) > L.50 (856%, $p < 0,01$) > E.20 (4775%, $p < 0,01$). А эналаприл в указанной дозе вызывал переход к гиперрениновому профилю крови у всех больных. Все препараты увеличивали ПКА в следующем восходящем порядке: At. 50 (22,7%, $p < 0,05$) = L. (23,4%, $p < 0,05$) > N.40 (44,4%, $p < 0,05$) > At.100 (58,4%, $p < 0,01$) > ГХТ.12,5 (152,9%, $p < 0,01$) > E.20 (175,9%, $p < 0,01$). В этой группе больных только Атенолол вызывал недостаточный антигипертензивный эффект, а остальные препараты оказывали выраженный антигипертензивный эффект. Целевой уровень САД/

ДАД был достигнут у всех больных, принимавших E.20, L.50, N.40, и у 28,4% больных, принимавших ГХТ 12,5.

Среди больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА: АРП=5-23 влияние ГХТ.12,5, Э.20, N.40, L.50 на АРП становится менее выраженным, чем в предыдущей подгруппе больных, а атенолол также дозозависимо снижал ее. ГХТ увеличивал ПКА на 92,6% ($p<0,01$), E. и L., наоборот, снижали ПКА (на 27,1%, $p<0,05$ и 36,8%, $p<0,01$ соответственно), атенолол дозозависимо увеличивал ПКА (на 33,3%, $p<0,01$ — At.50 и на 44%, $p<0,05$ — At.100), нифедипин не влиял на ПКА. Гидрохлортиазид и нифедипин оказались в данной подгруппе самыми эффективными антигипертензивными средствами (снижение ДАД составило 22,8%, $p<0,01$ и 16,4%, $p<0,05$ соответственно), и у всех больных отмечалась нормализация АД. Эналаприл и лозартан недостаточно снижали САД и ДАД.

С ростом ПКА: АРП у больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час ГХТ вызывал большее увеличение АРП, ПКА и снижался его антигипертензивный эффект. Рост ПКА, вызванный атенололом, увеличивался, а антигипертензивный эффект его снижался и у больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом этот эффект становился недостаточным. Влияние нифедипина ретард на АРП увеличивалось несущественно, усиливался антигипертензивный эффект препарата; реактивное повышение АРП при применении эналаприла и лозартана увеличивалось, антигипертензивный эффект препаратов становился более существенным. Наибольшее снижение ПКА было отмечено в общей группе больных НРАГ, получавших лозартан по сравнению с эналаприлом (максимальное снижение ПКА с L.50 составило 57,5% ($p<0,01$), а с E.20—33,3%, $p<0,01$).

У больных НРАГ в подгруппе с нормальным влиянием ГХТ 12,5, N.40 и E.20 на АРП было меньше, нежели в группе больных НРАГ. Лозартан не влиял на АРП, а атенолол по-прежнему дозозависимо снижал ее (At.50 на 56,2%, $p<0,01$, At.100 на 80,6%, $p<0,01$). Эналаприл и лозартан снижали ПКА, атенолол только в дозе 100 мг/сут умеренно увеличивал ее на 20,6% ($p<0,05$), а ГХТ более выраженно — на 69,8% ($p<0,01$). Оптимальное снижение АД и достижение целевого уровня было отмечено только у больных, получавших нифедипин ретард, а эналаприл и лозартан оказывали недостаточный антигипертензивный эффект; атенолол был эффективен только у больных с повышенной активностью симпатно-адреналовой системы (САС). В подгруппе больных с норморениновым гиперальдостеронизмом ГХТ не применялся. Атенолол, как и в других подгруппах, дозозависимо снижал АРП, повышал ПКА, оказывал достаточный антигипертензивный эффект; только у больных с повышенной активностью САС. N.40 умеренно повышал АРП на 45,5% ($p<0,01$), не влиял на ПКА и у всех больных вызвал нормализацию АД. E.20 и L.50 одинаково снизили ПКА (на 40%, $p<0,01$) и выраженно снижали АД до целевого уровня.

В группе больных ГРАГ гидрохлортиазид не применялся. Влияние атенолола на АРП было больше, чем у больных НРАГ и НРАГ и составило максимально 58,5% ($p<0,01$) в дозе At.50 и 91,8% ($p<0,01$) в дозе At.100. С ростом АРП>3,0 нг/мл/час атенолол не повышал ПКА, а, наоборот, дозозависимо снижал ее [At. 50 до 28,2% ($p<0,01$), At.100 до 33,3% ($p<0,01$)], существенно усиливался антигипертензивный эффект препарата; N.40 не влиял на АРП, ПКА и оказывал недостаточный антигипертензивный эффект (снижение ДАД составило 8,6%, $p<0,05$); E.20 и L.50 существенно снижали ПКА (до 49,4%, $p<0,01$ и до 41,7%, $p<0,01$ соответственно) и АД. В этой подгруппе больных максимальный антигипертензивный и антиальдостероновый эффект был отмечен у больных, получавших E.20, потом L.50, At.100, At.50 в нисходящем порядке.

Обсуждение

Активация РААС и САС занимает центральное место в становлении, прогрессировании АГ и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому эффективный контроль за этими системами является приоритетным направлением современной кардиологии. Несмотря на многообразие и многофункциональность нейрогормонального континуума, в настоящее время накоплено достаточно данных об оценке РААС, САС и подходах медикаментозного влияния на них. Хорошо известно, что больные АГ отличаются не только по нейрогормональному статусу, а также по объему циркулирующей крови, степени повреждения органов-мишеней и т. д. Больные с НРАГ в целом характеризуются гиперволемическим статусом разной степени выраженности, обусловленным генетическими факторами, повреждением функции почек по мере прогрессирования АГ, повышенным потреблением поваренной соли. Гиперволемический статус может сочетаться с нормо-, гиперальдостеронизмом, нормальной и повышенной активностью САС. Из-за блокады Na^+ - K^+ -АТФ-азы наряду с внутриклеточной перегрузкой ионами натрия со временем увеличивается и внутриклеточное содержание ионов кальция. Поэтому традиционно у этих больных применяются диуретики и АК. Однако оказалось, что больным с НРАГ в некоторых случаях более целесообразно назначение других препаратов.

У больных с АРП<0,22 нг/мл/час имеется минимальная концентрация циркулирующего ангиотензина II и, несмотря на это, ИАПФ — эналаприл и БРА — лозартан в плане снижения АД оказались даже эффективнее, чем диуретик — ГХТ. Однако в данной группе больных эффективность всех нами применяемых препаратов нельзя было оценивать как оптимальную только из-за достаточного снижения АД, поскольку все они вызывали рост ПКА, а эналаприл в дозе 20 мг/сут — еще и реактивную гиперренинэмию. Целесообразно ли применение ИАПФ и БРА в данной группе больных? Прежде всего, рассмотрим вероятные причины роста ПКА при применении

Таблица 1
Действие антигипертензивных препаратов на активность ренина плазмы (АРП), плазменную концентрацию альдостерона (ПКА) и АД
(в % от исходных) у больных низкорениновой артериальной гипертензией

Препараты	АРП = 0,22 до 1,0									
	АРП < 0,22					ПКА: АРП = 5 – 23				
	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	ПКА: АРП = 50,1 – 106 и гиперальдостеронизм
ГХТ 12,5 мг/сут	↑254**	↑152,9**	↓17,1**/↓26,4**	↑107,5**	↑92,6**	↓21,8**/↓22,8**	↑204,9**	↑153,4**	↓12,4*/↓9,6*	↑183,3** ↔
Атенолол 50 мг/сут	↓25**	↑22,7*	↓5,4*/↓3,2*	↓36**	↑33,3**	↓16,8*/↓9,6*	↓55**	↑30,8*	↓12,2*/↓14,2*	↑92,6** ↓7,6*/↓5,2*
Атенолол 100 мг/сут	↓50**	↑58,4**	↓6,8*/↓4,8*	↓46**	↑44*	↓18,8*/↓13,8**	↓66,7**	↑44,8**	↓12,3*/↓10*	↑202,4** ↓8,9*/↓9,2*
Нифедипин ретард 40 мг/сут	↑271,4**	↑44,4*	↓41**/26,6**	↑46,6*	↔	↓18,8**/↓16,4*	↑57,1**	↔	↓27,8**/↓25,4**	↑65,4* ↔ ↓34,8**/↓31,8**
Эналаприл 20 мг/сут	↑4775**	↑175,9**	↓25,3**/↓32**	↑132,3**	↓27,1*	↓12,6*/↓9,9*	↑457,6**	↓33,3**	↓21,8**/↓20,3**	↑671,9** ↓30,4*
Лозартан 50 мг/сут	↑856**	↑23,4**	↓33,6**/↓29,4**	↑38,5*	↓36,8**	↓15,9**/↓9,5*	↑157,3**	↓42,3**	↓27,5**/↓22,1**	↑308,8** ↓57,5** ↓37**/↓32**

Обозначения: ГХТ – гидрохлортиазид; АРП – активность ренина плазмы (нг/мл/час); ПКА – плазменная концентрация альдостерона (нг/дл); САД – систолическое АД (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.); * – $p < 0,05 - 0,01$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 2
Действие антигипертензивных препаратов на активность ренина плазмы (АРП), плазменную концентрацию альдостерона (ПКА) и АД
(в % от исходных) у больных нормо- и гиперрениновой артериальной гипертензией

Препараты	Гиперрениновая АГ (АРП = 1,0 – 3,0)									
	Норморениновая АГ (АРП = 1,0 – 3,0)					Гиперальдостеронизм				
	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	ПКА: АРП ≥ 5,0
ГХТ 12,5 мг/сут	↑51**	↑69,8**	↓13,5**/↓13,4**	---	---	---	---	---	---	---
Атенолол 50 мг/сут	↓56,2**	↔	↓16,4*/↓10,6**	↓46,3**	↑12,6*	↓15,6**/↓12,8*	↓58,5**	↓24,1*	↓23,3*/↓20**	↓28,2** ↓21,6**/↓18,2**
Атенолол 100 мг/сут	↓80,6**	↑20,6*	↓21,2**/↓12,6**	↓78,2**	↑30,4**	↓12,6*/↓13,4*	↓91,8**	↓33,3**	↓42,2**/↓26,3**	↓31** ↓28,6**/↓25,6**
Нифедипин ретард 40 мг/сут	↑38,7**	↔	↓25,6**/↓17,6**	↑45,5**	↔	↓28,1**/↓20,4**	↔	↔	↓9,2*/↓8,6*	---
Эналаприл 20 мг/сут	↑17,8*	↓33**	↓12,7*/↓9,8*	↑22,7*	↓40**	↓24,5**/↓25,4**	↑38,9**	↓49,4**	↓28**/↓35,7**	↑23,5* ↓46,7** ↓32,1**/↓30**
Лозартан 50 мг/сут	↔	↓28,5*	↓10,1*/↓7,4*	↑30*	↓40**	↓29,7**/↓22**	↑43,1*	↓40,5**	↓26,3**/↓25,7**	↑40** ↓41,7** ↓27**/↓23**

Обозначения: ГХТ – гидрохлортиазид; АРП – активность ренина плазмы (нг/мл/час); ПКА – плазменная концентрация альдостерона (нг/дл); САД – систолическое АД (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.); * – $p < 0,05 - 0,01$; ** – $p < 0,01$.

эналаприла и лозартана, т. е. причины парадоксального эффекта ИАПФ и БРА. Эналаприл и лозартан вызывают существенный рост АРП (эналаприл в дозе 20 мг/сут повышал АРП в 9-70 раз и более от исходного уровня, а лозартан в дозе 50 мг/сут — в 9-10 раз) и в результате многократно увеличивают образование ангиотензина I, а последний, в свою очередь, способствует компенсаторному и адекватному повышению АПФ. На наш взгляд, в этих условиях ИАПФ блокируют малую часть повышенного АПФ. Оставшаяся часть АПФ, не связанная с лекарством, приводит к увеличению концентрации циркулирующего ангиотензина II (“ускользание антиальдостеронового эффекта ИАПФ”), в результате чего увеличивается синтез альдостерона в корковых слоях надпочечников. А лозартан не способен эффективно блокировать AT₁ рецепторы в условиях чрезмерно повышенной концентрации циркулирующего ангиотензина II (“ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”). Однако, несмотря на повышение концентрации циркулирующего ангиотензина II и ПКА, оба препарата у всех больных существенно снижают АД, что можно связать с блокадой РАС сосудистой стенки и повышают АРП, что можно связать с блокадой тканевой РАС в ЮГА почек. Можно было бы предположить, что повышение АРП и снижение АД могло быть связано с активацией брадикининового пути, однако известно, что БРА, в отличие от ИАПФ, не влияют на киназу II. Необходимо отметить, что дальнейшее увеличение доз эналаприла и лозартана до максимальных не приводило к снижению ПКА, а добавление к лечению БАБ — атенолола, уменьшая АРП, приводило к обратной последовательности указанных процессов и способствовало снижению ПКА даже ниже исходного уровня. Поскольку оба препарата блокируют тканевую РАС, их применение в этой группе больных, на наш взгляд, предпочтительно, особенно когда они комбинируются с начальными дозами БАБ.

У больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА: АРП=5-23 оптимальным антигипертензивным эффектом обладают нифедипин ретард и гидрохлортиазид. Однако ГХТ повышает ПКА, но это увеличение не приводит к развитию гиперальдостеронизма, что может позволить его назначение в этой подгруппе больных. Лучше ГХТ назначать в комбинации с ИАПФ и БРА для устранения повышенной ПКА. АК в данной подгруппе больных приводит к снижению АД до целевого уровня у всех пациентов. Эналаприл и лозартан в этой подгруппе больных, в отличие от предыдущей, всегда снижают ПКА, однако не оказывают достаточного антигипертензивного эффекта. С увеличением ПКА: АРП>23 в подгруппе больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час натрий-обусловленные процессы усиливаются — нарастает гиперволемиа, внутриклеточное содержание Ca²⁺, в результате усиливается действие ангиотензина II на гладкомышечные клетки сосудов. В этой ситуации обычно диуретики вызывают более существенный натрий-уретический и диуретический эффект, однако

активизация РААС и САС становится препятствием для снижения АД. ГХТ вызывает повышение альдостерона, а отношение ПКА: АРП не снижается до нормы. Напротив, антигипертензивный эффект АК, ИАПФ и БРА усиливается. Повышение периферической парасимпатической афферентации с ростом гиперволемии подавляет активность САС [11], и поэтому БАБ не оказывают оптимального антигипертензивного эффекта. Нифедипин ретард, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, не влиял на ПКА и не снижал ПКА: АРП до нормы. ИАПФ и БРА оказались препаратами выбора, поскольку они практически у всех больных нормализовали АД, ПКА и ПКА: АРП. Необходимо иметь в виду, что эналаприл в дозе 20 мг/сут в 58,3% случаев при ПКА: АРП>50 вызывал переход к гиперрениновому профилю крови, что требовало добавления к терапии атенолола.

С ростом АРП гиперволемиа уменьшается и на уровне АРП=1,0 нг/мл/час она сменяется нормоволемией. С дальнейшим ростом АРП наблюдаются и больные с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК). У больных с NR AG при нормоальдостеронизме оптимальный антигипертензивный эффект наблюдался только при применении нифедипина ретард. Было отмечено, что препарат снижает АД до целевого уровня у всех больных без существенного влияния на РААС. У больных NR AG с гиперальдостеронизмом нифедипин ретард не влияет на уровень ПКА и поэтому в данной подгруппе больных их назначение нецелесообразно. Препаратами выбора в этом случае остаются ИАПФ или БРА, так как они снижают ПКА и ПКА: АРП до нормы, однако у 85,3% больных при применении эналаприла в дозе 20 мг/сут и у 24,2% больных при применении лозартана в дозе 50 мг/сут отмечается переход к гиперрениновому профилю крови, что требует добавления к терапии БАБ.

У больных с ГРАГ с ПКА: АРП<5 применение диуретиков может усиливать имеющийся дефицит ОЦК, характерный для большинства этих больных; АК не обладают достаточным антигипертензивным эффектом и не подавляют повышенной АРП и ПКА; ИАПФ и БРА высокоэффективны в плане снижения АД, однако, существенно снижая ПКА, они могут усугубить изначально имеющийся дефицит ОЦК. Кроме того, ИАПФ и БРА не снижают АРП, а, наоборот, еще больше повышают ее. Для лечения больных ГРАГ единственными препаратами выбора являются БАБ и, возможно, в будущем — ингибиторы ренина. БАБ снижают АРП, ПКА и АД до целевого уровня, повышая ПКА: АРП, устраняют имеющийся дефицит объема циркулирующей крови. Однако при применении высоких доз атенолола у 48,6% больных отмечается рост ПКА: АРП более 23, что требует дополнительного назначения ИАПФ или БРА.

Что же касается больных с исходно повышенной активностью САС, то у них всегда эффективны БАБ в плане снижения АД. Однако, необходимо учитывать,

что атенолол в группе больных с $АРП \leq 3,0$ нг/мл/час дозозависимо увеличивает ПКА и ПКА: АРП. Для устранения этих негативных эффектов есть два пути: либо добавление к терапии препаратов, снижающих ПКА (ИАПФ и БРА), либо замена атенолола верапамилом SR. Однако верапамил, в отличие от БАБ, не влияет на АРП. По этой причине он не может быть альтернативой БАБ при устранении вызванного ИАПФ реактивного повышения АРП и при лечении больных ГР АГ. Атенлол может быть заменен верапамилом SR только в подгруппе больных с $АРП = 0,22$ до $1,0$ нг/мл/час и у больных с норморениновым нормоальдостеронизмом, поскольку в этой подгруппе больных нет необходимости в снижении АРП.

