



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Гордеев И.Г.**
Белов Ю.В.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задионченко В.С.
Колпаков Е.В.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
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)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskas (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

№ 2 (70)

2008

Главный редактор — Люсов Виктор Алексеевич,

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

Ответственный секретарь: 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, главный 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.

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

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

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

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

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

© Российский кардиологический журнал



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 4** *Евсиков Е.М., Машукова Ю.М.*
Характер нарушений функции и изменений
структуры почек у призывников, больных
первичной артериальной гипертензией,
и их родителей

LEADING ARTICLE

- 4** *Evsikov E.M., Mashukova Yu.M.*
Kidney structure and function in military recruits
with primary arterial hypertension and
their parents

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 14** *Улыбина О.В., Люсов В.А., Волов Н.А.,
Федулаев Ю.Н., Федосеева О.С.*
Особенности временных показателей
вариабельности сердечного ритма у больных
гипертонической болезнью I – II стадии
- 18** *Гиляревский С.Р., Андреева И.Г., Балашова Н.В.,
Пронина В.П., Федорова С.И., Попов В.В.*
Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой
системы у здоровых лиц и больных
артериальной гипертензией I степени
- 24** *Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М.*
Объемная нагрузка на сердце
в прогнозировании сердечной
недостаточности у больных
неосложненным инфарктом миокарда
- 28** *Кузнецова Л.П., Люсов В.А., Волов Н.А.,
Смирнова Н.А., Богданова Л.С.*
Место гирудотерапии в комплексном лечении
хронической сердечной недостаточности

ORIGINAL ARTICLES

- 14** *Ulybina O.V., Lusov V.A., Volov N.A.,
Fedulaev Yu.N., Fedoseeva O.S.*
Time parameters of heart rate variability
in patients with Stage I-II essential arterial
hypertension
- 18** *Gilyarevsky S.R., Andreeva I.G., Balashova N.V.,
Pronina V.P., Fedorova S.I., Popov V.V.*
Vegetative cardiovascular regulation in healthy
people and patients with Stage I arterial
hypertension
- 24** *Beyshenkulov M.T., Baitova G.M.*
Cardiac volume load and heart failure prognosis in
patients with uncomplicated myocardial infarction
- 28** *Kusnetsova L.P., Lusov V.A., Volov N.A., Smirnova
N.A., Bogdanova L.S.*
Hirudotherapy in complex treatment of chronic
heart failure

КЛИНИКА
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- 31** *Роговская Ю.В., Падеров Ю.М., Репин А.Н.,
Сидельников А.А.*
Влияние медикаментозной терапии
острого крупноочагового инфаркта
миокарда на морфофункциональное
состояние надпочечников человека
- 35** *Теблов К.И., Меметов К.А., Минникова Т.Н.,
Фомина К.А., Обухова М.П., Голышев И.С.*
Эффективность ингибитора АПФ трандолапри-
ла при лечении гипертонической болезни
- 40** *Изможерова Н.В., Попов А.А.*
Результаты терапии симвастатином женщин
в климактерическом периоде с атерогенными
дислиппротеидемиями
- 43** *Медведев И.Н., Плотников А.В., Кумова Т.А.*
Подходы к ускоренной нормализации
нарушений тромбоцитарного гемостаза
у больных артериальной гипертензией
при метаболическом синдроме

CLINIC AND
PHARMACOTHERAPY

- 31** *Rogovskaya Yu.V., Paderov Yu.M., Repin A.N.,
Sidelnikov A.A.*
Pharmaceutical therapy of Q-wave acute
myocardial infarction: effects on adrenal
morphology and function
- 35** *Teblov K.I., Memetov K.A., Minnikova T.N.,
Fomina K.A., Obukhova M.P., Golyshev I.S.*
ACE inhibitor trandolapril effectiveness in arterial
hypertension
- 40** *Izmozherova N.V., Popov A.A.*
Simvastatin therapy in climacteric women with
atherogenic dyslipoproteinemia
- 43** *Medvedev I.N., Plotnikov A.V., Kumova T.A.*
Rapid normalization of platelet hemostasis
in patients with arterial hypertension and metabol-
ic syndrome



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

РЕАБИЛИТАЦИЯ

- 47** Амиянц В.Ю., Селиверстова Л.Г., Филатов С.А., Пахомова Л.З.
Физические тренировки в подострой стадии инфаркта миокарда в условиях кардиологического санатория

REHABILITATION

- 47** Amiyants V.Yu., Seliverstova L.G., Filatov S.A., Pakhomova L.Z.
Physical training in sub-acute myocardial infarction patients treated at a cardiology sanatorium

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

- 52** Татарский Б. А.
Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий (ч. 1)

METHODIC MANUAL

- 52** Tatarsky B.A.
Paroxysmal forms of atrial fibrillation (part 1)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 63** Сисакян А.С., Оганян В.А., Семердзьян А.Б., Петросян М.В., Сисакян С.А., Гуревич М.А.
Влияние фактора ангиогенеза на морфофункциональное состояние миокарда у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда

EXPERIMENTAL STUDIES

- 63** Sisakyan A.S., Oganyan V.A., Semerdzhyan A.B., Petrosyan M.V., Sisakyan S.A., Gurevich M.A.
Angiogenesis factor influence on myocardial morphology and function in rats with experimental myocardial infarction

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

- 67** Люсов В.А., Харченко В.И., Какорин В.А., Корякин М.В., Вирин М.М., Потиевский Б.Г., Видьманова И.Е.
Определение целевых уровней артериального давления при гипотензивной терапии у больных с тяжелой, резистентной к терапии, артериальной гипертонией

ARTICLE FOR DISKUSSION

- 67** Lusov V.A., Kharchenko V.I., Kakorin V.A., Koryakin M.V., Virin M.M., Potievsky B.G., Vid'manova I.E.
Target blood pressure levels in patients with severe, therapy-resistant arterial hypertension: the importance of vital organ perfusion

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 82** Спринджук М.В.
Нарушение функции печени, поджелудочной железы и почек после операции Фонтена
- 86** Ахметзянова Э.Х., Алтынбаева Г.Р., Бакиров А.Б., Байкова О.А.
Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия

REVIEW ARTICLES

- 82** Sprindzhuk M.V.
Liver, pancreas and kidney dysfunction after Fontaine operation
- 86** Akhmetzyanova E.Kh., Altynbaeva G.R., Bakirov A.B., Baykova O.A.
Chronic kidney disease and arterial hypertension

Читайте архив нашего журнала в сети Интернет на медицинском сервере MEDI.RU
<http://medi.ru/card>

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ И ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ ПОЧЕК У ПРИЗЫВНИКОВ, БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, И ИХ РОДИТЕЛЕЙ

Евсиков Е.М., Машукова Ю.М.

Российский государственный медицинский университет — кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета; 15-я городская клиническая больница им.О.М.Филатова, Москва

Резюме

Исследование предпринято с целью уточнения значимости врожденных аномалий развития почек, их сосудов и органов МВС в развитии и прогрессировании АГ у молодых мужчин с диагнозом “первичная гипертензия”, направленных в стационар медицинской комиссией районного военного комиссариата для прохождения экспертного обследования по данному заболеванию. Всего было обследовано 60 призывников — мужчин в возрасте от 16 до 26 лет, средний возраст — $20,2 \pm 0,7$ года с артериальной гипертензией 1 и 2 степени тяжести по классификации ВОЗ, МОАГ (1997) и 79 родителей, в том числе 39 мужчин (отцы) и 40 женщин (матери) в возрасте от 38 до 61 года (средний возраст — $47,4 \pm 0,5$ года) с АГ 1–3 степени тяжести — 71 родитель и 8 (2 мужчины и 6 женщин) с нормальным АД. Проводили клинко-инструментальное исследование органов мочевыводящей системы: динамическую и статическую сцинтиграфию, УЗИ-почек, доплеровскую ангиографию, экскреторную урографию, оценивали скорость клубочковой фильтрации эндогенного креатинина, утреннюю альбуминурию, определяли уровень мочевого кислоты в плазме. В качестве генетического маркера определяли эритроцитарные антигены системы АВО и резус-фактор. У всех призывников проводили суточное мониторирование АД вне периода гипотензивной терапии и эхокардиографию.

Установили, что синдром АГ, имеющий у потомства высокую частоту наследования, тесно связан с целым рядом заболеваний почек и их структур, которые выявляются при целенаправленном детальном исследовании с применением комплекса методов клинко-инструментальной диагностики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственная отягощенность, патология почек, молодые мужчины.

Возможность наследования предрасположенности к развитию синдрома АГ у человека в настоящее время не подвергается сомнению и считается фактором, полностью доказанным данными популяционно-генетических, семейно-генеалогических и клинических исследований. По данным целого ряда клинических работ, наследственно опосредовано приблизительно 30 — 50 % величины АД. Родственники гипертензивных пациентов в среднем имеют более высокие уровни АД в любом возрасте по сравнению с родственниками нормотензивных индивидов [1,21].

Конкордантность АД у кровных родственников первого поколения составляет 25 — 40 %, у близнецов 60 — 100 %. В работе R.R. Williams с соавт., по результатам 15 — летних наблюдений за 2500 субъектами (98 родословных, среди которых наблюдалось 78 дизиготных и 75 монозиготных близнецовых пар) было установлено, что доля наследственного компонента в вариативности уровней артериального давления составляет от 20 до 75 % [38].

Риск развития артериальной гипертензии у мужчин в возрасте 20 — 39 лет повышается в 2,5 раза при

наличии АГ у одного из кровных родственников первого поколения, а при существовании синдрома АГ у двух и более родственников — риск увеличивается в 3,8 раза [35,36].

Изучение факторов обуславливающих наследственную предрасположенность к развитию синдрома артериальной гипертензии позволило установить, что моногенные формы его наследования встречаются крайне редко и имеют в своей основе, преимущественно, эндокринные и нефрогенные причины, такие как синдром кажущегося избытка минералокортикоидов [19], глюкокортикоидоподавляемый гиперальдостеронизм при врожденном дефиците ферментов 11- и 21-гидроксилазы [33], снижение секреции альдостерона и канальцевая дисфункция при синдроме Лидлла [34].

Показано, что при данных формах генетической предрасположенности к развитию синдрома АГ у человека имеется повреждение одного гена или одного генного локуса, что приводит к нарушению синтеза одного фермента и связанного с ним стероидогенеза. Идентифицированы и генные участки, ответственные за данные нарушения [26].

В то же время, подавляющее большинство случаев развития семейных форм синдрома АГ у человека исследователи проблемы относят к заболеваниям с полигенными механизмами наследования, которые в отличие от моногенных форм не могут быть отнесены к числу собственно наследуемых видов патологии и являются мультифакторными заболеваниями, вызываемыми взаимодействием внутренних (генетических) и внешних факторов риска [8]. О полигенном характере этих заболеваний свидетельствует неподчинение закономерностей их развития классическим “менделевским” законам [37]. Наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии, по современным представлениям патологов, может быть связана с передачей по наследству аномалий развития почек, их сосудов, структур мочевыводящей системы (МВС) [32], аорты и ее ветвей, множественных органических поражений при гипоплазии соединительной ткани [23] и других генетических заболеваний и дефектов внутриутробного развития человека. В то же время, при первичной АГ существование такой связи с почечной и другой патологией не доказано, а ее патогенез, при наличии семейной отягощенности, обсуждается только в аспектах наследования измененной сосудистой реактивности [3,20], дефектов мембранной проницаемости для одновалентных ионов [24], изменения рецепторного ответа к ангиотензинам [12]. Для уточнения этого вопроса нами в исследовании была поставлена цель — определить значимость врожденных аномалий развития почек, их сосудов и органов МВС в развитии и прогрессировании АГ у молодых мужчин с исходным диагнозом первичная гипертензия.

Материал и методы

Исследование было проведено у 60 мужчин — призывников, направленных медицинскими комиссиями РВК Восточного округа г.Москвы для проведения экспертизы по диагнозу “Гипертоническая болезнь” и у 79 родителей 40 призывников. Возраст призывников, страдающих артериальной гипертензией неуточненного генеза, составлял от 16 до 26 лет, в среднем $20,2 \pm 0,7$ года. Эти больные были включены нами в I группу обследованных. Во II группу вошли родители 40 призывников, в том числе 40 женщин и 39 мужчин, в возрасте от 38 до 61 года, в среднем $47,4 \pm 0,5$ года. Отклик родителей, пришедших на исследование в стационар, составил 66,7 %.

Наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, учитывая родственников I и II степени родства, имела место у всех исследованных призывников (табл.1). При этом артериальная гипертензия только по женской линии отмечалась у 16 больных (26,6 %), только по мужской линии — у 7 больных (11,6 %), у остальных 37 больных (61,6 %) и по жен-

Таблица 1
Характер наследственной отягощенности у 60 молодых мужчин призывного возраста страдающих артериальной гипертензией I-II степени тяжести

Характер наследственной отягощенности:	Число случаев (%)
АГ по женской линии	16 (26,6 %)
АГ по мужской линии	7 (11,6 %)
АГ по женской и мужской линии	37 (61,6 %)
Заболевания почек по женской линии	41 (68,3 %)
Заболевания почек по мужской линии	37 (61,6 %)
ИБС, все формы	59 (98,3 %)
ЦВБ, ОНМК	30 (50 %)
Атеросклероз нижних конечностей	8 (13,3 %)
СД	12 (20 %)
Ожирение по женской линии	28 (46,6 %)
Ожирение по мужской линии	19 (31,6 %)

ской, и по мужской линии. В целом наследственная отягощенность по женской линии отмечалась в 1,2 раза чаще, чем по мужской. Наследственная отягощенность по патологии органов мочевыводящей системы была отмечена у 41 больного (68,3 %) по женской линии и несколько меньше — у 37 больных (61,6 %) по мужской линии. У 59 больных (98,3 %) имела информация о наследственной отягощенности по ИБС, половина больных имела отягощенную наследственность по ЦВБ и ОНМК. Доля больных с наследственной отягощенностью по сахарному диабету составила в группе призывников пятую часть — 20 %. Наследственная отягощенность по ожирению в 1,5 раза чаще встречалась по женской линии — у 28 больных (46,6 %), чем по мужской — у 19 больных (31,6 %).

В группе родителей для оценки ожирения использовали классификацию ВОЗ (1998) [29]. Лиц с нормальной массой тела было 18 человек, из них 6 женщин и 12 мужчин, с ИМТ от 20,7 кг/м² до 24,9 кг/м², в среднем $23,6 \pm 0,6$ кг/м². С избыточной массой тела — 24 человека, 12 женщин и 12 мужчин, с ИМТ от 25,8 кг/м² до 29,8 кг/м², в среднем $27,9 \pm 0,5$ кг/м². С ожирением I степени было 22 человека, 11 женщин и 11 мужчин, с ИМТ от 30,0 кг/м² до 34,7 кг/м², в среднем $32,1 \pm 0,6$ кг/м². С ожирением II степени — 13 человек, 10 женщин и 3 мужчин, III степени — 2 человека, 1 женщина и 1 мужчина, с ИМТ от 35,1 кг/м² до 42,7 кг/м², в среднем $37,5 \pm 1,1$ кг/м².

Наследственная отягощенность по артериальной гипертензии в группе родителей в 1,4 раза чаще отмечалась по женской линии — у 71 человека (89,8 %), чем по мужской линии — у 49 человек (62 %). По заболеваниям почек наследственная отягощенность выявлялась у 10 человек (12,6 %) по мужской линии и в 2,5 раза чаще по женской линии — у 25 человек (31,6 %). У 74 родителей (93,6 %) семейный анамнез был отягощен по ИБС, 31 человек (39,2 %) имел отя-

Таблица 2

Частота и характер изменений структуры и функции почек и органов мочевыделительной системы по данным методов инструментальной диагностики у родителей и их сыновей (частота признаков и изменений в %)

Методы, показатели	Группы больных		
	Сыновья	Отцы	Матери
Динамическая сцинтиграфия и радионуклидная ангиография (число исследований):	n=40	n=39	n=40
Замедление экскреции: – одной почки – двух почек	6 (15 %) 4 (10 %)	2 (5,1 %) 5 (12,8 %)	4 (10 %) 6 (15 %)
Замедление секреции и экскреции: – одной почки – двух почек	3 (7,5 %) 8 (20 %)	3 (7,7 %) 4 (10,3 %)	6 (15 %) 6 (15 %)
Замедление кровотока – одной почки – двух почек	11 (27,5 %) 5 (12,5 %)	13 (33,3 %) 1 (2,6 %)	14 (35 %) 3 (7,5 %)
Асимметрия фаз	19 (47,5 %)	15 (38,5 %)	14 (35 %)
Без изменений	12 (30 %)	16 (41 %)	12 (30 %)
Статическая сцинтиграфия (число исследований):	n=40	n=39	n=40
Деформация почки	3 (7,5 %)	1 (2,6 %)	1 (2,5 %)
Неравномерность накопления РФП: – в одной почке – в двух почках	12 (30 %) 13 (32,5 %)	5 (12,8 %) 10 (25,6 %)	9 (22,5 %) 9 (22,5 %)
Нечеткие контуры	2 (5 %)	0	1 (2,5 %)
Птоз, дистопия: – одной почки – двух почек	7 (17,5 %) 3 (7,5 %)	11 (28,2 %) 1 (2,6 %)	12 (30 %) 1 (2,5 %)
Дефект накопления	1 (2,5 %)	3 (7,7 %)	4 (10 %)
Уменьшение действующей паренхимы: – одной почки – двух почек	7 (17,5 %) 2 (5 %)	4 (10,3 %) 3 (7,7 %)	3 (7,5 %) 2 (5 %)
Без изменений	8 (20 %)	11 (28,2 %)	8 (20 %)
УЗИ почек (число исследований):	n=40	n=39	n=40
Хронический пиелонефрит	3 (7,5 %)	10 (25,6 %)	9 (22,5 %)
Аномалии развития	19 (47,5 %)	20 (51,3 %)	18 (45 %)
Кисты почек	1 (2,5 %)	2 (5,1 %)	4 (10 %)
Птоз, дистопия – одной почки – двух почек	7 (17,5 %) 3 (7,5 %)	11 (28,2 %) 1 (2,6 %)	12 (25 %) 1 (2,5 %)
МКБ	0	7 (17,9 %)	7 (17,5 %)
Без изменений	14 (35 %)	9 (23,07 %)	10 (25 %)
Цветная доплерография почечных артерий (число исследований):	n=12	n=2	n=3
Снижение перфузии: – одной почки – двух почек	1 3	1 0	2 1
Без изменений	8	1	0
Ангиография почечных артерий (число исследований):	n=3	n=1	n=3
Фибромускулярная дисплазия артерий	2	0	1
Извитость артерии	0	0	1
Атеросклеротический стеноз артерии	0	1	1
Без изменений	1	0	0

гощенную наследственность по ЦВБ и ОНМК. По сахарному диабету наследственная отягощенность была отмечена у 10 родителей, из них – по женской линии у 9 человек и только у 1 человека по мужской линии. Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке наследственной отягощенности по ожирению с преобладанием в 1,8 раза по женской линии – у 31 человека (39,2 %), чем по мужской линии – у 17 человек (21,5 %).