Выводы

1. При нормальной активности САС препаратами выбора в монотерапии больных НР АГ с $АРП < 0,22$ нг/мл/час являются ИАПФ и БРА; больных с $АРП = 0,22$ до $1,0$ нг/мл/час и ПКА: $АРП = 5-23$ — АК, ГХТ; с ПКА:

$АРП = 23,1-50$ — ИАПФ, БРА, а при отсутствии гиперальдостеронизма — и АК; с ПКА: $АРП = 50,1-106$ — БРА, в меньшей степени — ИАПФ; больных норморениновой АГ с нормоальдостеронизмом — АК, с гиперальдостеронизмом — ИАПФ и БРА; в терапии больных гиперрениновой АГ и ПКА: $АРП < 5$ — БАБ.

2. Больным с $АРП < 0,22$ нг/мл/час, ПКА: $АРП > 50$, $АРП = 1,0-3,0$ нг/мл/час для достижения нормализации АД и показателей РААС целесообразно к лечению ИАПФ или БРА добавление БАБ.

3. При повышенной активности САС монотерапия БАБ в большинстве случаев оптимальна у больных с ГР АГ и ПКА: $АРП < 5$, у которых имеются одновременно высокая концентрация плазменного ангиотензина II и повышенный синтез катехоламинов; у больных с низко- и норморениновым профилем крови в подгруппе больных с уровнем ПКА: $АРП = 5-23$ альтернативой БАБ может служить верапамил SR, а в остальных подгруппах больных БАБ или верапамил SR целесообразно применять в комбинации с ИАПФ или БРА.

Литература

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. For the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet 2002; 360:1903-13.
- Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reduction of blood pressure // Lancet. 1990; 355:827-839.
- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risk of stroke and coronary disease // Br Med Bull 1994; 50:272-298.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology; 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens 2007; 1105-87.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black H et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (complete version) // Hypertension 2003; 42: 1206-52.
- Staessen JA, Li Y, Thijs L et al. Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Prevention: An Update Including the 2003-2004 Secondary Prevention Trials // Hypertens Res 2005; 28(5): 385-407.
- Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA, 1998; 279:1303-1307.
- Hanson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. For the Captopril Prevention Project (CAPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial // Lancet 1999; 353: 611-6.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. For LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet 2002; 359: 995-1003.
- Staessen JA, Wang JG. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke // Lancet 2001; 358: 1026-1027.
- Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Оценка активности и клиническое значение симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2009, №2, стр.13-17.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность АГ в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика забол-й и укрепление здоровья. 2001, №2, 3-7.

Abstract

The study investigated the rational antihypertensive therapy in 966 patients with essential arterial hypertension (AH) and various renin-angiotensin blood profiles. Mean age was $51,4 \pm 10,2$ years, mean systolic blood pressure (SBP) — $193,3 \pm 7,4$ mm Hg, and mean diastolic BP (DBP) — $113,3 \pm 4,8$ mm Hg. Plasma renin activity (PRA; normal levels $1,0-3,0$ ng/ml/h) and plasma aldosterone concentration (PAC; normal levels $5-23$ ng/dl) were measured by radio-immune methods. The normal ratio of PAC (ng/dl) to PRA (ng/ml/h) is $5-23$. It was demonstrated that in patients with $PRA < 0,22$ ng/ml/h, the main monotherapy medications were angiotensin II receptor antagonists (ARA) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). In patients with $PRA 0,22-1,0$ ng/ml/h and PAC: PRA ratio $5-23$, the main monotherapy medications were calcium antagonists (CA) and hydrochlorothiazide; in patients with PAC: PRA ratio > 23 — ACEI and ARA; in patients with $PRA 1,0-3,0$ ng/ml/h and normoaldosteronism — CA; in patients with $PRA > 3,0$ ng/ml/h and PAC: PRA ratio < 5 — beta-adrenoblockers.

Key words: Renin, aldosterone, hydrochlorothiazide, enalapril, losartan, atenolol, nifedipine retard.

Поступила 26/07-2009

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: Gala0608@rambler.ru
Тел.: (495) 707-98-22

[Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог, Рузбанова Г.Р. (*контактное лицо) — заместитель главного врача по лечебной работе, Молчанова Г.С. — ст.науч.сотр., лаборатории гормонов].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПЕРЕНЕСШИХ ОККЛЮЗИЮ СОСУДОВ ГЛАЗА, КОМПЛЕКСОМ ПРЕПАРАТОВ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ

Медведев И.Н.^{*}, Даниленко О.А.

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

Резюме

Целью работы было исследование возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, перенесших окклюзионные поражения сосудов глаз, с помощью комплексной терапии из ирбесартана, пиоглиитазона и немедикаментозной коррекции. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения улучшает антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки, приближая исследуемые показатели к нижней границе контрольного уровня, не нормализуя их полностью. Достигнутые результаты оказались стабильны, сохраняясь до конца наблюдения при не строгом соблюдении немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сосудистая стенка, артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоз сосудов глаза в анамнезе, комплексная коррекция, ирбесартан, пиоглиитазон.

В последние годы значительно увеличивается распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди работающего населения, нередко сочетаясь с метаболическим синдромом (МС) [6], включающим гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [1,3]. Сочетание АГ с МС обуславливает развитие выраженной дисфункции сосудистого эндотелия, способствуя возникновению внутрисосудистого тромбообразования, в том числе и в сосудах глаза. Очевидно, что данное состояние требует комплексной коррекции. Было решено испытать комплекс, включающей в себя сочетание современного гипотензивного препарата (блокатора рецепторов ангиотензина), гипогликемического препарата и немедикаментозных методов коррекции, включающих диетотерапию и дозированные физические нагрузки.

Цель работы — оценить возможности коррекции нарушений антикоагулянтной, фибринолитической и антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с помощью комплекса из ирбесартана, пиоглиитазона и немедикаментозных средств.

Материал и методы

Под наблюдением находились 22 больных АГ 1-2 степени, риск 4 (критерии ДАГЗ (2008), в т.ч. 9 мужчин и 13 женщин среднего возраста ($47,9 \pm 2,3$ года). Пациентов брали под наблюдение при выписке их из стационара, где они проходили лечение по поводу окклюзионных поражений сосудов глаз. У больных отмечалась АГ при МС, состоящим из НТГ, гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м^2 , отношение объема

талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 25 здоровых людей аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”, общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лахема” Чешской республики, ХС ЛПНП рассчитывали по W. Friedwald et. al. [9], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [8,10,11]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы выявляли по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО “Агат-Мед”, ацилгидроперекисей (АГП) [5] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [4]. У всех обследованных определяли активность антитромбина III (АТ III) [4] до венозной окклюзии и в условиях искусственно созданной ишемии, вызывающей секрецию сосудистой стенкой в кровь дополнительной порции АТ III [3], с вычислением индекса антикоагуляционной активности стенки сосудов (ИАКАСС). Для изучения влияния сосудистой стенки на фибринолитическую активность крови использован метод определения стимулированного эуглобулинового лизиса, основанного на потенциальной способности стенки сосуда выбрасывать в кровь в условиях ишемии тканевой активатор плазминогена [3,5] с вычислением индекса фибринолитической активности сосудистой стенки (ИФАСС).

Таблица

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки на фоне комплексной терапии

Параметры	Динамика показателей (n=22, M±m)				Контроль (n=25, M±m)
	Исходные значения	2 мес.	4 мес.	12 мес.	
Активность АТ-III в плазме до компрессионной пробы, %	83,6±0,01	84,8±0,05 p ₁ <0,05	95,8±0,02 p ₁ <0,01	96,2±0,04 p ₁ <0,01	99,8±0,30 p<0,01
Активность АТ-III в плазме после компрессионной пробы, %	93,3±0,15	100,3±0,01 p ₁ <0,05	124,9±0,08 p ₁ <0,01	123,2±0,12 p ₁ <0,01	147,6±0,6 p<0,01
Индекс антикоагулянтной активности сосудистой стенки	1,12±0,02	1,18±0,04 p ₁ <0,05	1,30±0,15 p ₁ <0,01	1,28±0,10 p ₁ <0,01	1,48±0,02 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка до компресии, мин	9,36±0,4	9,16±0,08 p ₁ <0,05	9,1±0,4 p ₁ <0,01	9,05±0,06 p ₁ <0,01	8,8±0,10 p<0,01
Время лизиса фибринового сгустка после компресии, мин	7,7±0,04	7,54±0,10 p ₁ <0,05	6,75±0,06 p ₁ <0,01	6,56±0,05 p ₁ <0,01	5,9±0,20 p<0,01
Индекс фибринолитической активности сосудистой стенки	1,21±0,02	1,21±0,2 p ₁ <0,05	1,35±0,02 p ₁ <0,01	1,38±0,10 p ₁ <0,01	1,49±0,40 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий показателей между контролем и исходным состоянием больных; p₁ – достоверность различий исходных данных и результатов лечения.

Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился в камере Горяева. Агрегационная способность тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [7] по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл.), ристомидина (0,8 мг/мл.) (НПО “Ренам”), адреналина (5×10^{-6} М., завод Гедон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом по Шитиковой А.С. (1999). Антиагрегационная активность стенки сосуда выявлялась по торможению АТ со всеми использованными индукторами и степени уменьшения ВАТ по Балуда В.П. и соавт. (1983) на фоне временной венозной окклюзии. С целью коррекции артериального давления больным назначался препарат ирбесартан в дозе 150 мг один раз в сутки, для оптимизации углеводного и липидного обмена – пиоглитазон в дозе 30 мг один раз в сутки. Немедикаментозная терапия включала в себя гипокалорийную диету и посильные регулярные физические тренировки [9]. Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась в начале лечения, через 2 и 4 месяца терапии и через 12 месяцев, при нестрогом соблюдении немедикаментозной составляющей. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

При наблюдении за больными в течение 12 месяцев, побочных эффектов терапии не выявлено. Через 2 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – 132,6±2,8 мм рт.ст., диастолическое – 88,9±1,6 мм рт.ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией ПОЛ плазмы (АГП $3,21 \pm 0,12$ Д₂₃₃/1 мл., ТБК-активные продукты $5,51 \pm 0,08$ мкмоль/л). К 4 месяцам лечения исследуемые показатели приблизились к границе нормы с нормализацией к 12 мес. наблюдения. Содержание АГП в плазме через 4 месяца составляло $1,74 \pm 0,15$ Д₂₃₃/1 мл., через год – $1,65 \pm 0,04$ Д₂₃₃/1 мл., ТБК-активных продуктов – $3,75 \pm 0,02$ и $3,38 \pm 0,03$ мкмоль/л соответственно.

Активность АТ-III в плазме крови больных перед началом терапии была снижена до и после пробы с временной венозной окклюзией, составляя $83,6 \pm 0,01\%$ и $93,3 \pm 0,15\%$ соответственно, при уровне ИАКАСС $1,12 \pm 0,02$. К 4 месяцам лечения активность АТ III до компрессии достоверно увеличилась на 12,2%, после пробы с венозной окклюзией на 31,6%, что привело к достоверному увеличению ИАКАСС до $1,30 \pm 0,15$. Дальнейшее нестрогое соблюдение немедикаментозной коррекции значимо не отразилось на исследуемых показателях, которые соответствовали нижнему уровню нормы до конца наблюдения.

В исходе у больных отмечено значительное угнетение фибринолитической активности сосудистой стенки – время лизиса фибринового сгустка было увеличено до $9,36 \pm 0,4$ мин, составляя на фоне временной венозной окклюзии $7,7 \pm 0,04$ мин при ИФАСС $1,21 \pm 0,02$. В результате 4-месячной коррекции примененным комплексом достигнуто достоверное снижение времени лизиса фибринового сгустка до и после компрессии, по сравнению с исходом, на 2,8% и 12,3% соответственно при нарастании ИФАСС до $1,35 \pm 0,02$, что указывало на активацию продукции тканевых активаторов плазминогена сосудистой стенкой. Не достигнув контрольных значений, исследуемые показатели приблизились к уровню нижней границы нормы, оставаясь стабильно на достигнутом уровне до конца наблюдения (табл.).

Исходная агрегация тромбоцитов на фоне венозной окклюзии у лиц с АГ при МС, перенесших окклюзию

сосудов глаза, оказалась ускоренной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($28,2 \pm 0,04$ с), в контроле — $48,9 \pm 0,09$ с, несколько медленнее с АДФ ($32,6 \pm 0,06$ с), в контроле — $65,4 \pm 0,022$ с и ристомидином ($32,6 \pm 0,04$ с), в контроле — $70,8 \pm 0,15$, еще позднее с H_2O_2 ($38,1 \pm 0,05$ с), в контроле — $77,8 \pm 0,12$ с и тромбином ($46,5 \pm 0,23$ с), в контроле — $84,2 \pm 0,12$ с. Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($89,7 \pm 0,22$ с), в контроле — $167,6 \pm 0,15$ с. Установлено, что в исходе сосудистая стенка недостаточно контролировала АГ при сочетании индукторов в условиях временной ишемии сосудистой стенки, сохраняя выраженное ускорение АТ.

К 4 мес. терапии у исследуемых больных время развития АТ с изолированным применением индукторов и с их различными сочетаниями замедлилось, не достигнув уровня контроля с сохранением достигнутых результатов до конца наблюдения.

Наиболее ранняя АТ на фоне временной окклюзии к 4 мес. найдена для коллагена — $43,6 \pm 0,08$ с, медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ, ристомидина, H_2O_2 . Тромбиновая и адреналиновая АТ также тормозилась, не достигая контрольных значений, тромбиновая — $77,8 \pm 0,06$ с, адреналиновая — $149,7 \pm 0,07$ с. При сочетании индукторов, к 4 мес. лечения отмечалась достоверная положительная динамика времени развития АТ, показатели приближались к контрольным значениям. ИААСС к 4 мес. терапии наиболее значимо увеличился для H_2O_2 — на 25,2%, адреналина — на 24,2% и АДФ — на 20,2%, несколько меньше для тромбина — на 18,2%, наименьшую динамику претерпел ИААСС для коллагена (8,3%) и ристомидина (8,1%). При сочетании индукторов наблюдалась аналогичная динамика.

Достоверное увеличение ИААСС у исследуемых больных на фоне терапии испытываемым комплексом предполагало усиление выработки в стенках сосудов антиагрегантов, в том числе простациклина.

На фоне венозной окклюзии уровень дискоидных форм тромбоцитов в крови больных до лечения составил — $64,4 \pm 0,5\%$, при увеличении в кровотоке количества диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов. Сумма активных форм тромбоцитов больных при венозном застое превышала контроль в 6,24 раза. Малых и больших агрегатов в кровотоке пациентов на фоне венозной окклюзии содержалось — $14,5 \pm 0,06$ и $3,1 \pm 0,04$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов, в контроле — $1,8 \pm 0,5$ и $0,02 \pm 0,004$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов соответственно, при увеличении количества тромбоцитов в агрегатах, что говорит о недостаточности влияния сосудистой стенки на ВАТ у больных АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаза.

Через 4 месяца лечения ирбесартаном и пиоглинтазом в комплексе с гипокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой на фоне временной венозной окклюзии отмечено достоверное понижение

содержания и оптимизация соотношения активных форм тромбоцитов и их агрегатов в крови больных данной группы. Количество дискоцитов приблизилось к контролю — $91,8 \pm 0,33\%$, однако сумма активных форм тромбоцитов превышала его в 1,4 раза. Количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов, средних и больших агрегатов достоверно снизилось, оставаясь, однако, выше контроля в 1,4 раза и в 7,5 раз соответственно при оптимизации числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Снижение активности кровяных пластинок у больных АГ при МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, с тенденцией к оптимизации контроля сосудистой стенкой ВАТ, коагуляции и фибринолиза сохранялось при нестрогом соблюдении в дальнейшем немедикаментозной коррекции до 1 года наблюдений.

Обсуждение

Обменные нарушения при МС носят сложный характер, сопровождаясь неизбежным ослаблением функций сосудистой стенки [1]. Нарушения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление гемостатической активности стенки сосудов, приводя к росту АТ, что было показано при применении различных индукторов *in vitro*. При этом отмечается рост синтеза в стенке сосуда, участвующего в процессе адгезии фактора Виллебранда, косвенно зарегистрированного по ускорению АТ с ристомидином. Временная венозная окклюзия позволила выявить ослабление в стенке сосуда интенсивности обмена арахидоновой кислоты с сокращением образования в ней ведущего вазодилатора и антиагреганта — простациклина. Это подтверждено высокой активностью АТ с сочетаниями индукторов агрегации, имеющих место в кровотоке, на фоне временной венозной окклюзии. У больных было также выявлено ослабление дезагрегирующих сигналов сосудистой стенки в реальных условиях кровотока. Малая динамика АТ при сочетании индукторов и ВАТ у пациентов с АГ при МС, перенесших тромбоз сосудов глаз на фоне временной ишемии сосудистой стенки, свидетельствовала о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности, сочетаясь с понижением антикоагуляционной и фибринолитической способности сосудов в условиях кровотока, что говорит о высоком риске у них повторного тромбообразования.