Артериальная гипертензия диагностировалась у родителей на основании анамнестических данных, а также на основании регистрации офисного АД, проводившейся аускультативным методом не реже, чем

3 раза за время наблюдения, с оценкой уровня АД, по рекомендациям классификации ВОЗ, МОАГ (1999) и ВНОК (2004) [25,27]. АГ I степени была выявлена у 11 родителей (13,9 %), у 3 женщин и 8 мужчин. АГ II степени у 52 родителей (65,8 %), у 30 женщин и 22 мужчин. АГ III степени диагностирована у 8 родителей (10,1 %), в том числе у 1 женщины и 7 мужчин. Всего доля больных артериальной гипертензией в группе родителей призывников составила 89,8 % – 71 из 79 человек. Длительность артериальной гипертензии у них варьировала от 3 до 36 лет, в среднем $19,2 \pm 2,1$ года. Без артериальной гипертензии было 8 родителей, в том числе 6 женщин и 2 мужчин.

Таблица 3

Характеристика верифицированных почечных поражений у родителей призывников (n=79)

Верифицированная патология	Частота выявления	Частота совпадения с патологией у детей
Врожденная аномалия развития почек: гипоплазия почки	7 (8,8 %)	6 (85,7 %)
Врожденная аномалия развития ЧЛС почек: – удвоение ЧЛС – разветвленная сеть чашечных структур	21 (26,6 %) 15 (19 %)	14 (66,6 %) 6 (40 %)
Поликистоз почек	1 (1,2 %)	1 (100 %)
Аномалия расположения почек: – нефроптоз – дистопия	16 (20,2 %) 14 (17,7 %)	7 (43,7 %) 5 (35,7 %)
Простые кисты почек	6 (7,6 %)	0
Аномалия почечных артерий: – фибромускулярная дисплазия – извитость	1 (1,2 %) 1 (1,2 %)	1 (100 %) 0
Атеросклеротический стеноз почечной артерии	2 (2,5 %)	0
МКБ	14 (17,7 %)	0
Хронический пиелонефрит	19 (24 %)	4 (21 %)
Хронический гломерулонефрит	2 (2,5 %)	0
Уратная нефропатия (хронический тубулоинтерстициальный нефрит)	7 (8,8 %)	7 (100 %)

Исходный уровень систолического АД у родителей страдающих АГ, составил в среднем $164,1 \pm 1,5$ (от 140 до 220), диастолического — $99,8 \pm 1,2$ (от 90 до 120) мм рт. ст. Не принимали лекарственной терапии до визита в стационар 36 из них, а еще 35 человек получали терапию нерегулярно. Монотерапия была ранее назначена 49 больным, комбинированная терапия двумя и тремя препаратами — 15 больным, 7 больным было рекомендовано только немедикаментозное лечение. Применяли следующие группы препаратов: ингибиторы АПФ (эналаприл, моноприл, престариум), бета-адреноблокаторы (метопролол, атенолол), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, кордафлекс-ретард), диуретики (гипотиазид, арифон).

Из других заболеваний сердечно-сосудистой системы в группе родителей наиболее часто диагностировались такие формы ИБС, как постинфарктный кардиосклероз — 3 случая (3,8 %), в том числе с постоянной формой мерцательной аритмии 2 случая, стенокардия напряжения II-III функциональных классов — 4 случая (5 %). Все эти больные были мужчинами в возрасте от 48 до 52 лет. Мерцательная аритмия, пароксизмальная форма была выявлена у 1 больной, еще в одном случае был выявлен СЛС-синдром. Варикозная болезнь нижних конечностей была отмечена у 3 больных, один из которых перенес ТЭЛА. Патология органов дыхания была диагностирована у 13 родителей, из них 9 случаев хронического бронхита, 4 случая хронического гайморита. Из заболеваний желудочно-кишечного тракта чаще других выявляли хроническую язву желудка и 12-перстной кишки — у 8 больных (10,1 %) и хронический гастрит — у 6 больных (7,6 %), реже — ЖКБ, хронический холецистит — у 5 больных (6,3 %) и хронический панкреатит — у 1 больного (1,3 %). Самыми частыми неврологическими заболеваниями и симптомами у родителей были цереброваскулярная бо-

лезнь (6 случаев), частые головные боли (10 случаев) — как правило, на фоне быстрого повышения АД. Инсульт перенес 1 мужчина с АГ III степени, 52 лет. Признаки вертебро-базилярной недостаточности были выявлены у 9 родителей. Сопутствующими эндокринными заболеваниями были: сахарный диабет II типа — 2 случая, узловой зоб и хронический тиреоидит — по 1 случаю. Наиболее частой формой гинекологической патологии у матерей призывников была миома матки — у 2 женщин. Из заболеваний костно-мышечной системы у них были диагностированы остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника — у 13 родителей (16,4 %).

Методы исследования

Для суточного мониторинга артериального давления использовали монитор “МД-110” фирмы “Медиком” (Россия), работающий по осциллометрическому принципу и соответствующий стандартам “Association for the Advancement of Medical Instrumentation” (AAMI) и “British Hypertensive Society” (BHS). При анализе результатов СМАД оценивались средние значения АД (систолического, диастолического, пульсового) за сутки, день и ночь; максимальные и минимальные значения АД в разные периоды суток; показатели “нагрузки давлением” (индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) за сутки, день и ночь; суточный индекс (степень ночного снижения АД). У призывников старше 18 лет оценка данных показателей проводилась согласно нормативным значениям, предложенным в методических рекомендациях Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) 2003г [31]. У призывников до 18 лет значения верхних пределов АД в дневное и ночное время, а также средние должные значения АД устанавливались индивидуально, согласно Рекомендациям ВНОК и Ассоциации дет-

Таблица 4

Характер верифицированных почечных поражений у родителей в зависимости от пола (частота изменений в %)

Верифицированная патология	Частота выявления у матерей	Частота совпадения с детьми	Частота выявления у отцов	Частота совпадения с детьми
Число наблюдений	(n=40)		(n=39)	
Гипоплазия: – правой почки – левой почки	2 (5 %) 1 (2,5 %)	1 (50 %) 1 (100 %)	1 (2,6 %) 3 (7,7 %)	1 (100 %) 3 (100 %)
Врожденная аномалия развития ЧЛС: 1) удвоение – правой почки – левой почки – обеих почек 2) разветвленная сеть чашечных структур – правой почки – левой почки – обеих почек	3 (7,5 %) 5 (12,5 %) 0 0 3 (7,5 %) 6 (15 %)	1 (33,3 %) 5 (100 %) 0 0 2 (66,6 %) 1 (16,6 %)	3 (7,7 %) 6 (15,4 %) 4 (10,2 %) 2 (5,1 %) 0 4 (10,2 %)	1 (33,3 %) 4 (66,6 %) 3 (75 %) 1 (50 %) 0 2 (50 %)
Поликистоз	0	0	1 (2,6 %)	1 (100 %)
Нефроптоз: – правой почки – левой почки – обеих почек	5 (12,5 %) 1 (2,5 %) 1 (2,5 %)	2 (40 %) 1 (100 %) 1 (100 %)	2 (5,1 %) 6 (15,4 %) 1 (2,6 %)	0 2 (33,3 %) 1 (100 %)
Дистопия: – правой почки – левой почки	8 (20 %) 1 (2,5 %)	3 (37,5 %) 1 (100 %)	2 (5,1 %) 3 (7,7 %)	0 1 (33,3 %)
Простые кисты	4 (10 %)	0	2 (5,1 %)	0
Извитость почечной артерии	1 (2,5 %)	0	0	0
Фибромускулярная дисплазия почечной артерии	1 (2,5 %)	1 (100 %)	0	0
Атеросклеротический стеноз артерии	1 (2,5 %)	0	1 (2,6 %)	0
МКБ	7 (17,5 %)	0	7 (17,9 %)	0
Хронический пиелонефрит	9 (22,5 %)	2 (22,2 %)	10 (25,6 %)	2 (20 %)
Хронический гломерулонефрит	0	0	2 (5,1 %)	0
Уратная нефропатия	6 (15 %)	6 (100 %)	1 (2,6 %)	1 (100 %)
Без патологии	8 (20 %)	-	8 (20,5 %)	-