Применение у включенных в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя блокатор рецепторов ангиотензина ирбесартан, гипокликемический препарат пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированную физическую нагрузку, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что значимо улучшило (но полностью не нормализовало) функцию сосудистого эндотелия. Частично сохраняющийся у больных комплекс патологических изменений обуславливал недостаточную динамику продукции сосудистой стенкой антитромбина III и тканевого акти-

ватора плазминогена на фоне венозного застоя, что указывает на сохранение тромбогенного риска. Положительные изменения в стенке сосудов привели к уменьшению проагрегантных и усилению антиагрегантных влияний с ее стороны на тромбоциты, полностью контролируя агрегационную активность последних. Замедление АТ и уменьшение ВАТ без венозной окклюзии и на ее фоне, во многом обуславливается ослаблением интенсивности ПОЛ жидкой части крови, облегчая функционирование рецепторных и пострецепторных механизмов в первичном гемостазе. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обуславливается понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведенного лечения. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода в результате лечения, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 , указывает на возрастание активности системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, способствуя восстановлению чувствительности кровяных пластинок к дезагрегационным влияниям стенки сосудов.

Таким образом, примененный лечебный комплекс способен значимо улучшить у больных АГ с

МС, перенесших окклюзию сосудов глаза, антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную функцию сосудистой стенки к 4 месяцу лечения, приближая их к уровню контроля. Последующее не строгое соблюдение немедикаментозного компонента терапии при продолжении приема препаратов не вызывало достоверной отрицательной динамики достигнутых результатов.

Выводы

1. Применение в течение 4 месяцев лечебного комплекса, включающего ирбесартан, пиоглитазон, гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом, перенесших окклюзию сосудов глаза, в значительной мере улучшает, приближая к контролю, антикоагулянтную, фибринолитическую и антиагрегационную активность сосудистой стенки.

2. Достигнутые к 4 мес результаты примененного в работе лечения стабильно сохраняются до конца наблюдения при последующем не строгом соблюдении немедикаментозной составляющей.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд. СПб. ГМУ. -1999.-203 с.
2. Балуда В.П., Лукьянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. -1983.-№6.-с.17-20.
3. Балуда, В.П. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза // Гематология и трансфузиология. – 1987.- № 9.- С.51-53.
4. Балуда, В.П., Деянов И.И. Значение определения анти-тромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбоза // Кардиология. – 1988. – № 5. – с. 103 – 105.
5. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза // Москва. – Ньюдиамед – АО. – 1999. – 217 с.
6. Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром Х. Часть I. История вопроса и терминология // Эфферентная терапия. 2000.-Т.6, №2.-с.3-15.
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. 1983.- №3.-с. 33-36.
9. Громнацкий Н.И., Медведев И.Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней. М.-2004.-290 с.
10. Шитикова А.С., Тарковский Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике // Клин. лабор. диагностика. 1997.-№2.-с.23-35.
11. 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.-117с.
12. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-Vol. 19-p. 3-11.
13. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. // Clinical Chem. 1972.-Vol.18.-p. 499-502.
14. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. // Eur.Heart J. 1994.-Vol.15.-p.1300-1331.

Abstract

The study was aimed at investigating the potential of complex therapy (irbesartan, pioglitazone, and non-pharmaceutical treatment) in the correction of anticoagulant, fibrinolytic, and anti-aggregant activity of vascular wall among patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and oculo-vascular occlusion in anamnesis. The four-month complex therapy improved anticoagulant, fibrinolytic, and anti-aggregant vascular wall activity, with the evaluated parameters reaching the lower level of control range, but not being normalized. These results were relatively stable and persisted up to the end of the follow-up period, even with non-strict compliance to non-pharmaceutical therapy.

Key words: Vascular wall, arterial hypertension, metabolic syndrome, oculo-vascular thrombosis in anamnesis, complex correction.

Поступила 20/03-2010

© Коллектив авторов, 2010

305035, г. Курск, ул. Пирогова, дом 126. Тел.: 8-910-273-22-63. E-mail: zsyu@046.ru

[Медведев И.Н. (*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой адаптивной физкультуры и спорта, Даниленко О.А. – к.м.н., врач-офтальмолог Курской областной больницы микрохирургии глаза].

КАРДИОХИРУРГИЯ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОЖЕСТВЕННОГО АУТОАРТЕРИАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Баяндин Н.Л.^{*}, Вищипанов А.С., Ху Чан Фу
ГУЗ ГКБ №15 им. О.М.Филатова ДЗ, Москва

Совершенствование анестезиологического пособия, современные методы защиты миокарда и искусственного кровообращения, позволили за короткий период времени широко внедрить в клиническую практику прямую реваскуляризацию миокарда у больных ИБС [6,11]. Однако, применение различных методов реконструктивных операций на КА привело к возникновению дискуссии среди хирургов о том, каким должен быть коронарный шунт — аутовенозным или же аутоартериальным.

Проблема выбора адекватного трансплантата на современном этапе продолжает оставаться в центре внимания многочисленных научных дискуссий среди хирургов.

Л. А. Бокерия и соавт. [7] считают, что главной тенденцией в коронарной хирургии за последние годы является возрастание роли артериальных кондуитов.

По мнению Р. С. Акчурина и соавт. [1], наиболее перспективным направлением развития коронарной хирургии представляется внедрение множественного маммарокоронарного шунтирования, с применением микрохирургической техники, причем использование бимаммарных, У-образных конструкций из левой ВГА на ножке и свободного трансплантата из правой ВГА.

Решающим моментом дискуссии о преимуществе аутоартериальных или аутовенозных трансплантатов является изучение отдаленных результатов прямой реваскуляризации миокарда с учетом сравнительной оценки аутоартериальной и аутовенозной реваскуляризации миокарда [2,3,4,5,9].

Несмотря на ряд исследований, посвященных этому разделу коронарной хирургии, до настоящего времени отсутствуют убедительные данные, говорящие о преимуществе того или иного метода реваскуляризации миокарда в лечении больных ИБС.

Материал и методы

Отдаленные результаты хирургического лечения ИБС изучены в двух группах больных — с аутоартериальной реваскуляризацией миокарда (76 пациентов) и со смешанной реваскуляризацией миокарда (123 пациента) в сроки от 1 до 8 лет (7 ± 0.9 г). Больные были оперированы в период с января 2001 по январь 2008 г. в отделении кардиохирургии 15 городской клинической больницы им. О.М.Филатова г. Москвы.

Большинство пациентов — 183 (92,1%) мужчины в возрасте от 32 до 68 лет, средний возраст которых — $52,6 \pm 0.8$ г., средняя продолжительность заболевания — $8,6 \pm 0.6$ г.

Все больные были разделены на две группы:

1 группа — больные, которым выполнена аутоартериальная реваскуляризация миокарда без использования аутовенозных шунтов (73 больных).

2 группа — больные, которым выполнена смешанная реваскуляризация миокарда (126 пациентов).

Согласно CCS классификации стенокардии, у 76% больных диагностирован IV ФК заболевания.

У 36 (18,8%) больных при поступлении имелась клиника нестабильной стенокардии, поэтому им проводилась интенсивная антиангинальная терапия с целью стабилизации состояния, после чего было выполнено оперативное вмешательство. Согласно анамнезу, 159 больных (80,0%) перенесли от 1 до 3 инфарктов миокарда.

Из них, по данным ЭКГ, крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз обнаружен у 81 (51,2%) больного, мелкоочаговый — у 78 (48,8%). Больные с аневризмой левого желудочка были исключены из нашего исследования.

На основании данных эхокардиографии и вентрикулографии проанализированы показатели сократительной способности миокарда левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка (ФВ) колебалась от 32% до 67% и в среднем составила $46,2 \pm 9,8$ %.

У всех больных выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Правый тип коронарного кровообращения выявлен у 58,0% больных, левый — у 32,1%, сбалансированный — у 9,9%.

Группы больных были сопоставимы по возрасту, количеству перенесенных инфарктов миокарда, порогу толерантности к физической нагрузке, исходной фракции выброса (табл. 1).

Характер выполненных операций представлен в табл. 2.

В группе больных с аутоартериальной реваскуляризацией были использованы различные аутоартериальные трансплантаты (ВГА, ЛА, ПСЖА, ННЧА). Среднее количество шунтов составило $2,95 \pm 0,2$. Основной контингент составили пациенты с использованием внутренней грудной артерии — 73 боль-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Аутоартериальная реваскуляризация (n-73)	Смешанная реваскуляризация (n-126)
Средний возраст (годы)	47,4±4,6	51,2±6,6
ФК (CCS) III-IV в %	100%	100 %
ИМ в анамнезе	75,2%	81,4%
Средняя ФВ ЛЖ в %	44,2± 6,4 %	46,7±8,2%.
ВЭМ, ватт	79,4±10,7 %	84,2±9,4 %
Среднее количество пораженных коронарных артерий	3,21 ±0,16	3,38 ±0,18

ных, с применением лучевой артерии — 58, ПСЖА — 2, у троих больных была использована ННЧА; 19 больным было выполнено двойное аутоартериальное шунтирование, 38 — тройное и 16 больным были шунтированы 4 коронарные артерии с использованием техники одиночных, композитных, а также секвенциальных шунтов.

В группе больных со смешанной реваскуляризацией миокарда во всех случаях ПМЖВ ЛКА была шунтирована с помощью ВГА. Операция дополнялась использованием лучевой артерии в 42 случаях, а также применением аутовенозных шунтов при множественном шунтировании.

У 12 больных (6,0%) была выполнена прямая реваскуляризация миокарда на работающем сердце (8 МИРМ у больных первой группы и 4 — у больных второй группы). Остальным 187 (94,5%) больным выполнена реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения и сочетанной кардиоopleгии. Среднее количество шунтов на одного больного составило 2,95±0,3.

Информацию о состоянии больных в сроки от 1 года до 8 лет получали на основании анкетных данных, рассылаемых по почте, путем телефонных разговоров, а также при амбулаторном и (у ряда больных) стационарном обследовании.

Отдаленную выживаемость изучали в течение одного года и до 8 лет (в среднем — 7,0± 0,9). Помимо этого, изучалась стабильность клинических результатов на основании сравнительной оценки полученных данных обследования с исходными показателями. При трактовке неудачного результата операции учитывали одну из четырех причин смерти: 1) сердечную; 2) наличие повторной операции или ангиопластики; 3) перенесенный инфаркт миокарда; 4) ухудшение класса стенокардии. Летальные исходы некардиального характера не учитывались.

Нами были использованы следующие методы исследования: ЭКГ, холтеровское мониторирование, стресс-ЭхоКГ с нагрузочным тестом, коронаро-шунто-вентрикулография.

Таблица 2

Характер выполненных операций

Вид операции	Аутоартериальная реваскуляризация (n-73)	Смешанная реваскуляризация (n-126)
2 АКШ	19 (26,0%)	32 (25,0%)
3 АКШ	38 (52,0%)	68 (54,0%)
4 АКШ	16 (22,0%)	26 (21,0%)

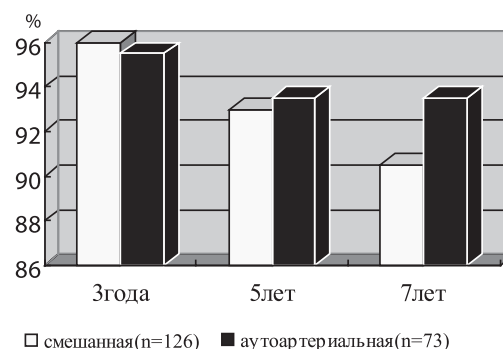


Рис. 1. Отдаленная выживаемость в группах больных.

Результаты

Отделенная выживаемость в группах больных.

Отдаленная 7-летняя выживаемость, изученная нами в двух группах больных, была достаточно высокой, как в группе со множественной аутоартериальной реваскуляризацией миокарда, так и в группе со смешанной реваскуляризацией (рис.1).

Если в первой группе последняя составила 95,5 %, 93,5% и 93,5% (3, 5, 7 лет наблюдения соответственно), то во второй группе за этот же период наблюдения она была 96%, 93% и 90,5% соответственно. Мы не получили статистически достоверного различия ($p>0,05$) отдаленной выживаемости в исследуемых группах. Это можно объяснить тем фактом, что в группе смешанной реваскуляризации миокарда ПМЖВ ЛКА была во всех случаях шунтирована с помощью ВГА, отдаленная проходимость которой за 15-летний период наблюдения составляет 85 -90% [8,9,10,12].

Мы согласны с мнением Мениканти [6], что “человек живет, пока у него работает ПМЖВ ЛКА”, которая играет чрезвычайно важное значение в кровоснабжении передней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка.

Стабильность клинических результатов в исследуемых группах.

В то же время, стабильность клинических результатов, то есть отсутствие рецидива стенокардии за 7-летний период наблюдения, существенно различалась в группе аутоартериальной и смешанной реваскуляризации миокарда (рис.2).

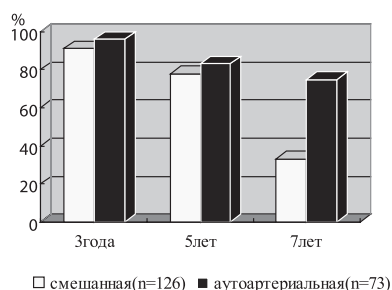


Рис. 2. Стабильность клинических результатов в группах больных.

Стабильность клинических результатов была оценена у 199 больных (73 пациента с аутоартериальной реваскуляризацией миокарда и 126 больных со смешанной реваскуляризацией миокарда) в сроки от 1 до 7 лет.

Под неудовлетворительным результатом мы подразумеваем наличие у больного хотя бы одного из четырех признаков: рецидив стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда, повторная операция или ангиопластика, летальный исход заболевания.

В группе с аутоартериальной реваскуляризацией миокарда отсутствие вышеперечисленных факторов в сроки от 3, 5, 7 лет было выявлено у 96%, 83%, и 75% больных соответственно.

В этой группе было 4 летальных исхода, рецидив стенокардии был установлен у 10 больных, нефатальный инфаркт миокарда перенесли 4 пациента.

Обращает на себя внимание тот факт, что основное количество неудовлетворительных результатов возникало на 4 и 5 годах наблюдения, в основном, в группе двойного аортокоронарного шунтирования и, по-видимому, было обусловлено прогрессированием атеросклероза в бассейне нешунтированной артерии. Как правило, это была правая коронарная артерия.

В группе со смешанной реваскуляризацией миокарда стабильность клинических результатов уступала стабильности клинических результатов первой группы.

В этой группе вследствие сердечных причин умерло 7 больных. Нефатальный инфаркт миокарда перенесли 7 пациентов, а рецидив стенокардии выявлен у 42 больных.

В этой группе 3-, 5- и 7-летняя стабильность результатов составила 91%, 78% и 33% соответственно и была достоверно ниже ($p < 0,01$) по сравнению с группой больных аутоартериальной реваскуляризацией миокарда.

Неудовлетворительные результаты в группе со смешанной реваскуляризацией миокарда возникали в период до года и от 3 до 5 лет. И были связаны, по-видимому, с тромбозом аутовенозных шунтов и трансплантата из лучевой артерии. Нарушение коронарного кровообращения в бассейне ПМЖВ ЛКА шунтированной с помощью ВГА было выявлено лишь у 3 больных.

Таблица 3

Отдаленная 5-летняя проходимость трансплантатов

Вид трансплантата	Количество закрытых шунтов	Процент проходимости
ВГА (n - 78)	3	95,8 %
ЛА (n - 36)	8	78,2%
Аутовена (n-52)	12	76,4%
ЖСА (n - 2)	1	50%
ННЧА (n- 2)	1	50%

Проходимость трансплантатов в отдаленные сроки после операции.

В отдаленные сроки (1-5 лет) после операции прямой реваскуляризации миокарда у 56 больных (27 больных с аутоартериальной реваскуляризацией миокарда и 29 больных со смешанной реваскуляризацией) проходимость аортокоронарных шунтов изучена с помощью коронарографии (32 больных) и спиральной компьютерной томографии (24 пациента).

Коронарошунтографию выполняли больным по мере поступления их в стационар, а спиральная КТ была выполнена в период с 2008 по февраль 2009 года при амбулаторном обследовании и по желанию больного. Всем больным этой группы помимо клинического обследования была выполнена стресс-ЭхоКГ с нагрузочным тестом до и после операции АКШ.

Отдаленная проходимость трансплантатов в сроки до 5 лет была изучена в 164 шунтах: 72 – ВГА, 36 – ЛА, 52 – аутовена, 2 – ПСЖА, 2 – ННЧА.

Проходимость трансплантатов в сроки до 5 лет представлена в табл. 3.

Наиболее высокая отдаленная проходимость выявлена в шунтах, где в качестве трансплантатов была использована ВГА (95,8%), в 3 случаях закрытие ВГА произошло в течение первых трех лет наблюдения и было обусловлено, по-видимому, особенностями прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

Лучевая артерия в качестве трансплантата была использована у 36 больных. Закрытие ЛА наступило в 8 случаях в сроки от 1 до 4 лет. Важным фактором, способствовавшим закрытию ЛА, было то, что 6 больных в раннем и отдаленном послеоперационном периодах не применяли медикаментозные средства, направленные на профилактику спазма ЛА.

Проходимость аутовенозных шунтов в отдаленные сроки после операции составила 76,4%, при этом закрытие шунта наступало в сроки от 1 до 5 лет. Однако следует отметить, что большинство шунтов (8 из 12) закрылись в сроки от 1 до 2 лет.

Малое количество наблюдений с использованием ЖСА и ННЧА (4 шунта) не позволили дать объективную оценку проходимости этих трансплантатов в отдаленные сроки после операции.