ских кардиологов 2003г [9]. Всего исследование выполнено у 60 призывников.

Эхокардиографию выполняли на аппарате “Acuson – 128XP” фирмы “Acuson Corporation” (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Для оценки выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка применяли методику расчета массы левого желудочка (LVmass) по формуле Devereux R.B. [30]. С последующим расчетом данного показателя на 1 м² площади поверхности тела – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в г/м². Согласно имеющимся рекомендациям ВНОК (2004) [25] по оценке выраженности ремоделирования сердца у больных АГ, в качестве критерия гипертрофии ЛЖ у призывников старше 18 лет мы использовали значения ИММЛЖ большие или равные 125 г/м². Оценивая наличие гипертрофии миокарда ЛЖ у призывников до 18 лет в качестве критерия использовали значение ИММЛЖ большее или равное 116 г/м² [13]. Исследование было выполнено у 60 призывников.

Комплексное исследование функции и структуры органов МВС включало исследование мочи и мочевого осадка, анализ по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, экскреции альбуминов в утренней моче с использованием иммунотурби-

диметрического метода, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови. В комплексе эти исследования были выполнены у 60 призывников, у родителей данные исследования выполнялись по показаниям.

Инструментальная диагностика включала УЗИ почек и органов МВС, цветную доплерографию сосудов почек, динамическую сцинтиграфию почек и радионуклидную ангиографию, статическую сцинтиграфию почек, экскреторную урографию, по показаниям – ангиографию сосудов почек.

По данным динамической сцинтиграфии почек и радионуклидной ангиографии с использованием индикатора ДТПА-технеций-99m оценивали состояние абдоминальной аорты, симметричность кровотока по внутривисцеральным артериям, динамику накопления и выведения радионуклида в ткани почек и скорость его выделения в чашечно-лоханочную систему [10]. Всего данным методом исследовали 139 человек (60 призывников и 79 родителей).

Статическую сцинтиграфию с использованием радионуклида технеций-99m-ТСК-12 применяли с целью оценки плотности капиллярного русла почек, состояния их канальцевого аппарата, наличия диффузной и очаговой неоднородности накопления, дефектов, изменения формы и положения почек [2]. Всего

Таблица 5

Частота нормотензии и различных по тяжести форм артериальной гипертензии у родителей призывников с различными группами крови по системе АВО

Показатель	Группы родителей			
	АГ I степени	АГ II степени	АГ III степени	Без АГ
Число наблюдений	n=11	n=52	n=8	n=8
I группа	4	13	1	4
II группа	5	31	7	1
III группа	1	6	0	1
IV группа	1	2	0	2

данным методом были исследованы 139 человек (60 призывников и 79 родителей).

Топику и анатомию почек и органов МВС оценивали методом сонографии на ультразвуковом сканере “Lojik — 400” фирмы “General Electric” (USA) в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюминальным и трансабдоминальным доступами, применяя для оценки нефроптоза ортостатическую пробу [16]. Всего исследование было проведено у 139 человек (у 60 призывников и у 79 родителей).

Для оценки пассажа мочи использовали рентгеноконтрастную экскреторную урографию с урографинном по стандартной методике [11]. Всего данным методом исследованы 10 призывников.

С помощью цветной доплерографии почечных артерий выполненной на ультразвуковом аппарате “Esaote Technos MP” (Япония) в режиме цветного доплеровского картирования оценивали тип кровоснабжения, сосудистую архитектуру обеих почек, определяли такие показатели, как пиковая скорость кровотока в систолу и в диастолу, резистивный индекс, время ускорения, ренально-аортальный индекс, диаметр артерии [14]. Метод высокоспецифичен для определения стенозирующих поражений почечных артерий, наличия добавочных почечных артерий и другой сосудистой патологии [15]. Всего данным методом исследованы 20 призывников и 5 родителей.

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

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

Результаты исследования

Из всех видов выявленной патологии почек и органов МВС у родителей на долю аномалий строения и изменений топики почек пришлось 61,6 % случаев, на воспалительные и метаболические поражения почек — 35 % случаев, на сосудистую патологию — 3,4 % случаев, рис 1.

Аномалии строения почек были обнаружены у 41 (51,9 %) родителей, этот показатель сопоставим с показателем в группе призывников. Из них 81,8 % родителей страдали АГ II-III ст. и только 18,2 % — АГ I ст. (табл.3). Гипоплазия почки выявлялась у 7 (8,8 %) родителей, у 3 матерей и у 4 отцов. Частота совпадения по гипоплазии почек с группой детей составила 85,7 %, несколько чаще встречались совпадения между отцом и сыном (табл.4). Аномалии развития ЧЛС были, как и в группе призывников, самой частой из форм врожденной патологии и выявлялись у 45,6 % родителей. Удвоение было диагностировано у 21 (26,6 %) родителей — у 8 матерей и у 13 отцов. У тех и у других преобладало удвоение ЧЛС слева. Частота совпадения удвоений с группой детей составила 66,6 %. Несколько чаще встречалось совпадение между матерью и сыном. Аномально разветвленная сеть чашечных структур диагностирована у 15 (19 %) родителей, у 9 матерей и у 6 отцов, у призывников данная аномалия встречалась лишь у 3,3 %, различие существенное и достоверное ($p < 0,01$). Чаще наблюдалась аномально разветвленная сеть чашечных структур обеих почек. Частота совпадения с детьми составила только 13,3 %. Поликистоз был выявлен у одного отца, передавшего эту патологию сыну.

Измененная топография почек, такая как нефроптоз, была выявлена у 16 (20,2 %) родителей, показатель сопоставим с группой призывников. Дистопия была выявлена у 14 (17,7 %) родителей, превышая в 2 раза этот показатель у призывников ($p > 0,2$, нд). Большинство родителей (83,3 %) с изменениями топографии почек страдали АГ II-III ст. и только 16,7 % — АГ I ст. Нефроптоз диагностирован у 7 матерей и у 9 отцов. У матерей чаще встречался нефроптоз правой почки, у отцов, напротив — левой почки. Частота совпадения нефроптоза родителей с детьми составила 43,7 %, между матерью и сыном встречалась в 1,7 раза чаще. Дистопия диагностировалась у матерей в 1,8 раза чаще, чем у отцов, преимущественно правой почки. Частота совпадения по дистопии с детьми составила 35,7 %, в 2 раза чаще встречались совпадения между матерью и сыном. Частота совпадений этого вида патологии между родителями и детьми встречалась несколько реже по сравнению с частотой совпадения по таким признакам, как аномалии стро-



Рис. Структура верифицированных почечных поражений у родителей призывников

ения почки, что возможно связано с большим влиянием на их развитие внешних, тератогенных или фенотипических факторов.

Воспалительные и метаболические поражения почек были диагностированы у 29 (36,7 %) родителей, превышая в 1,4 раза этот показатель у призывников ($p > 0,2$, нд). Из них 80,9 % родителей страдали АГ II ст., 11,9 % родителей – АГ III ст. и только 2,4 % – АГ I ст. У 2 (4,8 %) родителей с хроническим пиелонефритом подъемов АД не выявлено. МКБ выявлена у 14 (17,7 %) родителей, у 7 отцов и у 7 матерей, у призывников она встречалась лишь в 1,6 % случаев, различие существенное и достоверное ($p < 0,01$). Совпадений между группами не выявлено. Хронический пиелонефрит был диагностирован у 19 (24 %) родителей (9 матерей и 10 отцов), у 73,7 % из них – в сочетании с аномальным строением и расположением почек, встречаясь достоверно чаще по сравнению с призывниками ($p < 0,05$). Наши данные видимо свидетельствуют о том, что с возрастом у больных с аномалиями почек создаются условия для присоединения вторичной инфекции и формирования хронического пиелонефрита, который может протекать тяжелее, чем в почках обычного строения, приводя к формированию более тяжелого гипертензионного синдрома. Совпадения по наличию признаков хронического пиелонефрита с детьми были выявлены только в 21 % случаев, с одинаковой частотой как между матерью и сыном, так и между отцом и сыном. Небольшая частота попарного совпадения выявленного у родителей хронического пиелонефрита с детьми объясняется, очевидно, приобретенным характером заболевания.

Нефропатия на фоне гиперурикемии была диагностирована нами у 7 (8,8 %) родителей на основании тех же критериев, что и у призывников, преимущественно у матерей. Диагноз уратной нефропатии ставился при наличии эритроцитурии, цилиндрурии, снижения удельного веса мочи, никтурии, эпизодов “бурой мочи” в анамнезе при сочетании с гиперурикемией, что согласуется с рекомендациями авторов

изучающих эту проблему [6,28]. Все случаи совпали с аналогичной патологией у детей, тем самым, подтверждая большую роль наследственности в развитии нарушений пуринового обмена в исследуемой нами выборке призывников.

Сосудистые поражения почек у родителей были выявлены в 4 случаях (5 %), встречаясь в 2,6 раза реже, чем у призывников ($p > 0,2$, нд). Из них аномалии развития почечных артерий в виде фибромускулярной дисплазии и извитости были диагностированы у 2 матерей с АГ II ст., показатель достоверно ниже, чем в группе призывников ($p < 0,05$), а атеросклеротический стеноз почечной артерии – у 1 отца и у 1 матери с АГ III ст., таких больных среди призывников, как и ожидалось, не было. Совпадение было выявлено в одном случае между матерью и сыном с фибромускулярной дисплазией.

В целом патологические изменения почек и их сосудов были выявлены у 79,7 % родителей, встречаясь с одинаковой частотой, как у отцов, так и у матерей. Общая характеристика верифицированных почечных поражений у родителей и частота их совпадения с детьми приведена в табл.3,4.

Высокая частота семейных случаев при таких видах патологии как поликистоз почек, гипоплазия почки, удвоение ЧЛС, фибромускулярная дисплазия почечных артерий, нефропатия на фоне гиперурикемии, а также при нефроптозе и дистопии свидетельствует о большой роли наследственности в их развитии у призывников. Семейные случаи при хроническом пиелонефрите встречались гораздо реже, подтверждая скорее приобретенный характер заболевания, встречающегося преимущественно как вторичное поражение на фоне аномалий строения почек.

Из 40 призывников, у которых были обследованы родители, у 6 (15 %) призывников патологические изменения были выявлены только у отца, в 7 (17,5 %) случаях – патологические изменения были выявлены только у матери, в 25 (62,5 %) случаях – патологические изменения почек были выявлены и у матери и у отца, и только у 2 призывников патологических изменений со стороны почек и органов МВС у родителей выявлено не было. При этом чаще всего структурно-функциональные изменения почек выявлялись у тех призывников, которые имели отягощенную наследственность по заболеваниям почек и органов МВС по линии матери (в 100 % случаев) или со стороны и матери и отца (в 84 % случаев), чем у призывников с наследственной отягощенностью только по линии отца (в 66,6 % случаев). У призывников без наследственной отягощенности по заболеваниям органов МВС структурно-функциональные изменения почек не выявлялись. В целом частота наследования патологии почек и органов МВС детьми по материнской линии несколько превышала (в 1,2 раза) частоту

наследования по линии отца, однако данное различие не было достоверным ($p > 0,3$, нд).

Анализ возможной связи АГ у родителей призывников с такими генетическими маркерами, как эритроцитарные антигены системы АВО позволил нам установить, что наличие гипертензии и ее тяжесть были существенно связаны со II группой крови, так у 43 из 76 (56,6 %) родителей больных АГ призывников была выявлена АГ I-III степени тяжести и лишь у одного из родителей с этой группой крови не было повышений АД (табл.5). Наиболее “благоприятной” в плане наследования синдрома АГ была ситуация у больных с IV группой крови, т.к. только у 3 призывников из 60 страдавших АГ была эта группа крови, а у 2 родителей из 8 с такой группой не было повышений АД.