Таблица 4

Показатели сократительной способности миокарда до и после операции в исследуемых группах больных по данным ЭхоКГ покоя

Показатели	Аутоартериальная реваскуляризация миокарда (n=64)		Смешанная реваскуляризация миокарда (n=96)	
	до	после	до	после
КСР см	3,8 ± 0,4	3,6 ± 1,4	3,9 ± 0,3	3,5 ± 1,3
КДР см	5,6 ± 0,2	4,9 ± 0,3	5,8 ± 0,1	5,3 ± 0,9
ФВо %	48,8 ± 1,5	56,1 ± 1,7	46,7 ± 1,7	55,2 ± 1,8
КСО мл	86,1 ± 3,8	73,2 ± 3,5	88,1 ± 2,9	74,4 ± 3,2
КДО мл	154,4 ± 7,2	134,2 ± 5,0	156,2 ± 6,7	136,1 ± 5,1
ИНСС	1,7 ± 0,03	1,3 ± 0,06	1,7 ± 0,04	1,4 ± 0,07

Мы получили статистически достоверное различие ($p < 0,01$) по отдаленной 5-летней проходимости ВГА по сравнению с ЛА и аутовеной. В то же время, статистически достоверного различия в проходимости ЛА и аутолены мы не получили ($p > 0,05$).

Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей. При этом наилучшие результаты получены при использовании ВГА, у которой отдаленная проходимость составила 95,8%, в то время как проходимость ЛА и аутолены была 78,2% и 76,4% соответственно.

Сократительная способность миокарда до и после операции в исследуемых группах. Показатели сократительной способности миокарда до и после операции в исследуемых группах больных по данным ЭхоКГ покоя представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, в обеих группах больных отмечается улучшение в послеоперационном периоде сократительной функции миокарда левого желудочка со статистически достоверной разницей ($p < 0,05$).

Факторы, определяющие проходимость трансплантатов в отдаленные сроки после операции прямой реваскуляризации миокарда.

Отдаленная проходимость шунтов зависит от ряда факторов, важнейшими из которых являются: вид трансплантата, характер прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, исходная величина кровотока по шунту, диаметр шунтируемых артерий и наличие или отсутствие сахарного диабета.

Вид трансплантата. Оценка отдаленной 5-летней проходимости шунтов показала, что ВГА является безоговорочным лидером, так как отдаленная проходимость ВГА составила, по нашим данным, 95,8% и была достоверно выше отдаленной проходимости ЛА и аутолены, где она составила 78,2% и 76,4% соответственно ($p < 0,01$).

Характер прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

По данным коронарографии, прогрессирование атеросклеротического процесса в виде появления новых локальных стенозов и окклюзий наблюдается как в артериях с функционирующими, так и в артериях с окклюдированными шунтами.

Как правило, атеросклероз в отдаленные сроки после операции возникает в проксимальном участке шунтируемой артерии или поражает атеросклеротическим процессом дистальный отдел. При этом, величина собственного кровотока по шунтированной артерии во многом определяет прогноз относительно функции шунта в отдаленные сроки после операции.

Из 3 случаев закрытия трансплантата из ВГА 1 был обусловлен низкой (26 мл/мин) величиной кровотока по шунту с ВГА, вследствие конкуренции потока шунта и собственного потока коронарной артерии, которая была стенозирована до 70%. Это привело к закрытию шунта из ВГА на первом году наблюдения.

В остальных 2 случаях несостоятельности трансплантата из ВГА причиной был стенозирующий атеросклероз коронарной артерии ниже наложения анастомоза.

Исходная величина кровотока по шунту. Непосредственные и частично отдаленные результаты операции прямой реваскуляризации миокарда зависят от величины кровотока по аортокоронарному шунту, который является одним из факторов, определяющих эффективность операции. Это подтверждают результаты полученные нами при сравнении отдаленной проходимости шунтов с исходной величиной кровотока по нему. Кровоток по шунтам измерен в 129 трансплантатах: 52 — ВГА, 28 — ЛА, 49 — аутовена.

В исследование вошли только одиночные шунты с ПМЖВ, ОВ и ПКА, при этом композитные шунты и снейки были исключены.

Все измерения кровотока были выполнены на ультразвуковом флоуметре фирмы Transonic Systems Inc. США, при этом измерение кровотока по шунтам выполнялось после окончания основного этапа операции и стабилизации гемодинамики больного (табл. 5).

Как видно из таблицы, средняя величина кровотока была наиболее высокой по шунтам, где использованы ЛА и ВГА, в то время как средняя величина кровотока по аутовенозным шунтам достоверно ниже ($p < 0,05$).

Средние величины кровотока в закрытых и функционирующих шунтах в отдаленные сроки (1-5 лет) после операции представлены в табл. 6.

Таблица 5
Средняя величина и диапазон изменений кровотока по шунтам

Показатели	Колебания кровотока (мл/мин)	Средняя величина кровотока (мл/мин)
ВГА (n=52)	28-118	63,2 ± 5,8
ЛА (n=28)	32-120	72,4 ± 6,6
Аутовена (n=49)	34-96	57,4 ± 5,2

Сравнительная оценка величин кровотока в закрытых и функционирующих шунтах не выявила существенной ($p>0,05$) разницы в величинах кровотока в группе аутоартериальных шунтов (ВГА и ЛА). В то же время, в группе аутовенозных шунтов выявлено достоверное различие ($p<0,05$) между исходной величиной кровотока по аутовенозному шунту и вероятностью его закрытия в отдаленные сроки после операции реваскуляризации миокарда. Для этой группы шунтов критической является величина кровотока менее 40 мл/мин и при получении этого значения необходимо искать причины, определяющие кровоток по аутовенозному шунту.

Диаметр коронарных артерий и проходимость шунтов в исследуемых группах.

Среди 199 обследованных больных у 126 (63,3%) диаметр коронарных артерий был менее 1,5 мм, хотя бы в одном коронарном сосуде. В группе аутоартериальной реваскуляризации миокарда таких больных было 63 (72,6%), в группе смешанной реваскуляризации миокарда – 73 (57,9%).

Пройодимость аортокоронарных шунтов оценена у 42 больных (20 больных с аутоартериальной реваскуляризацией, 22 больных – со смешанной реваскуляризацией). Всего выполнена оценка проходимости 120 шунтов (54 шунта в первой группе и 66 шунтов во второй).

В отдаленном периоде закрылись 15 (12,5%) шунтов общей группы. В группе аутоартериальной реваскуляризации миокарда не функционировали 3 шунта (1 ВГА и 2 ЛА). В группе смешанной реваскуляризации миокарда тромбоз наступил в 12 шунтах (1 – ВГА, 3 – ЛА и 8 – аутовена).

Таблица 6
Средняя величина кровотока в закрытых и функционирующих шунтах в отдаленные сроки после операции

Группы больных	Средняя величина кровотока (мл/мин)	
	Закрытые шунты (n = 23)	Функционирующие шунты (n = 107)
ВГА (n=52)	48,6 (n=3)	56,2 ± 7,9 (n=49)
ЛА (n=28)	62,4 ± 7,6 (n=8)	66,2 ± 6,4 (n=20)
Аутовена (n=50)	39,7 ± 7,8 (n=12)	52,6 ± 5,8 (n=38)

Отдаленная проходимость шунтов анастомозированных с коронарными артериями менее 1,5 мм представлена на рис. 3.

Как видно из полученных результатов, имеется существенная ($p<0,01$) разница в отдаленной проходимости шунтов, анастомозированных с коронарными артериями менее 1,5 мм в диаметре в группах больных. При этом наименьшее (5,5%) количество шунтов закрылось в группе аутоартериальной реваскуляризации миокарда, в то время как в группе со смешанной реваскуляризацией миокарда частота закрытия шунтов составила 18,2% и, в основном, была связана с закрытием аутовенозных шунтов.

Роль стресс-ЭхоКГ с динамической нагрузкой в оценке функции аортокоронарных шунтов.

57 больным, которым была выполнена коронарошунтография и спиральная компьютерная томография с целью оценки функции шунтов произведена стресс-ЭхоКГ с динамической нагрузкой (ВЭМ) до операции и в отдаленные сроки после нее.

Стресс-ЭхоКГ с динамической нагрузкой проводилась по стандартному протоколу. При этом ЭхоКГ выполняли до нагрузки и в сроки до 1 минуты после окончания нагрузки с учетом клинических или ЭКГ-критериев прекращения пробы (в течение 90-120 сек). После нагрузки индуцированные ишемией локальные нарушения сократимости сохраняются и могут быть выявлены.

Анализ изменений фракции выброса (ФВ) левого желудочка до и после операции в состоянии покоя показал статистически достоверное увеличение с $46,9 \pm 1,28\%$ до $52,1 \pm 1,27\%$ ($p<0,05$). При этом

Таблица 7
Исходные показатели стресс-ЭхоКГ при проходимых и окклюзированных шунтах

Показатели сократительной способности миокарда левого желудочка	p	Исходные показатели	
		Проходимые шунты (n=137)	Окклюзированные шунты (n=23)
ФВ в %	$p<0,05$	$53,9 \pm 1,2$	$47,7 \pm 1,7$
КСО в мл.	$p>0,05$	$67,4 \pm 4,9$	$78,2 \pm 4,6$
КДО в мл.	$p>0,05$	$130,2 \pm 7,2$	$145,0 \pm 6,4$
ИНСС	$p<0,05$	$1,27 \pm 0,06$	$1,62 \pm 0,07$

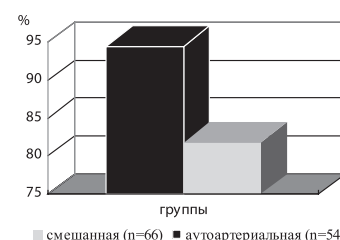


Рис. 3. Отдаленная проходимость шунтов, анастомозированных с коронарными артериями менее 1,5 мм

Таблица 8

Динамические показатели стресс-ЭхоКГ при проходимых и окклюзированных шунтах

Показатели сократительной способности миокарда левого желудочка	p	Исходные показатели	
		Проходимые шунты (n = 137)	Окклюзированные шунты (n = 23)
ФВ в %	p<0,05	51,2 ± 1,6	36,4 ± 1,7
КСО в мл	p<0,05	68,7 ± 4,2	84,7 ± 4,4
КДО в мл	p<0,05	128,6 ± 6,3	144,3 ± 5,3
ИНСС	p<0,05	1,28 ± 0,06	2,13 ± 0,2

до операции снижение ФВ было выявлено у 65,4% больных, а у 34,6% ФВ была в пределах нормы.

Показатели систолической функции левого желудочка, по данным стресс-ЭхоКГ с динамической нагрузкой, при проходимых и окклюзированных шунтах представлены в табл. 7 и 8.

Необходимо отметить, что, как в покое, так и при стресс-ЭхоКГ ФВ после операции у больных с проходимыми шунтами была достоверно выше, чем у больных с окклюзированными. В то же время, показатели сократительной способности левого желудочка (КСО и КДО) после операции при стресс-ЭхоКГ покоя достоверно не имели различия между группами проходимых и окклюзированных шунтов.

Однако в условиях нагрузочного теста ЭхоКГ отмечено достоверное увеличение показателей КСО и КДО в группе больных с окклюзированными шунтами.

Таким образом, анализ динамики показателей систолической функции левого желудочка при стресс-ЭхоКГ показал, что при определении проходимости шунтов имеет место достоверная корреляционная зависимость. Наиболее информативными показателями в определении проходимости шунтов при сравнении данных стресс-ЭхоКГ до и после операции

являются изменения сегментарной и общей фракции выброса, а также КСО и КДО.

Стресс-ЭхоКГ позволяет не только определить бассейн ишемического поражения и оценить проходимость коронарных шунтов после операции прямой реваскуляризации миокарда, но и расширяет возможности неинвазивной диагностики локализации, выраженности и распространенности коронарного атеросклероза.

Заключение

В последние 10-15 лет кардиохирурги проявляют все больший интерес к множественному аутоартериальному шунтированию. Есть работы, анализирующие 20-летний опыт использования двух внутренних грудных артерий при реваскуляризации миокарда, где указывается на преимущество данного метода перед аутовенозным шунтированием. Так или иначе, несмотря на то, что аутовенозное аорто-коронарное шунтирование прочно удерживает свои позиции и остается методом выбора у большинства хирургов, аутоартериальное шунтирование показывает возможность улучшения отдаленных результатов у оперированных больных, что находит подтверждение и в материалах данной работы.

Литература

1. Азовцев Р. А., Лебедев Л. В., Виноградов А. Г. Функция миокарда после его реваскуляризации и проходимость коронарных шунтов // Вестник хирургии. - 1989. - № 12. - С. 7-11.
2. Акчурун Р. С., Ширияев А. А., Бранд Я. Б., и др. Хирургия коронарных артерий — крайности и алгоритмы реваскуляризации // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2001, — № 2. — С. 13-17.
3. Акчурун Р. С., Лепилин М. Г., Ширияев А. А. и др. Роль аутоартериальной реваскуляризации миокарда у пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и периферических артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. — 1995. — № 2. — С. 42-43.
4. Акчурун Р. С., Агапов А. А., Власова Э. Е. и др. Аутовенозное коронарное шунтирование: риск ранних и годичных окклюзий шунтов при дислипидемии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1996. — № 1. - С. 31-34.
5. Алшиба М. М., Арутюнян В. Б., Ахмедова М. Ф. Лучевая артерия как альтернативный конduit в хирургическом лечении ИБС/ XII Ежегодная сессия НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, М. 2008. с. 86.
6. Балахонова Т. В. Возможности ультразвуковых методов в оценке кровотока по шунтам коронарных артерий при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. Дисс.... канд. мед. наук. — М. — 1991.
7. Балахонова Т. В., Миролюбов С. Г., Ширияев А. А. Ультразвуковое исследование маммаро-коронарных шунтов // Визуализация в клинике. - 1992. - Вып. 1. - № 1. - С. 27-32.
8. Батрынак А. А. Результаты реваскуляризации миокарда с использованием внутренней грудной артерии. Дисс.... канд. мед. наук. — М. — 1995.
9. Башинский С. Е. Стресс-эхокардиография: новые возможности в диагностике ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1992. — № 9-10. - С. 64-69.
10. Баяндин Н. Л., Кротовский А. Г., Вищипанов А. С. Применение аутоартерий в реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом/ X Ежегодная сессия НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, М., 2006. С. 44
11. Кротовский А. Г. Аутоартериальные трансплантаты в реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Дисс.... Доктора мед. наук. — М. — 2003.

© Коллектив авторов, 2010

Москва, ул. Вешняковская, д. 23. Тел.: (495) 375-12-30

[Баяндин Н. Л. (*контактное лицо) — д. м. н., зав. 5 кардиохирургическим отделением, Вищипанов А. С. — к. м. н., врач-кардиолог, Ху Чан Фу — врач-кардиолог].

Поступила 01/10-2009

ПРОБЛЕМЫ СКОРОЙ ПОМОЩИ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПРИСТУПАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ БОЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Епифанов В.Г., Долгих В.Т.*

МУЗ “Станция скорой медицинской помощи”¹, Омск; Омская государственная медицинская академия², Омск

Резюме

Проведено сравнительное ретроспективное изучение результатов оказания неотложной медицинской помощи 662 больным артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с приступами фибрилляции предсердий и дана оценка тактики их ведения на догоспитальном этапе. Установлено, что терапия фибрилляции предсердий, проводимая на догоспитальном этапе, оказалась малоэффективна в первый час наблюдения. Подавляющее число случаев фибрилляции предсердий (более 92%) было устранено к концу первых суток, независимо от основного заболевания. Предлагаемая тактика ведения больных с устойчивыми приступами фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов после оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе позволяет при снижении экономических затрат сократить время пребывания бригады скорой медицинской помощи на вызове, повысить ее оперативную оборачиваемость.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма, встречающееся в клинической практике, в том числе и в практике врача скорой медицинской помощи. Распространенность ФП, по приблизительным подсчетам, составляет 0,4% в общей популяции, с возрастом увеличивается и при наличии органической патологии сердца достигает более 6% среди лиц старше 80 лет, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения [1,2]. Число пациентов с этой формой сердечной аритмии увеличивается ежегодно кратно, что, в свою очередь, приводит как к удорожанию процесса их лечения, так и к разработке новых способов, подходов, лечебной тактики [4].

У подавляющего большинства больных с фибрилляцией предсердий основным заболеванием является артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС) [10,11]. Среди больных с ФП преобладают рецидивирующие персистирующие и пароксизмальные формы [5]. На догоспитальном этапе верифицировать форму ФП часто бывает невозможно, поскольку врач скорой медицинской помощи обычно лишен возможности изучать “аритмический анамнез”, и больной не может ему в этом помочь [3]. Врач скорой помощи имеет дело с приступом ФП и в любом случае проводит его терапию.

Медикаментозные методы лечения на догоспитальном этапе остаются основными для большинства больных с ФП, но их применение сопряжено с рядом трудностей. В частности, антиаритмические препара-

ты, обладающие максимальным купирующим действием (IA и IC классов), одновременно являются более опасными в плане возникновения возможных побочных эффектов и осложнений и рекомендованы, главным образом, для госпитального этапа [5,6]. Лечебный эффект таких доступных препаратов, как новокаинамид и кордарон, довольно низок (38-40%), развивается, как правило, через несколько часов (кордарон) [8]. Применение β-блокаторов и антагонистов кальция к быстрому устранению ФП приводит редко, но хорошо замедляет частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) [12]. Согласно стандартам МЗ и СР Российской Федерации, для лечения ФП на этапе скорой медицинской помощи применяют, как правило, кордарон, верапамил, дигоксин, новокаи-намид. Электроимпульсную терапию, являющуюся самым эффективным способом устранения ФП, на этапе скорой помощи проводят только при осложненных приступах ФП (аритмический шок, кардиогенный отек легких, синдром Морганьи-Адамс-Стокса, вызванные тахиаритмией) [7]. Лечебные мероприятия по купированию неосложненного приступа ФП проводят при продолжительности пароксизма не более 48 часов [1]. В этой связи в условиях постоянного дефицита времени на догоспитальном этапе актуальными представляются вопросы тактики оказания неотложной помощи больным с фибрилляцией предсердий. Цель работы — провести сравнительное ретроспективное изучение результатов оказания неотложной медицинской помощи больным артериальной гипертензией и ишемической болез-

Таблица 1
Возрастно-половой состав больных ФП при
АГ и ИБС (M±m)

Группы больных	Средний возраст	Мужчин/Женщин (%)
I – АГ (n=325)	69,6±9,90	78/247 (24,0/76,0)
II – ИБС (n=337)	71,7±9,41	137/200 (40,6/59,4)

нью сердца с приступами фибрилляции предсердий и тактики их ведения на догоспитальном этапе.

Материал и методы

Эффективность оказания неотложной медицинской помощи изучали у 662 больных с приступами ФП, из них 325 больных АГ и 337 больных ИБС. Анализ проводили по картам вызова бригад скорой помощи, амбулаторным картам поликлиник, историям болезни лечебно-профилактических учреждений. Продолжительность отдельного эпизода ФП колебалась от 30 мин до 30 ч. Длительность “аритмического анамнеза” составляла от 2-3 месяцев до 27 лет. Средний возраст пациентов составил 70,7±9,71 лет (от 40 до 96 лет).

Больные в основном предъявляли жалобы на учащенное сердцебиение, слабость, боли в области сердца, головную боль. У всех, обратившихся за скорой медицинской помощью больных, отсутствовали электрокардиографические данные предвозбуждения желудочков и осложнения приступа аритмии, требовавшие немедленной электрической кардиоверсии. Группы больных оказались сопоставимы по численности, возрасту, основным клиническим и гемодинамическим показателям (за исключением уровня АД). В группе больных АГ преобладали женщины – 76% против 59,4% в группе больных ИБС (табл. 1, 2).

Для лечения приступа ФП использовали внутривенное введение кордарона в дозе 5 мг/кг, новокаинамида в дозе 0,5-1 г, верапамила 5-10 мг (в среднем 0,1 мг/кг), дигоксина 0,25 мг [8,16]. Антиаритмики

применялись на фоне предварительного введения 10 мл панангина. Действие препаратов оценивали в течение 50-70 мин (в среднем – в течение 64,1±3,2 мин). Проводили электрокардиографический контроль и регистрацию артериального давления (АД) в течение всего периода наблюдения.

Поскольку распределение вызовов на бригаду скорой медицинской помощи в силу специфики ее работы носит случайный характер, то это дает основание считать выборку случайной, а исследование – контролируемым рандомизированным. Контрольные точки исследования – 1 ч (период пребывания на вызове и наблюдения за больным), 12 ч и 24 ч. Все значения представлены в виде M±m. Среднее время купирования приступа представлено в виде “нижний квартиль – медиана – верхний квартиль” (LQ-M_c-UQ). Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия Крамера-Уэлча, двустороннего точного критерия Фишера. За статистически достоверные критерии в данном исследовании приняты 95%-й доверительный интервал и p=0,05. Статистический анализ осуществлялся с помощью программ MegaStat 9.1 for Excel (MegaStat © by J. B. Orris of Butler University, Indianapolis, IN.), PedStat 1.0.0 by Aleksandr Y. Lipovtsev, табличного процессора Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

За период пребывания на вызове и наблюдения за больным (табл. 2) синусовый ритм был восстановлен после оказания медицинской помощи у 81 (24,9%) пациента в группе больных АГ (I группа) и у 87 (25,8%) в группе больных ИБС (II группа). В обеих группах наблюдалось отчетливое улучшение клинических показателей (табл. 1). Всем больным с некупированным приступом ФП была предложена госпитализация. Госпитализировано 288 больных, у остальных взята подпись об отказе от госпитализации, и они были переданы в поликлиники для активного посещения участковым врачом.

Таблица 2
Клинические показатели больных и влияние оказания медицинской помощи при ФП на частоту сокращения
желудочков, уровень АД и частоту дыхания в группах больных с АГ и ИБС (M±m)

Изучаемый показатель		I группа (АГ)	II группа (ИБС)	Kramer–Welch test p_{1-2}
ЧСЖ, мин ⁻¹	исходная	136,1±28,33	129,0±28,58	$p>0,05$
	конечная	91,1±18,13	91,2±19,42	$p>0,05$
Kramer–Welch test p_{1-2}		$p<0,05$	$p<0,05$	
АД _с	исходное	170,5±25,16	136,1±19,40	$p<0,05$
	конечное	142,2±15,44	130,4±13,51	$p<0,05$
Kramer–Welch test p_{1-2}		$p<0,05$	$p<0,05$	
АД _д	исходное	99,4±12,78	84,5±10,49	$p<0,05$
	конечное	84,8±7,56	80,5±7,10	$p<0,05$
Kramer–Welch test p_{1-2}		$p<0,05$	$p<0,05$	
ЧД	исходная	17,7±2,81	17,3±2,66	$p>0,05$
	конечная	15,8±1,81	15,9±1,87	$p>0,05$
Kramer–Welch test p_{1-2}		$p<0,05$	$p<0,05$	

Таблица 3

Время купирования приступа при впервые выявленной (I группа) и персистирующей ФП (II группа)

Ритм восстановлен	До 1 часа	К 12 часам	К 24 часам	Ритм не восстановлен	Среднее время
Группы					
I – АГ (=325)	81	252	302	16	1,0-5,0-10,0
%	24,9	77,5	92,9	4,9	
II – ИБС (=337)	87	252	319	20	1,0-7,0-11,0
%	25,8	74,7	91,9	5,9	
Fisher extract p_{1-2}	0,8630	0,7678	0,9552	0,6118	
Kramer-Welch test p_{1-2}					>0,05

Среднее время (M_e час.) купирования приступа ФП в I группе (АГ) составило 5,0 час с интерквартильным размахом (RQ) от 1,0 до 10,0 час; во II группе (ИБС) – 7,0 час с RQ от 1,0 до 11,0 час ($p>0,05$). Несмотря на различную нозологическую принадлежность ФП в сравниваемых выборках, по времени купирования к 1-му, 12-му, 24-му часу от начала оказания помощи характеристики выборок совпадают с уровнем значимости 0,05 – ритм был восстановлен в 92,9% случаев среди больных АГ (I группа) и в 91,9% случаев среди больных ИБС (II группа). Таким образом, различия в группах больных по времени купирования приступа по исследуемым временным интервалам оказались статистически незначимыми (табл. 3, рис. 1). Такие результаты обусловлены, скорее всего, не только проведенной антиаритмической терапией, но и тем, что спонтанная конверсия пароксизма достигает 66% у пациентов в течение 24 ч после появления аритмии, и только у 17% аритмия может сохраняться более длительный срок [4].

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что принятая в настоящее время тактика госпитализации больных с неустраненным на догоспитальном этапе приступом ФП длительностью до суток представляется нам не совсем правильной. Она ведет к росту числа необоснованных госпитализаций и нерациональному использованию госпитальных ресурсов, к увеличению времени обслуживания вызова бригадой скорой помощи и снижению оборачиваемости бригад, а, следовательно, к увеличению времени ожидания обслуживания, количества опозданий и неоправ-

данным экономическим затратам. Кроме того, при фибрилляции предсердий снижение частоты сердечных сокращений и восстановление синусового ритма в одинаковой степени улучшают состояние больных. У большинства больных контроль ЧСЖ предпочтительнее, нежели контроль сердечного ритма, который не приводит к лучшим исходам, а у ряда пациентов даже ухудшает прогноз [9].

Наиболее оправданной, на наш взгляд, представляется следующая тактика оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе больным с неосложненными приступами ФП длительностью до 24 ч: больным без признаков шока, острого коронарного синдрома, отека легких проводят антиаритмическую терапию, направленную на снижение ЧСЖ и возможное прекращение приступа; при сохраняющейся фибрилляции предсердий пациентов оставляют дома и передают в поликлинику для активного наблюдения участковым врачом. На первичном вызове госпитализации подлежат больные с осложненным приступом ФП (острая коронарная или левожелудочковая недостаточность, коллапс, синкопальные состояния, частые или трудно купируемые пароксизмы ФП, рефрактерные к антиаритмической терапии и т. п.), с недостаточным после проведенной терапии снижением частоты сокращений желудочков, с впервые зарегистрированной ФП, с осложнениями антиаритмической терапии и длительностью приступа более 24 часов [7].

Учитывая склонность ФП к спонтанному восстановлению ритма более чем у половины больных [1,6], основной задачей проводимой антиаритмической терапии на догоспитальном этапе следует считать не устранение приступа аритмии, а снижение частоты сокращений желудочков сердца как при пароксизмальной, так и при персистирующей формам ФП [2,12].

Выводы

1. Проводимая на догоспитальном этапе антиаритмическая терапия по лечению приступов фибрилляции предсердий малоэффективна в течение первых 12 часов наблюдения у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

2. Независимо от основного заболевания, подавляющее число случаев фибрилляции предсердий

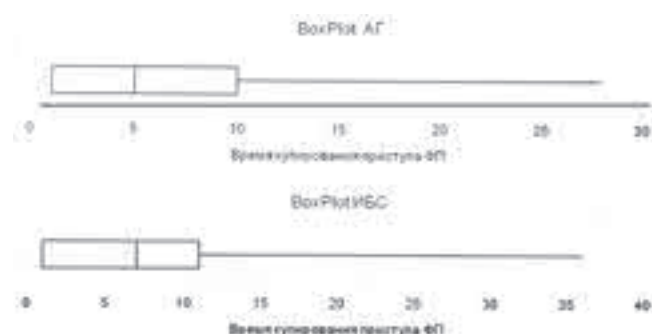


Рис. 1. Диаграммы размаха времени купирования приступа ФП у больных АГ и ИБС.

у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией купируется к концу первых суток от начала лечения.

3. Тактика оказания медицинской помощи при фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов на догоспитальном этапе у всех больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с неосложненными приступами должна

быть направлена, в первую очередь, на нормализацию частоты сокращения желудочков.

4. Несостоятельна тактика обязательной госпитализации больных с некупированным, в результате лечения на догоспитальном этапе, неосложненным приступом фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов, при первичном вызове скорой медицинской помощи.

Литература

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные клинические рекомендации ВНОК. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1. — 2005. — № 4.
2. Мазур Н.А., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Фибрилляция предсердий // Клин. фармакология. — 2003. — Т.12, № 3. — С. 32-35.
3. Недоступ А. В. Мерцательная аритмия: современные аспекты стратегии и тактики лечения // РМЖ. — 2001. — Т.9, №12. — С. 504-509.
4. Попов С.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В. Современные аспекты лечения фибрилляции предсердий // Болезни сердца и сосудов. — 2009. — №1. — С. 30-34.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А. и др. Фибрилляция предсердий: фармакологическая кардиоверсия // Consilium medicum. — 2004. — Т.5, № 5. — С. 283-288.
6. Прохорович Е.А., Талибов О.Б., Тополянский А.В. Лечение нарушений ритма и проводимости на догоспитальном этапе // Лечащий врач. — 2002. — № 3. — С. 56-60.
7. Рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в Российской Федерации/Под ред. А.Г. Мирошниченко, В.В. Руксина (2-е изд., перераб. и доп.).— СПб.: Невский Диалект — БХВ-Петербург, 2006. — С. 31-36.
8. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H. et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. Vol. 41, N 2. — P. 255-262.
9. Darbar D., Molsinger A.A., Ritchie M.D. et al. Polymorphisms modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation // Heart. Rhythm. — 2007. — Vol. 4, N 6. — P. 743-749.
10. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1852-1923.
11. Maisel W.H. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1269-1270.
12. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // Eur. Heart. J. — 2007. — Vol. 28, N 4. — P. 457-462.

Abstract

The effectiveness of urgent medical care was retrospectively compared in 662 patients with atrial fibrillation (AF) paroxysms, arterial hypertension, and coronary heart disease; in addition, pre-hospital treatment tactics was evaluated. Pre-hospital AF treatment was minimally effective in the first hour of the follow-up. The majority of the AF paroxysms (>92%) were resolved within the first 24 hours, regardless of the main pathology. The authors propose the pre-hospital treatment tactics for patients with persistent AF paroxysms lasting up to 24 hours. This tactics gives an opportunity to reduce costs and the time spent on urgent medical care visits, therefore, increasing the capacity of urgent medical care service.

Key words: Atrial fibrillation, pre-hospital urgent medical care, arterial hypertension, coronary heart disease.

Поступила 07/12-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Тел.: (3821) 23-03-78

[Долгих В.Т. (*контактное лицо) — академик Российской академии медико-технических наук, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Епифанов В.Г. — к.м.н., старший врач].

ВНЕДРЕНИЕ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ТРОМБОЛИЗИСА НА СТАНЦИИ СКОРОЙ МЕДПОМОЩИ Г. УФЫ

Зиганшин М.М.^{*}, Катунин А.Н.

Станция скорой медицинской помощи, Башкортостан, Уфа

Догоспитальный тромболизис прочно вошел в практику уфимской скорой помощи. Оглядываясь в недавнее прошлое, многие кардиологи Станции с улыбкой вспоминают свои опасения по поводу того, что в их арсенале появился тромболитик. Как только ни убеждали они руководство не браться за слишком опасную процедуру! По мнению врачей скорой помощи, процедура тромболизиса доступна только многоопытным специалистам стационаров — как известно, осложнения тромболизиса страшны своей непредсказуемостью, и бороться с ними в условиях скорой помощи очень рискованно. Но тромболитик появился...

Около месяца врачи скорой не решались сделать первую процедуру. И вот, 29 ноября 2007 года мужчине 60 лет, заболевшему остро, на рабочем месте, была введена первая в Уфе доза Метализе и, несмотря на то, что доктор от волнения забыл, что необходимо добавить и гепарин, и аспирин [1], никаких осложнений не произошло. Но и выраженного эффекта не наблюдалось. Боль возобновилась после окончания действия наркотического анальгетика. Больной отказался от ЧКВ. Девять дней пробыл в реанимации, но сегмент ST так и остался выше изолинии.

Это несколько озадачило кардиологов скорой. Возможно, проводить отбор больных надо иначе? В течение месяца врачи скорой снова скрупулезно изучали показания к ТЛТ, дискутировали, высказывались “за” и “против”, и никто не решался повторить новый метод лечения.

Наконец был проведен тромболизис повторного инфаркта миокарда у женщины, которая через 4 часа скончалась в стационаре. В тот же день применили тромболитик у мужчины 59 лет, у которого уже в приемном покое районного кардиодиспансера обнаружилась кровоточивость десен — так называемая “кровавая роса”, что врачом кардиоцентра было расценено

как осложнение. Доктора СМП упрекнули за то, что он отважился на такую опасную процедуру. Эти неудачи еще больше насторожили наших врачей, и назначение тромболитика снова прервалось почти на 1,5 месяца.

Чтобы преодолеть психологический барьер кардиологов Станции к тромболизису, потребовалось немало усилий. Были проведены консультации и занятия с опытными врачами кардиодиспансера, разъясняющие возникшие вопросы и устраняющие сомнения и опасения. Например, выяснилось, что “кровавая роса” является внешним признаком системного действия тромболитика и сама по себе не страшна. Были обговорены вопросы показаний к ТЛТ, алгоритмы выбора метода реперфузии [2]. Врачи скорой узнали, что не всегда проявляется эффект от препарата.

Большую помощь оказал взятый из интернета опыт других регионов, где тромболизис бригады скорой помощи используют уже достаточное время. Правда, с тенектеплазой “работают” немногие. Но этот опыт говорил о нужности и, главное, безопасности применения тромболитика еще до доставки в стационар. Кстати пришлось и участие наших “продвинутых” кардиологов в дискуссиях на форумах кардиосайта по темам, вызывающим особую озабоченность. Например, “Назначать ли тромболитик старикам”, “Геморрагические и др. осложнения при использовании тромболитической терапии” и некоторые методические нюансы.

Параллельно, на уровне администрации города и Горздрава, решались вопросы тактики, схемы госпитализации и финансирования на приобретение препарата Метализе.

После нескольких вновь предпринятых и успешных попыток тромболизиса у наших врачей появилась уверенность, система заработала, и был набран пока небольшой, но, как нам представляется, немаловажный материал для самоутверждения в этом направлении.

На момент подготовки статьи проведено уже 29 сеансов догоспитального тромболизиса. Догоспитальный тромболизис был проведен пациентам в возрасте от 39 до 87 лет (табл.).