Обсуждение результатов

По результатам целого ряда популяционно-генетических и семейно-генеалогических исследований различных авторов была выявлена не только большая распространенность семейных случаев артериальной гипертензии, но и показана семейная агрегация АГ в семьях больных симптоматическими гипертензиями [4,5]. Так были получены достоверные коэффициенты корреляции между заболеваниями нефрогенной АГ матери и дочери, сестер, бабушки и внуки; нейроэндокринной АГ отца и дочери; АГ на фоне дисплазии соединительной ткани матери и дочери, брата и сестры, отца и сына [23].

В этом плане заслуживают внимания результаты работы исследователей, проводивших анализ заболеваний у родственников детей с верифицированными пороками развития почек. Были получены данные, свидетельствующие о наличии у родственников таких же пороков развития почек, наследуемых преимущественно по материнской линии, а также других заболеваниях мочевой системы, при этом частота артериальной гипертензии в этих семьях существенно превышала аналогичный показатель в контрольной группе [22].

В нашем исследовании, с целью уточнения возможного наследственного характера диагностированной у исследуемых нами призывников патологии почек мы также исследовали состояние мочевыводящей системы и гемодинамики у родителей 40 из них.

У родителей, как и у призывников, в структуре выявленной патологии почек и органов МВС больше всего случаев приходилось на долю аномалий строения почек и изменения их топика — 61,6 %.

Аномалии строения почек были обнаружены нами у 51,9 % родителей. Удвоение чашечно-лоханочной системы было самой частой из врожденных форм патологии. Частота совпадения по признаку удвоение почек с детьми составила 66,6 %. Несколько чаще по-

парное совпадение отмечалось между матерью и сыном.

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными других исследователей вопроса [22,27].

Такие выявленные в нашем исследовании у родителей призывников аномалии развития как гипоплазия почки и поликистоз диагностировались реже, как и можно было предположить, опираясь на результаты проведенных ранее работ других исследователей [7]. Однако частота совпадения по нашим данным, полученным нами при обследовании родителей и их детей, была более высокой, что возможно объясняется большей ролью генетических мутаций, лежащих в основе этих аномалий. Парные совпадения чаще встречались в нашем исследовании между отцом и сыном.

Изменения топографии почек в виде нефроптоза и дистопии выявлялись у исследованных нами родителей несколько чаще, чем у призывников, при этом частота совпадения этой патологии между родителями и детьми встречалась несколько реже по сравнению с частотой совпадения по таким признакам, как аномалии строения почки, что возможно связано с большим влиянием на их развитие внешних, тератогенных или фенотипических факторов.

Хронический пиелонефрит у родителей встречался достоверно чаще, чем у призывников, причем у 73,7 % больных он был выявлен на фоне аномалий строения и положения почек, при этом все больные родители страдали АГ II-III степени тяжести.

Тем самым, наши данные свидетельствуют о том, что с возрастом у больных с аномалиями почек создаются условия для присоединения вторичной инфекции и формирования хронического пиелонефрита, который может протекать тяжелее, чем в почках обычного строения и, возможно, приводить к формированию более выраженного гипертензионного синдрома.

Показатель, отражающий частоту развития хронического пиелонефрита на фоне аномалий развития почек и органов МВС в настоящем исследовании, был примерно схожим с данным показателем в работах других авторов [18,22].

Частота попарного совпадения, при диагностике у родителей и детей хронического пиелонефрита, была небольшой, что, очевидно, объясняется приобретенным характером заболевания.

Нефропатия на фоне гиперурикемии выявлялись преимущественно у матерей, страдающих ожирением, артериальной гипертензией, нефролитиазом. Все случаи совпали с аналогичной патологией у детей тем самым, подтверждая большую роль наследственности в развитии нарушений пуринового обмена.

Из выявленных у родителей сосудистых поражений почек, совпадение с сыновьями было отмечено нами только при одном типе аномалии — фибромус-

кулярной дисплазии почечных артерий. При атеросклеротическом поражении почечных артерий, как мы и ожидали, совпадений не выявлено.

По литературным данным наследование патологии почек и органов МВС по линии матери встречается чаще, чем по линии отца [17,22]. В нашем исследовании частота совпадений обнаруженной нами патологии между матерью и сыном превышала аналогичную частоту между отцом и сыном только в 1,2 раза. При этом чаще обнаруживались структурно-функциональные изменения почек у тех призывников, которые имели отягощенную наследственность и со стороны матери и со стороны отца.

Проведенное нами исследование позволило установить, что у большинства мужчин призывного возраста с наследственной отягощенностью синдром артериальной гипертензии сочетается с разнообразными почечными заболеваниями, большую часть из которых составляют аномалии строения и изменения топографии почек.

При таких видах патологии как поликистоз почек, гипоплазия почки, удвоение чашечно-лоханочной системы, фибромускулярная дисплазия почечных артерий, нефропатия на фоне гиперурикемии, а также при нефроптозе и дистопии отмечались семейные случаи заболевания, что говорит о большой роли наследственности в их развитии у призывников. Семейные случаи при хроническом пиелонефрите встречались гораздо реже, подтверждая приобретенный характер заболевания, встречающегося преимущественно на фоне аномалий строения почек.

Таким образом, проведенное сравнение данных клинко-инструментального исследования функции и структуры почек и органов мочевыводящей системы у молодых мужчин страдающих первичной артериальной гипертензией и у их родителей позволило установить, что синдром АГ, имеющий у потомства высокую частоту наследования от родителей, тесно связан с целым рядом заболеваний почек и их структур, которые выявляются при целенаправленном детальном исследовании с помощью комплекса методов клинко-инструментальной диагностики.

Таким образом, проведенное сравнение данных клинко-инструментального исследования функции и структуры почек и органов мочевыводящей системы у молодых мужчин страдающих первичной артериальной гипертензией и у их родителей позволило установить, что синдром АГ, имеющий у потомства высокую частоту наследования от родителей, тесно связан с целым рядом заболеваний почек и их структур, которые выявляются при целенаправленном детальном исследовании с помощью комплекса методов клинко-инструментальной диагностики.