Таблица

Распределение больных, получивших тромболитическую терапию на Станции скорой медпомощи г. Уфы, по полу и возрасту

Возраст (лет)	Пол	
	М	Ж
До 45	3	
45-50	4	
51-60	9	3
61-70	6	1
Старше 70	-	3
Всего	22	7

Результаты тромболизиса:

- одна пациентка 67 лет умерла через 2 часа в стационаре по причине тяжести повторного инфаркта миокарда;
- у двух мужчин 54 и 49 лет уже в стационаре появились признаки кровоточивости десен и места инъекции;

- у одного пациента 59 лет в стационаре развился кардиогенный шок, связанный с обширным инфарктом. Есть основания полагать, что без тромболизиса этот больной не выжил бы;
- один 67-летний пациент умер дома от кардиогенного шока. Это был самый тяжелый из всех больных; применение тромболитика было вызвано наличием шока и нетранспортабельностью пациента;
- первым четверым больным коронарография (КГ) не проводилась — трое отказались, одному не назначили из-за опасения геморрагических осложнений (имела место "кровоавая роса");
- 13 пациентам после догоспитальной ТЛТ установлены стенты, и все они выписаны с позитивным прогнозом;
- выраженное улучшение от тромболизиса на электрокардиограмме к моменту доставки больного в стационар было отмечено только у двух пациентов;
- время доставки всех больных в стационар от момента прибытия бригады скорой помощи к больному с учетом проведения ТЛТ и других стандартных назначений было не больше 25 минут.

Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Рекомендации ВНОК. "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". 2007; 6(8), Приложение 1, С. 439-442.
2. Руда М.Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиологический вестник, 2006, Том 01, № 2, С.3-7.

Практически только самый первый пациент (не считая умерших) не оправдал надежды на снижение сегмента ST после тромболизиса, причина чего была выяснена через несколько месяцев, когда у него снова развился приступ стенокардии и по звонку на 03 прибыла другая кардиобригада. На ЭКГ другим кардиологом снова обнаружился подъем ST, но к тому моменту больной нашел свои очень старые пленки, на которых такой же подъем имел место и ранее.

Выводы

1. При внедрении тромболитической терапии у сотрудников Станции скорой помощи имели место психологические проблемы, которые оказались вполне преодолимыми.
2. Применение на догоспитальном этапе тромболизиса препаратом Метализе показало безопасность, удобство и достаточную эффективность последнего.
3. Учитывая вышесказанное, можно констатировать, что догоспитальный тромболизис надолго вошел в практику Станции скорой медицинской помощи г. Уфы.

Поступила 18/05 – 2010

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

БЕЗОПАСНОСТЬ КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Трапезникова Б.В.^{1*}, Ильина Э.А.², Ушаков В.Ф.²

БУ ХМАО-Югры Сургутская окружная клиническая больница¹, Медицинский институт Сургутского государственного университета ХМАО-Югры², Сургут

Резюме

Обзор посвящен проблеме использования кардиоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с кардиоваскулярной патологией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Приводятся данные мета-анализов, клинических исследований, обзоров, показавших безопасность назначения кардиоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. Также затронуты проблемы общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХОБЛ и влияние на нее использования кардиоселективных β -адреноблокаторов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, астма, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, безопасность.

В клинической практике бета — адреноблокаторы (БАБ) используются уже около 40 лет. Нобелевский комитет в 1988 году отнес открытие БАБ для фармакотерапии кардиоваскулярной патологии к величайшему событию за последние 200 лет после открытия дигиталиса. БАБ являются препаратами выбора при лечении гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

За последние годы появились убедительные доказательства, что использование или добавление БАБ улучшает прогноз и у больных с сердечно-сосудистой патологией (CIBIS-2, 1999; MERIT-HF, 2001; SENIORS, 2001 и др).

Но назначение этой группы препаратов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями при сопутствующих обструктивных заболеваниях легких — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА) — традиционно ограничено из-за потенциального риска ухудшения бронхиальной проходимости.

В последние годы накопилось достаточное количество клинических исследований, показывающих не только безопасность использования БАБ у пациентов с кардиоваскулярной патологией и сопутствующей ХОБЛ, но и необходимость их назначения таким пациентам, так как накоплены данные об их прямом влиянии на снижение смертности от этого заболевания.

Данный обзор посвящен поиску доказательств возможности и целесообразности более широкого использования кардиоселективных БАБ для лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Поиск проводился в High Wire (с 1976 г. по ноябрь 2009 г.), Medline (с 1986 г. по ноябрь 2009 г.), Medscape (ноябрь 2009 г.) и других доступных электронных

базах данных с использованием следующих ключевых слов: safety cardioselective β -blockers COPD, mortality COPD, cardiovascular diseases and COPD.

В обзор включались клинические исследования, освещающие вопросы структуры смертности у пациентов с ХОБЛ, целесообразности и безопасности назначения кардиоселективных β — адреноблокаторов пациентам с кардиоваскулярной патологией и ХОБЛ.

В результате поиска найдено 148 источников. Из них рандомизированных клинических исследований — 18, мета-анализов — 4, систематизированных обзоров — 2, когортных исследований — 6, эпидемиологических исследований — 2. Из упомянутых 148 источников в данный обзор включены только 27 из них: рандомизированных клинических исследований — 16, мета-анализов — 4, систематизированных обзоров — 1, когортных исследований — 4, эпидемиологических исследований — 2.

С 2006 года ХОБЛ начали рассматривать не только как патологию исключительно респираторного тракта, но и как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями. К основному системному последствию относят сердечно-сосудистые эффекты и осложнения [19].

Зачастую тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяются экстрапульмональной патологией, а адекватные лечебные программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает.

Табакокурение, относящееся к факторам риска развития и прогрессирования ХОБЛ, также провоцирует возникновение патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Важную роль в этом играют такие изменения при ХОБЛ как системный окислительный

стресс, дисфункция эндотелия сосудов, возрастание активности прокоагулянтных факторов, повышение уровня С-реактивного белка [4]. ИБС, ГБ, суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ.

Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакторный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертензию, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указываются гипокалиемия, гипомagneзиемия, респираторный ацидоз. Многообразие условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ затрудняет в настоящий момент дать полную и точную характеристику данной клинической проблемы.

Количество эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ недостаточно. Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых— Copenhagen City Heart Study [38]. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушения ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при $FEV_1 < 60\%$. Контрольную группу составили больные ХОБЛ с показателями $FEV_1 > 60\%$.

В последние годы проблема аритмий у больных ХОБЛ при различных стадиях заболевания и периода обострения привлекает все большее внимание. Так, в исследовании R.E.Kleiger et al. аритмия встречалась в 84 % случаев, суправентрикулярная тахикардия— в 52 %; преобладали желудочковые формы нарушения (74 %) [23]. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей FEV_1 является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов.

Ряд крупных исследований продемонстрировал, что ведущей причиной смертности больных с ХОБЛ являются как раз сердечно-сосудистые заболевания, а не дыхательная недостаточность [32,13,20].

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению структуры сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ, является Kaiser Permanente Medical Care Program. Исследование многоцентровое ретроспективное когортное. Анализу подверглась когорта из 45 966 человек, результаты опубликованы в 2005 году. Основной кардиоваску-

лярной патологией у пациентов с ХОБЛ были: нарушения ритма, ИБС, инфаркт миокарда, ХСН, инсульт, ТЭЛА. Получена прямая зависимость между наличием у пациента ХОБЛ и смертностью: относительный риск (RR)—1,68; 95%-й доверительный интервал — от 1,5 до 1,88 [31].

В другом исследовании показана ассоциация между снижением показателя $ОФВ_1$ и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании D. J. Hole et al., наблюдавших за когортой больных (более 15 тыс. человек) в течение 15 лет, показатели $ОФВ_1$ ниже 73–75% были ассоциированы с повышением риска от ИБС на 26% у мужчин и на 24%— у женщин, причем низкий показатель $ОФВ_1$ влиял на сердечно-сосудистую летальность независимо от статуса курения [21].

В другом крупном исследовании— Lung Health Study, в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения в течение 5 лет, доля сердечно-сосудистых событий в общей структуре летальности составила 25% (до 30% — в другом исследовании [25]), среди причин первой госпитализации— 42%, второй госпитализации— 48% [6]. При снижении $ОФВ_1$ на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий— на 20% (с учетом поправок на пол, возраст, курение и терапию). Все приведенные данные достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Больные, страдающие ХОБЛ, относятся и к группе высокого риска внезапной смерти. L.Fuso et al. исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ, поступивших в университетскую клинику [18]. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14 %; логистический регрессионный анализ установил 4 независимых фактора риска летального исхода: возраст, значение альвеоляр-arterиального градиента > 41 мм рт. ст., желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

Одной из причин, приводящей к развитию внезапной смерти, является нарушение ритма, инфаркт миокарда. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп [4].

В настоящее время ХОБЛ находится на пятом месте среди всех причин смерти (2,2–6,8%). Как причина смертельного исхода уже на сегодняшний день ХОБЛ составляет до 85% среди всех заболеваний органов дыхания [2] и, по прогнозу ВОЗ, смертность от ХОБЛ будет только расти.

Тем не менее, использование даже кардиоселективных БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при сопутствующих обструктивных заболеваниях легких продолжает быть ограниченным среди практикующих врачей из-за боязни ухудшить бронхиальную проходимость.

Исследования, показавшие увеличение риска развития бронхоспазма при использовании БАБ и ставшие позднее причиной закрепившегося мнения о вреде БАБ при сопутствующей бронхообструктивной патологии легких, имеют ряд важных особенностей. Во-первых, это одни из наиболее ранних исследований (70-80 годы) и, во-вторых, БАБ, изучавшиеся в них, относятся к неселективным. Чаще всех других препаратов в этих исследованиях изучался пропранолол [27, 5, 9, 22, 16].

Проведенные позже исследования показали, что использование кардиоселективных БАБ, обладающих высоким сродством к β_1 — рецепторам, не вызывают подобных побочных реакций. Рассмотрим наиболее крупные и известные из этих исследований.

Один из первых крупных мета-анализов [28], посвященный вопросу безопасности применения некоторых кардиоселективных БАБ (S.R. Salpeter et al.), проведен в 2002 году. Его выводы, основанные на данных 29 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований (381 человек), показал, что у больных ХОБЛ (19 исследований, включивших 240 пациентов) одна доза любого из кардиоселективных БАБ (атенолол, метопролол, бисопролол, проктолол, целипролол, ацебуталол или ксамтерол) приводила к снижению ОФВ на 7,46 % по сравнению с плацебо и не вызывала развитие клиники дыхательной недостаточности. После ингаляции β -агониста ОФВ1 увеличивалась на 4,63 %. При длительном приеме БАБ (10 исследований, включивших 141 пациента) сроком от 3 дней до 4 недель не выявлено влияния на ОФВ1 и увеличения кратности использования бронходилататоров по сравнению с плацебо. Кроме того, длительное использование кардиоселективных БАБ привело к увеличению ОФВ на 8,74 % после ингаляции β -агониста. При более подробном анализе по подгруппам отмечено, что именно препараты без внутренней симпатомиметической активности (атенолол, метопролол, бисопролол, проктолол) приводили дополнительно к повышению чувствительности к ингаляционным β -агонистам в среднем на 12,6 % по сравнению с препаратами с внутренней симпатомиметической активностью. Анализируя результаты проведенного мета-анализа, авторы пришли к заключению, что первая доза кардиоселективного БАБ кратковременно и незначительно снижает ОФВ1 (на 7,46 %), но дальнейший прием препаратов уже не оказывает влияния на реактивность дыхательных путей (сравнимо с плацебо) и, к тому же, увеличивает чувствительность к ингаляционным β -агонистам.

Дополнительно анализируя свое и другие исследования, авторы заключают, что пациентам с ХОБЛ и БА необходимо обязательное использование в лечении кардиоселективных БАБ, особенно в той группе, в которой в качестве сопутствующей патологии фигурируют ИБС и/или гипертоническая болезнь, так как использование кардиоселективных БАБ у таких пациентов достоверно снижает общую смертность.

Второй мета-анализ, выполненный этими же авторами спустя год на базе Стэнфордского университета, включал анализ 19 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований (267 больных) и был посвящен безопасности применения кардиоселективных БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ИБС, ХСН, гипертоническая болезнь) и сопутствующей ХОБЛ. Результаты повторного мета — анализа подтвердили, что применение кардиоселективных БАБ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ не приводило к достоверному влиянию на ОФВ, не провоцировало обострение ХОБЛ и не требовало увеличения кратности использования ингаляционных β -агонистов [29].

Более поздний мета-анализ, проведенный S.R. Salpeter et al., опубликован в 2005 году. Последний представляет собой подробное изучение результатов 11 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований, посвященных влиянию на легочную проходимость однократной дозы кардиоселективных БАБ, и 9 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований, освещающих результаты более длительного назначения кардиоселективных БАБ (от 2 дней до 12 недель) пациентам с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующей ХОБЛ. Результаты мета — анализа 2005 года показали, что влияние кардиоселективных БАБ (назначаемых как однократно, так и более длительно) у пациентов с кардиоваскулярной патологией и сопутствующей ХОБЛ не приводило к достоверному влиянию на ОФВ, не провоцировало обострение ХОБЛ и было сопоставимо с плацебо. Их использование также не требовало увеличения кратности и дозы ингаляционных β -агонистов и дополнительно улучшало прогноз по ХСН, ИБС и ГБ. На основании данных этого и предыдущих мета-анализов (2002 и 2003 гг.), S.R. Salpeter рекомендует не бояться и шире использовать кардиоселективные БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующей ХОБЛ [30]. Однако следует подчеркнуть, что во всех трех мета-анализах речь шла о больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции. Препараты использовались при лечении ИБС, артериальной гипертонии (без нарушений ритма).

Рандомизированное клиническое исследование, закончившееся в Великобритании в 2005 году [22] также показало, что использование кардиоселектив-

ных БАБ не только безопасно в отношении влияния на легочную реактивность, но и снижает смертность от ХОБЛ. На основе этого РКИ позже были сформулированы Рекомендации по назначению БАБ пациентам с кардиоваскулярной патологией, сочетанной с хронической обструктивной ХОБЛ и астмой.

По результатам слепого рандомизированного исследования R. Fogari et al. [16], изучавших эффекты 1-недельной терапии пропранололом, атенололом, окспренололом и целипрололом в средних терапевтических дозах, отмечено, что только на фоне лечения некардиоселективным БАБ — пропранололом ОФВ снижался на 16,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо. Примерно подобные результаты по пропранололу и его влиянию на ОФВ были получены и в другом слепом рандомизированном исследовании, выполненном D.S. Lawrens, изучавшим влияние пропранолола, атенолола и метопролола на легочную реактивность. Только пропранолол достоверно снижал ОФВ [24].

Одна из современных работ, посвященная влиянию неселективных и кардиоселективных БАБ на легочную функцию у пациентов с ХОБЛ, выполнена J. Hanneke et al. в 2004 году. Исследование рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое. Под наблюдением находились 15 человек с ХОБЛ средней степени тяжести, получавшие в течение 4 дней один из следующих препаратов: пропранолол 80 мг/сут, целипролол 200 мг/сут или метопролол 100 мг/сут. ОФВ статистически достоверно ($p < 0,01$) снижалось у пациентов, принимавших пропранолол ($2,08 \pm 0,31$ л) в сравнении с плацебо ($2,24 \pm 0,37$ л). У пациентов, принимавших целипролол, ОФВ даже статистически достоверно повысилось ($p < 0,01$) в сравнении с плацебо ($2,32 \pm 0,29$). Авторы сделали вывод, что БАБ у пациентов с ХОБЛ могут использоваться, но подход к выбору препарата должен быть дифференцированным, так как даже кардиоселективные БАБ неравнозначно влияют на легочную функцию [26].

Таким образом, еще раз оговоримся, что ряд исследований, выявивших снижение ОФВ1 на фоне терапии БАБ, относились к случаям применения неселективных БАБ и их результаты не могут быть экстраполированы на кардиоселективные БАБ.

Два рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования, изучавших влияние на легочную функцию двух кардиоселективных БАБ — атенолола и бисопролола — показали, что назначение в первом исследовании атенолола однократно в дозе 100 мг не снижало ОФВ [14], а во втором снижало, но эффект был статистически незначим [12]. Влияние на легочную функцию бисопролола в дозе от 10 до 20 мг в обоих исследованиях было одинаково и полностью сравнимо с плацебо.

Исследование, оценивающее влияние различных доз метопролола на легочную функцию и одно из пер-

вых показавшее потерю кардиоселективности у β_1 -адреноблокаторов при повышении дозы выше терапевтической выполнил Н. Formgren (1976 г.). Он изучал влияние метопролола в дозе 100 мг/сут в течение 17 дней у пациентов с БА на бронхиальную проходимость. В дозе 100 мг/сут метопролол не влиял на легочную функцию, а при увеличении дозы до 200 мг/сут достоверно снижалось ОФВ, что и было связано автором с потерей кардиоселективности БАБ [17]. Подобные выводы делают и авторы другой работы (2008 г.), изучившие результаты 16 клинических исследований, посвященных безопасности кардиоселективных БАБ (метопролол, атенолол) и их прогностически благоприятному влиянию в плане снижения кардиальной смертности у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [11]. Оба исследования показали, что кардиоселективные БАБ в средних терапевтических дозах достоверно не влияют на легочную функцию у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Риск снижения ОФВ1 при назначении кардиоселективных БАБ повышается только при увеличении дозы препарата больше средней терапевтической.

Но нельзя не упомянуть о длительном исследовании, проведенном в России и заключавшемся в клиническом наблюдении за пациентами с сочетанной патологией сердечной и легочной систем, лечившихся атенололом по поводу ИБС [3]. У всех пациентов перед началом исследования были диагностированы минимальные проявления обструктивных нарушений легочной вентиляции (на основании критериев Европейского респираторного общества). При анализе данных 15-летнего наблюдения за 1552 больными, получавшими атенолол, констатированы существенные изменения паттерна дыхания: расстройство вентиляционной функции по обструктивному типу, а у ряда пациентов — формирование смешанных вентиляционных нарушений. Тем не менее, авторы не рекомендуют отказываться от использования БАБ у пациентов с сочетанной патологией сердечной (в частности, ИБС) и легочной систем (ХОБЛ). Оптимизацию терапии таких пациентов видят в ранней диагностике как ИБС, так и хронических обструктивных болезней легких и адекватной сочетанной терапии бронхорасширяющими препаратами и БАБ.

Из исследований последних лет (2008 год) интерес представляет многоцентровое исследование, включавшее 3 371 пациента (из них с ХОБЛ — 1265 человек), перенесших кардиохирургическое вмешательство и получавших в послеоперационном периоде один из кардиоселективных БАБ (всего получали 462 пациента: метопролол от минимальных терапевтических доз до 400 мг или бисопролол от 2,5 до 5 мг или атенолол от 25 до 100 мг). У пациентов с ХОБЛ оценивали 30-дневную летальность после перенесенного кардиохирургического вмешательства

на фоне приема разных доз кардиоселективных БАБ (от минимальных до максимальных терапевтических). Отмечено достоверное снижение смертности среди пациентов с ХОБЛ, получавших в послеоперационном периоде один из кардиоселективных БАБ, с 8% до 4% ($p=0,001$), которое прямо коррелировало с увеличением дозы препарата (для всех препаратов примерно одинаковое влияние). Переносимость была хорошая, признаков ухудшения легочной проходимости не зафиксировано, что позволило авторам рекомендовать шире использовать любой из изучавшихся кардиоселективных БАБ у пациентов с ХОБЛ, перенесших кардиохирургическое вмешательство [33].

Европейское общество кардиологов в 2004 году опубликовало Экспертное соглашение по использованию БАБ. К абсолютным противопоказаниям назначения БАБ отнесены: бронхиальная астма при явлениях некупируемой бронхообструкции (исключение составляют пациенты, которым БАБ абсолютно показаны по тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии), симптоматическая гипотензия и брадикардия, тяжелая ХСН. К слову, с 2009 года тяжелая ХСН не является абсолютным противопоказанием к назначению БАБ, так как появились ряд РКИ, доказавших, что назначение БАБ у таких пациентов улучшает выживаемость и качество жизни. ХОБЛ и сахарный диабет без поражения периферических сосудов не являются противопоказанием к назначению БАБ [7, 15].

Литература

1. Авдеева Е.В., Ковальская Е.А., Вострикова О.Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях //Клиническая медицина. — 2000. — № 3. — с. 25-28.
2. Долинская М.Г. Клинико-патогенетическая характеристика и лечение больных хроническим обструктивным бронхитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Луганск, 1999.
3. Козлова Л.И., Бузунов Р.В., Чучалин А.Г. Пятнадцатилетний анализ особенностей ХОБЛ у больных ИБС //Терапевтический архив. — 2001. — № 3. — с. 33-37.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания //Пульмонология. — 2008. — N. 2. — с. 5-14.
5. Ablad B., Carlsson E., Dahlof C. Some aspects of the pharmacology of beta-adrenoreceptor blockers //Drugs. — 1976. — V.11(1). — pp. 100-111.
6. Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L. et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2002. — V.166. — pp. 333-339.
7. Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D. B. //Ann. Pharmacotherapy. — 2004. — V. 38. — pp. 142-145.
8. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study //Eur. Respir. J. — 2003. — V.21(6). — pp. 1012-1016.
9. Beumer H. M. Adverse effects of beta-adrenergic receptor blocker blocking drugs on respiratory function //Drugs. — 1974. — V.7 — pp. 130-138.
10. British guideline on the management of asthma //Thorax. — 2003. — V.58(1). — pp. 1-94.
11. Cazzola M., Matera M.G. Beta- blockers are safe in patients with chronic obstructive pulmonary disease, but only with caution //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2008; V.178. — pp. 661-662.
12. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics //J. Cardiovasc. Pharmacology. — 1986. — V.8. — pp. 74-77.
13. Donald B.H. Cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease //Proceedings Am. Thoracic Society. — 2005. — V.2. — pp. 44-49.
14. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in non-asthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris //Eur. J. Clin. Pharmacology. — 1986. — V.31. — pp. 143-147.
15. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta- blockers of the European Society of Cardiology //Eur. Heart. J. — 2004. — V.25. — pp. 1341-1362.
16. Fogari R., Zoppi A., Tettamati F. et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease //Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — V.4. — pp. 1145-1150.
17. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics //Br. J. Clin. Pharmacology. — 1976. — V.3. — pp. 1007-1014.
18. Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients for acutely exacerbated COPD //Am. J. Med. — 1995. — V. 98(3). — pp. 272-277.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. Last update 2006. www.goldcopd.org.
20. Hansell A. L., Walk J. A., Soriano J. B. What do COPD patients die from? A multiple cause coding analysis //Eur. Respir. J. — 2003. — V.22(5). — pp. 809-814.

21. Hole D. J., Watt G. C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study //BMJ.— 1996. — V.313. — pp. 711–775.
22. Houtman A., Andonis G. Beta- blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint //Prim. Care Respir. J. — 2005. — V.14(5). — pp. 236–241.
23. Kleiger R.E., Senior R.M. Long term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with COPD //Chest. — 1974. — V. 65. — pp. 483.
24. Lawrence D.S., Sahay J.N., Chatterjee S.S. et al. β -blockers in asthma //Drugs. — 1983. — V.25 — pp. 232–236.
25. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee //Thorax. — 2007. — V.62. — pp. 411–415.
26. Menneke J., Johan Z., Dirkje S. et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD. A concern for nonselective beta- blockers //CHEST. — 2005. — V.127. — pp. 818–824.
27. Prichard B.N., Gillam P.M. Treatment of hypertension with propranolol //Br. Med. J. — 1969. — V.1(5635). — pp. 7–16.
28. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective β -blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis //Ann. Inter. Med. — 2002. — V.137 — pp. 715–725.
29. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective β -blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis //Respir. Med. — 2003. — V.97(10). — pp. 1094–1101.
30. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease //Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — V.19(14). — CD003566.
31. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C. et al. COPD and incident cardiovascular diseases hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program //CHEST. — 2005. — V. 128(4). — pp. 2068–2075.
32. Stephen I.R. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases //Proceedings Am. Thoracic Society. — 2005. — V.2 — pp. 94–100.
33. Yvette R.B.M. van Gestel, Sanne E. Hoeks, Don de Sin et al. Impact of cardioselective beta- blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis //Am. J. Respir. Crit. Care. Med.— 2008. — V.178. — pp. 698–700.

Abstract

The review is focused on the use of cardio-selective beta-adrenoblockers (BAB) in patients with cardiovascular disease combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The data of meta-analyses, clinical trials and reviews are presented, which demonstrate cardio-selective BAB safety in COPD patients. In addition, all-cause and cardiovascular mortality in COPD patients, as well as cardio-selective BAB effects on these mortality parameters, are discussed.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cardiovascular morbidity and mortality, cardio-selective beta-adrenoblockers, safety, FEV1.

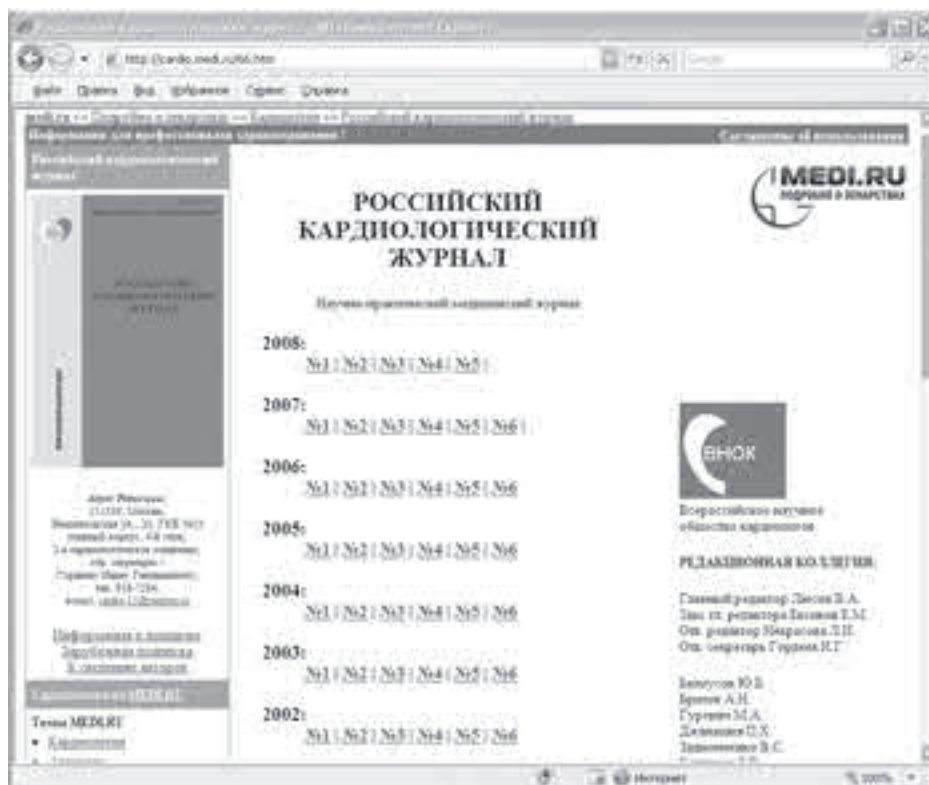
Поступила 12/01-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: slavulya80@mail.ru

[Трапезникова Б.В. (*контактное лицо) — врач-клинический фармаколог, Ильина Э.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Ушаков В.Ф. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии].

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



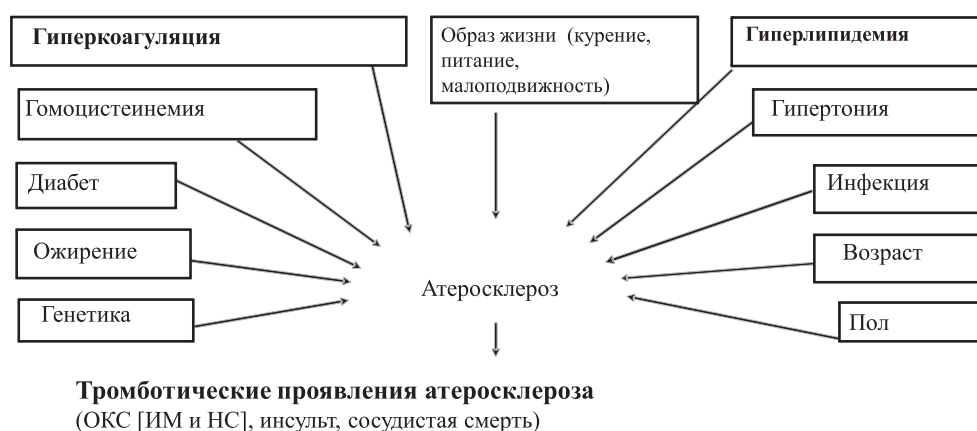
АСПИРИН КАК “ЗОЛОТОЙ” СТАНДАРТ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Недогода С.В.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Тромбообразование играет важную роль в патогенезе таких заболеваний как ИБС, ишемический инсульт, диабетическая ангиопатия и целого ряда других (рис. 1). При этих состояниях происходит нарушение реологических свойств крови, в основе которых лежит изменение агрегации тромбоцитов и эритроцитов. В настоящее время считается, что активация тромбоцитов является ключевым моментом, определяющим выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды). В этой связи антиагрегационная терапия является патогенетически обоснованной и важной составляющей в лечении большого числа широко распространенных заболеваний (различные формы ИБС, атеросклероз, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет) и профилактики повторных осложнений (рис. 2).

Однако несмотря на то, что сегодня имеются четкие рекомендации по использованию антитромбоцитарных препаратов, частота их назначения все равно остается ниже желаемой. Так, в двух последних крупных исследованиях по интенсивной терапии сахарного диабета второго типа — ADVANCE и ACCORD — частота назначения аспирина составляла, соответственно, 56% и 76%. Очень показательны данные по ADVANCE: на момент рандомизации аспирин и другие дезагреганты получали 44% и 4% пациентов, а к концу исследования, соответственно, 56% и 6%. Из этого можно сделать несколько выводов. Во-первых, несмотря на то, что после исследования STENO-2, доказавшего необходимость назначения аспирина всем пациентам с сахарным диабетом, эта рекомендация не выполняется. Во-вторых, наиболее часто назначаемым дезагрегантом остается аце-



American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 1997 Statistical Supplement; Wolf. Stroke 1990;21(suppl 2):II-4-II-6; Laurila et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2910-2913; Grau et al. Stroke 1997;28:1724-1729; Graham et al. JAMA 1997;277:1775-1781; Brigden. Postgrad Med 1997;101(5):249-262.

Рис. 1. Факторы риска атеротромбоза.

	ИМ	Инсульта
Коронарные артерии		
Инфаркт миокарда	в 5 - 7 раз (включая смерть)	в 3 - 4 раза (включая ПНМК)
Церебральные артерии		
Ишемический инсульт	в 2 - 3 раза (включая стенокардию и внезапную смерть)	в 9 раз
Периферические артерии		
Перебегающая хромота	в 4 раза (включая фатальным ИМ и др. смерть от ИБС)	в 2 - 3 раза (включая ПНМК)

Adult Treatment Panel II National Cholesterol Education Program Circulation 1994; 89:1333-1435
Kannel WB. J. Cardiovascular Risk 1994; 1:333-339; Willetdink et al., Arch Neurol 1992;49:857-863
Criquei et al., N. Engl. J. Med. 1992; 326:381-386

Рис. 2. Первый эпизод тромбоза повышает риск повторных эпизодов.

Возраст, лет	Женщины		Мужчины	
	10-летний сосуд. риск(%)	Рекомендации по аспирину	10-летний сосуд. риск(%)	Рекомендации по аспирину
40–49				
•Средний риск	1	Нет	4	Нет
•2х средний риск	3	Нет	7	Нет
•5х средний риск	7	Нет	18	Нет
50–59				
•Средний риск	3	Нет	8	Нет
•2х средний риск	6	Нет	15	Нет
•5х средний риск	15	Нет	34	Да
60–69				
•Средний риск	8	Нет	14	Нет
•2х средний риск	15	Нет	26	Да
•5х средний риск	34	Да	53	Да
70–79				
•Средний риск	16	Нет	20	Да
•2х средний риск	30	Да	35	Да
•5х средний риск	60	Да	66	Да

Algra A and Greving JP. *Lancet* 2009; 373: 1821-1822.

Рис. 3. Сосудистый риск и рекомендации по назначению аспирина у мужчин и женщин различного возраста.

тилсалициловая кислота, которая в схеме лечения присутствует в 11 раз чаще, чем другие дезагреганты. В-третьих, при интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом врачи в 6 раз чаще для этого используют ацетилсалициловую кислоту, а не другие дезагреганты. Больные сахарным диабетом всегда являются группой высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Проявления атеротромбоза являются непосредственной причиной смерти у 80 % больных с сахарным диабетом, из них три четверти случаев связаны с ИБС [3]. Американская диабетологическая ассоциация [5] рекомендует назначение антиагрегантов и, в первую очередь, АСК всем больным диабетом с уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ИБС, ишемическая болезнь мозга или АПАНК). Применение АСК с целью первичной профилактики абсолютно показано больным старше 40 лет при наличии сопутствующих факторов риска (отягощенный семейный анамнез, гипертония, курение, гиперлипидемия или альбуминурия). Возможно назначение АСК и пациентам в возрасте от 30 до 40 лет, имеющих дополнительные факторы риска. Ни в одном из исследований прием антиагрегантов не увеличивал частоту кровоизлияний в стек-

ловидное тело и сетчатку.

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты хорошо изучен. Она ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелия сосудов, принимающую участие в метаболизме арахидоновой кислоты при образовании тромбоксана А₂ (агрегант тромбоцитов и вазоконстриктор) и простациклина (деагрегант и вазодилатор). АСК, ингибируя циклооксигеназу-1, ингибирует агрегацию тромбоцитов и образование тромба в сосудах через блокаду синтеза тромбоксана А₂ (ТХА₂) в тромбоцитах из арахидоновой кислоты. Наряду с этим механизмом АСК обладает еще и другими уникальными свойствами, выгодно отличающими ее от других дезагрегантов: способностью оказывать ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина и блокировать лизин в молекулах фибриногена, а также активировать фибринолиз за счет высвобождения активаторов плазминогена и “разрыхления” волокон фибрина.

Доказательная база применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в настоящее время является одной из наиболее обширных и мощных [2]. В настоящее время считается, что большинству больных с ИБС АСК

Исследование	Патология	n	Доза АСК (мг/день)	% “устойчивости”
Hurlen et al ¹	ОИМ	143	75–160	1.4–9.8
Gum et al ²	ИБС	326	325	5.2
Fateh-Moghadam et al ³	СД	172	100	34
Buchanan et al ⁴	САВГ	289	325	55
Wang et al ⁵	ИБС	422	81–325	23
Grundmann et al ⁶	Инсульт	53	100	34
Grottemeyer et al ⁷	Инсульт	180	1,500	33

AMI, acute myocardial infarction; ASA, acetylsalicylic acid; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease.
1. Hurlen M, et al. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:233–7. 2. Gum PA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–5.
3. Fateh-Moghadam S, et al. *Acta Diabetol* 2005;42:99–103. 4. Buchanan MR, et al. *Can J Cardiol* 2000;16:1385–90.
5. Wang JC, et al. *Am J Cardiol* 2003;92:1492–4. 6. Grundmann K, et al. *J Neurol* 2003;250:63–6.
7. Grottemeyer KH, et al. *Thromb Res* 1993;71:397–403.

Рис. 4. Клинические исследования, в которых имела место вариабельность ответа на АСК.

Исследование	Патология	n	Доза клопидогреля нагрузочная /поддерживающая (мг/день)	% “устойчивости”
Lau et al ¹	ИБС	32	300/75	22 non-responders 32 low responders
Gurbel et al ²	ИБС	96	300/75	31 на 5 день 15 на 30 день
Gurbel et al ³	ИБС	63	300/75	37 первые сутки 24 на 5 день
Muller et al ⁴	ИБС	105	600/75	5–11 non-responders 9–26 semi-responders
Dziewierz et al ⁵	ИБС	31	300/NA	22.6
Mobley et al ⁶	ИБС	50	300/75	30
Jaremo et al ⁷	Стаб.ст-я	18	300/75	28

CAD, coronary artery disease; NA, not applicable.

1. Lau WC, et al. Circulation 2004;109:166–71. 2. Gurbel PA, et al. Am J Cardiol 2003;91:1123–5. 4. Muller I, et al. Thromb Haemost 2003;89:783–7. 5. Dziewierz A, et al. Kardiol Pol 2005;62:108–17. 6. Mobley JE, et al. Am J Cardiol 2004;93:456–8. 7. Jaremo P, et al. J Intern Med 2002;252:233–8.

Рис. 5. Вариабельность на клопидогреле.

следует принимать пожизненно. По данным мета-анализа свыше 50 исследований, у 100 тысяч пациентов применение аспирина с целью вторичной профилактики привело к снижению сердечно-сосудистой смертности примерно на 15 % и частоты несмертельных сосудистых осложнений на 30 % [4]. Исследования VA, RISC, ISIS–2 доказали способность АСК снижать риск развития ОИМ и острой коронарной смерти на 41–70%. Сегодня доказано, что АСК в дозах 75–325 мг/сутки значительно снижает частоту случаев развития ИМ и внезапной смерти у больных с ОКС. Американская Ассоциация Сердца и Американская Ассоциация по Инсультам в обновлении “Рекомендаций по профилактике инсультов у пациентов, перенесших преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт” 2008 года декларируют, что монотерапия аспирином (50–325 мг/день) или аспирин в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения или монотерапия клопидогрелем являются допустимыми вариантами в качестве стартовой антитромбоцитарной терапии (Класс I, Уровень доказанности А).

Применение АСК вызывало снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом – Physicians’ Health Study и серьезных сердечно-сосудистых осложнений – мета-анализ Anti-thrombotic Trialists’ Collaboration, микрососудистых осложнений – DAMAD Study Group. Последний мета-анализ наглядно показал значимость АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3).

Однако в последнее время все более широко стали обсуждаться две проблемы, касающиеся применения

АСК. Во-первых, это резистентность к терапии АСК – аспиринорезистентность (АР). Общепринятого определения этого состояния сегодня нет. Под ним чаще всего понимают неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А₂ и/или удлинять время кровотечения. Не исключено, что термин “вариабельность ответа на аспирин” более точно отражает суть проблемы. Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45% (рис.4), что само по себе противоречит положительным клиническим результатам применения АСК и сильно зависит от используемых методов диагностики АР: ЦОГ–2 во вновь образующихся тромбоцитах, гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки ЖКТ, повышенный синтез тромбоксана А₂, гиперлипидемии, курение и генетические особенности, обусловленные полиморфизмом гена циклооксигеназы. АР часто расценивают как один из важнейших недостатков АСК, но при этом игнорируется факт наличия вариабельности ответа на клопидогрель (рис. 5).

При этом необходимо подчеркнуть, что наиболее частая причина АР – низкая комплаентность к приему АСК. Так было показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них регулярно АСК не принимали. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, принимали ее [3]. Среди возможных причин развития АР указывают на фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами, наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксана А₂ (эндотелий, моноцитарная/макрофагальная циклооксигеназа–2 – ЦОГ–2), экспрессию.

Второй важной клинической проблемой применения АСК является повышение риска кровотечений (рис.6), особенно у пожилых пациентов, развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. В последнее время на фоне приема АСК наблюдаются скрытые и явные кровотечения, перфо-

Исход	Аспирин, соб-я (n)/пациенты (n)	Плацебо/соб-я, (n)/пациенты(n)	ОР
Кровотечения жен.	183/25 648	118/25 694	1.68
Кровотечения муж.	186/22 922	102/21 227	1.72

Berger JS et al. JAMA 2006; 295:306–313

Рис. 6. Аспирин в первичной профилактике ССЗ.

рации, стриктуры тонкого и толстого кишечника, обострения хронических энтероколитов. И, хотя их частота дистальнее двенадцатиперстной кишки намного меньше, чем в желудке и начальном отделе двенадцатиперстной кишки, они создают определенные клинические сложности.

Наиболее часто в условиях реальной клинической практики решением вышеназванных проблем становится перевод пациента с АСК на другие дезагреганты, однако при этом часто в жертву приносятся превосходство АСК по доказанности эффекта. Согласно рекомендациям Консенсуса по использованию антитромбоцитарных препаратов (АТС, 2002), польза терапии АСК значительно превышает риск желудочно-кишечных кровотечений, что дает основание для применения АСК в ходе первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Наряду с этим долгое время альтернативным подходом было использование так называемых “улучшенных форм” АСК, прежде всего — кишечнорастворимые, а также с контролируемым высвобождением, локальные (накожные), буферные с антацидами и др.

Преимущество таких “улучшенных” форм, как минимум, заключается в их лучшей переносимости, что, в свою очередь, ведет к уменьшению случаев отказа от приема препарата и повышению приверженности к длительному лечению [6, 7].

Доказательства эффективности и безопасности АСК как антитромбоцитарного препарата в крупных рандомизированных, контролируемых исследованиях, были получены, в основном, при использовании обычной лекарственной формы. Однако только для покрытых кишечнорастворимых форм АСК, по срав-

нению со всеми другими “улучшенными” формами, также имеется достаточное количество сведений, доказывающих не только безопасность, но и эффективность этой “улучшенной” формы [6].

При использовании эндоскопических исследований для сравнении безопасности различных форм АСК, включая обычную, с точки зрения влияния на желудочно-кишечный тракт, достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта определяется при применении именно кишечнорастворимых форм АСК — Аспирин Кардио® (Байер Шеринг Фарма, Германия) [7].

За долгое время существования фармакологии было предложено только два лекарства, которые являются одновременно высокоэффективными и дешевыми — аспирин и нитроглицерин, причем к этому необходимо добавить, что они сохранили свое важное клиническое значение на протяжении многих десятилетий и по праву входят в современные стандарты и протоколы лечения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно международным рекомендациям и рекомендациям Всероссийского общества кардиологов [1], назначение аспирина при отсутствии противопоказаний целесообразно всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. К категории риска относят пациентов с острыми коронарными синдромами, стабильной стенокардией, атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Назначение аспирина снижает частоту ИМ и инсультов (как повторных, так и первичных), риска тромбоэмболических осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М.: 2004; 28.
2. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
3. Deedwania P.C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1: 68–71.
4. Harrington R.E. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy // *Chest*. 2004; 126: 3: Suppl.: 513S–548S.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2006. American Diabetes Association // *Diabetes Care*, Volume 29, Supplement 1, January 2006.
6. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как лекарственное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительнее с позиций доказательной медицины? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 2: 61–68.
7. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (7): 1–6.

Поступила 18/05 – 2010

ПОЗДРАВЛЯЕМ И ЧЕСТВУЕМ РАЗУМОВУ ЕКАТЕРИНУ ТИТОВНУ



11 марта 2010 года отметила свой юбилей блестящий педагог, врач, наставник будущих врачей Разумова Екатерина Титовна, которая всю свою врачебную, научную и педагогическую деятельность посвятила благородному делу — формированию и укреплению здоровья людей.

Екатерина Титовна в 1963 году окончила лечебный факультет Пермского государственного медицинского института. После окончания института в течение трех лет работала главным врачом Центральной районной больницы поселка Октябрьский Пермской области.

Ее дальнейшая трудовая и научная деятельность с 1966 года была связана с Москвой. В 1968 году Е.Т. Разумова закончила клиническую ординатуру на кафедре госпитальной терапии №1 (зав. кафедрой — академик П.Е. Лукомский) II МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. А в 1972 году, по окончании очной аспирантуры в Институте нормальной и патологической физиологии АМН, успешно защитив кандидатскую диссертацию на тему: «Общий обменоспособный натрий и калий у больных с застойной сердечной недостаточностью», Е.Т. Разумова вернулась на кафедру госпитальной терапии №1 в качестве ассистента кафедры.

Научные исследования, проводимые в этот период, были посвящены изучению диуретических препаратов у больных с застойной сердечной недо-

статочностью, в результате которых были изучены практически все, известные на тот момент, диуретики.

С 1986 года и по настоящее время Е.Т. Разумова работает доцентом кафедры. Научные интересы Е.Т. Разумовой настолько разнообразны, что охватывают практически все разделы терапии: заболевания сердца, аорты, легких, соединительной ткани, почек, крови... Результаты этих изысканий легли в основу большого количества публикаций (научных статей, методических рекомендаций, атласов), которые отличаются актуальностью и глубиной анализа.

Сохраняя традиции кафедры, заложенные ее основателем-профессором В.Е.Предтеченским и продолженные профессорами М.П.Кончаловским, В.Ф. Зелениным, академиком П.Е. Лукомским, профессором В.А. Люсовым, доцент Е.Т. Разумова собственным примером показывает, насколько важно донести студентам, практикующим врачам не только результаты научных исследований, но и свой огромный клинический опыт.

Обучая студентов, Екатерина Титовна наряду с профессиональными знаниями создает на своих занятиях неповторимую ауру добра и тепла (в чем особенно нуждаются студенты-иностранцы вдали от родины и близких), за что не только уважаема, но и любима как потенциальными, так и бывшими выпускниками, признание и благодарность которых не кончается даже с годами.

Доцента Е.Т. Разумову хорошо знают и уважают не только на кафедре госпитальной терапии №1 и в ГКБ №15, на базе которой расположена кафедра, но и во многих других лечебных учреждениях города Москвы.

Высокая ответственность, профессионализм, отзывчивость, скромность, богатство души, умение отстаивать свои интересы отличают Е.Т. Разумову.

Поздравляем с юбилеем, дорогая и глубокоуважаемая Екатерина Титовна! Успехов в работе, здоровья, радости жизни, семейного счастья и благополучия!!!

*Сотрудники кафедры — коллеги и ученики.
Редакция и редколлегия РКЖ присоединяются
к поздравлениям*

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

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении рукописей (статей) для печати Редакция “Российского кардиологического журнала” просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия Автора (ов); полное название учреждения; город. **Обязательно указываются:** место работы всех авторов, их должности и контактная информация всех авторов.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с) возможен только для обзоров и лекций.

3. Текст печатается на одной стороне листа формата A4 (Word, 12 pt) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми Авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество Автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи по электронной почте: cardio-15@yandex.ru или на CD или дискете 3,5.

4. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).

5. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена Автором (ами): цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).

6. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.

7. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.

8. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 — 12 источников, обзор — не более

40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

9. В библиографическом описании приводятся фамилии только трех авторов, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна Автору (ам) за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.

11. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры Автору (ам) не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Редакция имеет право направить статью экспертам в области, обсуждаемой в статье темы, для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены Автору для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора на запрос редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.

13. Редакция оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

14. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором (ами).

15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

16. Автор (ы), направляя статью в редакцию, поручает редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

17. Автор (ы), направляя статью в редакцию, соглашается с тем, что к редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование статьи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора (ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор (ы) передает редакции и издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

18. Редакция и издательство вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

19. Автор (ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к редакции, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

20. За Автором (ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

21. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) редакции и издательству с момента принятия в печать.

22. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

23. Публикация статей для Автора (ов) — бесплатная. В случае публикации статьи в журнале, Редакция высылает Автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. В случае наличия нескольких Авторов рукописи, высылается не более трех экземпляров. Для этого в направлении статьи в Редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса Автора (ов) с почтовым с индексом. Рассылка авторских экземпляров производится только в пределах Российской Федерации. Автор (ы), проживающие в странах Балтии и СНГ, могут получить журнальную верстку в формате PDF по электронной почте: для этого следует направить запрос по адресу — cardio.nauka@yandex.ru.

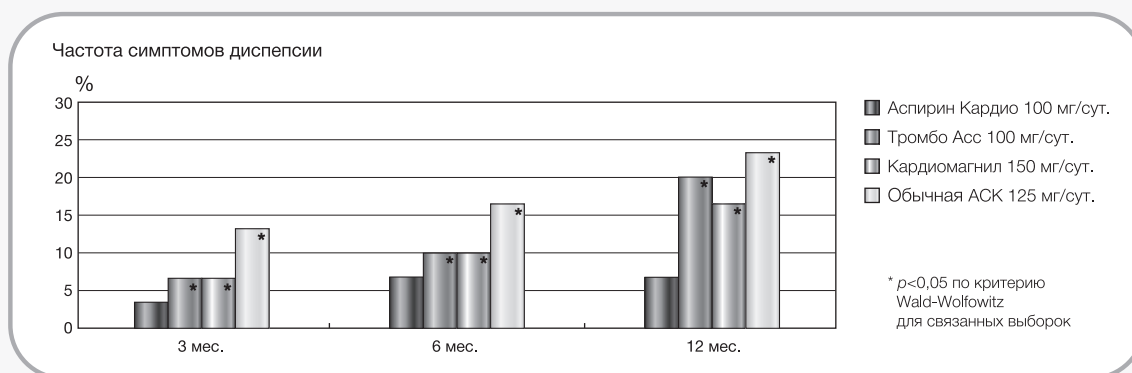
Статьи с дисками следует направлять **по адресу редакции:** 111539, Москва, Вишняковская ул., 23, ГKB № 15 главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, Редакция “Российского кардиологического журнала” зам. главного редактора — Гордееву Ивану Геннадиевичу, e-mail: cardio-15@yandex.ru, тел: (495) 918—72—84

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

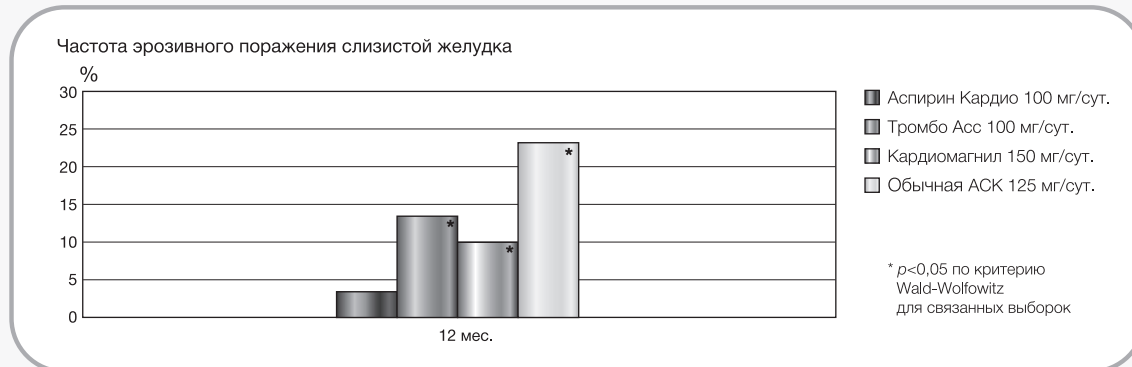
Надеемся на продолжение сотрудничества!

Аспирин Кардио[®] снижает риск симптомов диспепсии и развития НПВС-гастропатии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда¹

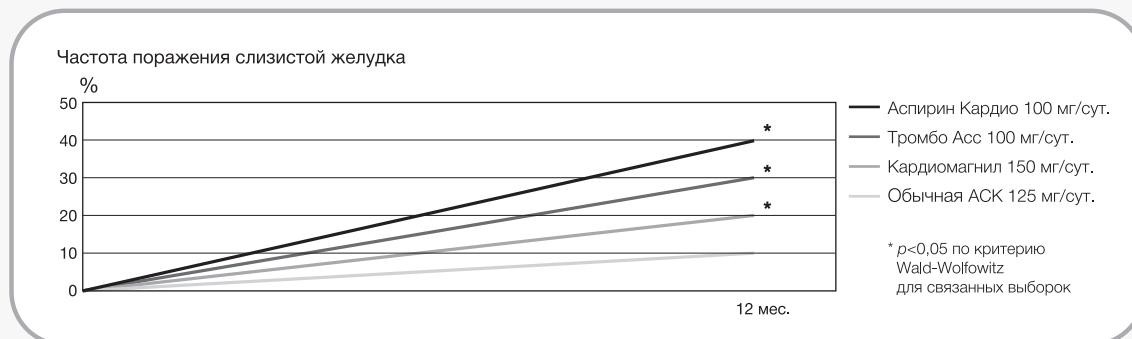
На фоне приема Аспирина Кардио[®] частота симптомов диспепсии значительно ниже



Аспирин Кардио[®] снижает риск развития эрозивного поражения слизистой оболочки желудка



Аспирин Кардио[®] — наиболее безопасный выбор для пациентов с высоким риском НПВС-гастропатий



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