Литература

1. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В., Нефедова Ю.Б. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулогенетических исследований. // Артериальная гипертензия.-2000.-Т.6, № 1.-С.7-15.
2. Беличенко О.И. Сцинтиграфия почек в диагностике и оценке эффективности лечения симптоматических почечных гипертензий. // Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, Москва.-1982г.
3. Беляева Л.М., Ростовцев В.Н., Новик И.И. Анализ показателей центральной и периферической гемодинамики в семьях с артериальной гипертензией. // Педиатрия.-1990.-№ 8.-С.13-18.
4. Бубнов Ю.И. Популяционно-генетическое изучение артериальной гипертензии. // Тер. архив.-1987.-№ 1.-С.45-47.
5. Бубнов Ю.И., Арабидзе Г.Г., Максимова Н.В. и др. Семейные и несемейные формы артериальной гипертензии. // Тер. архив.-1993.-№ 12.-С.16-19.
6. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушение пуринового обмена. // Тер. архив.-1996.-№ 1.-С.36-39.
7. Вихерт О.А. Аномалии развития почек и артериальная гипертензия. // Тер. архив.-1981.-№ 8.-С.138-143.
8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. // Москва.-1997.-400с.
9. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. // Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России.-Педиатрия.-2003.-№ 2.-
10. Зубовский Г.А. Новые методы в радионуклидной диагностике. // Медицинская радиология.-1992.-№ 3-4.-С.5-6.
11. Карпенко В.С. Рентгеноурологические методы исследования. // Функциональная диагностика в нефрологии.-Киев.-Здоровья.-1977.-С.132-140.
12. Карпенко М.А. Артериальная гипертензия: возрастные, половые и генетические особенности. // Дисс. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук, СПб.-2003г. 302с.
13. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия у подростков. // Руководство по артериальной гипертензии под редакцией акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-М.: Медиа Медика, 2005.-С.472-475.
14. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. // Новосибирск.-1997г.
15. Кунцевич Г.И., Бурцева Е.А. Ультразвуковая диагностика. // В кн.: Клиническая ангиология. Руководство под редакцией А.В. Покровского.-2004г.
16. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике. УЗИ почек. Под редакцией В.Н. Титова. // М.-ГЭОТАР-МЕД.-2004.-С.671-672.
17. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочеполювой системы.-Киев.-Здоровье.-1987г.
18. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И. Аномалии развития почек, мочевых путей и мужских половых органов. // Урология. Под редакцией Н.А. Лопаткина.-М.: ГЭОТАР-Медиа.-2005.-520с.
19. Нефедова Л.А., Шварц Е.И. Молекулярно-генетические механизмы развития артериальной гипертензии. // Артериальная гипертензия.-1998.-Т.4, № 1.-С.72.
20. Осовец С.К. Исследование наследственной детерминированной регуляции сердечно-сосудистой системы у родственников из семей с артериальной гипертензией. // Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, Минск.-1999г.
21. Осовец С.К. Современные представления о предрасположенности к эссенциальной гипертензии. // Медицинские новости.-1999.-№ 6.-С.3-8.
22. Первунина Т.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с пороками почек и мочевыводящих путей. // Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, СПб.-2003г. 193с.
23. Перекальская М.А. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. // Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, Новосибирск.-1990г.
24. Постнов А.Ю., Писаренко О.И., Студнева И.М., Постнов Ю.В. Спонтанная, почечная и тиреоидная гипертензия крыс: общие черты в нарушениях энергетического метаболизма тканей. // Кардиология.- 2001.- № 5.-С.50-54.
25. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. // Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные Комитетом экспертов ВНОК.-Москва.-2004г.
26. Пузырев В.П., Карпов Р.С. Генетика артериальной гипертензии. // Руководство по артериальной гипертензии под редакцией акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-М.: Медиа Медика, 2005.-784с.
27. Рекомендации по лечению гипертензии Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии. 1999. // Клиническая фармакология и терапия.-1999.-№ 3.-С.18-22. С.1-31.

28. Шоничев Д.Г. Формирование артериальной гипертензии у молодых лиц с гиперурикозурией и гиперурикемией. // Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук., Москва. -2000г.
29. Clinical guidelines on the classification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. // National Institutes of Health, USA. -1998;
30. Devereux R.B., Lutas E.M., Casale P.N. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement. // J. Am. Coll. Cardiol. -1984. -№ 4. -P.1222-1230.
31. Eoin O'Brien et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. // European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. -J. Hypertension. -2003. -№ 21. -P.821-848;
32. Keller G., Zimmer G., Mall G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. // N. Engl. J. Med. -2003. -№ 2. -P.101-108;
33. Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M. et al. A chimaeric 11- beta-hydroxylase/ aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. // Nature. -1992. -№ 355. -P.262-265;
34. Shimkets R.A., Warnock D.G., Bositis C.M. et al. Heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. // Cell. -1994. -№ 79. -P.407-414;
35. Williams R.R., Hunt S.C., Hasstedt S.J. et al. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? // Am. J. Hypertens. -1991. -№ 18. -P.129-137;
36. Williams R.R., Hunt S.C., Hasstedt S.J. et al. Definition of genetic factors in hypertension a search for major genes, polygenes, and homogeneous subtypes. // J. Cardiovasc. Pharmacol. -1988. -Vol. 12. -№ 3. -P.57-520;
37. Williams R.R., Hunt S.C., Hasstedt. Current knowledge regarding the genetics of human hypertension. // J. Hypertens. -1989. -№ 7. -P.8-13;
38. Williams R.R., Hunt S.C., Hopkins P.N. et al. Hypertension. // Amer. J. Hypertens. -1993. -Vol. 6, № 2. -P.319-327;

Abstract

The aim of the study was to clarify the role of congenital anomalies of kidneys, renal vessels and urogenital organs in arterial hypertension (AH) development and progression among young men — potential military recruits undergoing medical expertise. In total, 60 men aged 16-26 years (mean age 20,2±0,7 years), with Stage I-II AH (WHO, 1997) were examined, together with 79 parents (39 fathers, 40 mothers) aged 38-61 years (mean age 47,4±0,5 years). Seventy-one parents had Stage I-III AH, 8 (2 men, 6 women) had normal blood pressure (BP) level. Clinical and instrumental examination included dynamic and static scintigraphy, renal ultrasound, Doppler angiography, excretory urography, measurement of endogenous creatinine glomerular filtration rate, morning albuminuria, and plasma uric acid level. ABO red blood cell antigens and rhesus factor were used as genetic markers. All recruits also underwent echocardiography and 24-hour BP monitoring during antihypertensive medication-free period.

AH syndrome, often hereditary, was associated with various renal pathologies diagnosed via complex clinical and instrumental examination.

Keywords: Arterial hypertension, hereditary pathology, renal disease, young men.

Поступила 03/12 — 2007

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I – II СТАДИИ

Улыбина О.В., Люсов В.А., Волов Н.А., Федулаев Ю.Н., Федосеева О.С.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1

Резюме

У 133 больных гипертонической болезнью I-II стадии в возрасте от 38 до 59 лет проведена оценка временных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые были сопоставлены с эхокардиографическими показателями толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ). У больных с длительностью гипертонического анамнеза не более 7 лет отмечены достоверно большие значения основных показателей ВСР в отличие от показателей больных с более длительным гипертоническим анамнезом. Увеличивающиеся показатели ИММЛЖ и ОТСЛЖ на фоне увеличения длительности гипертонического анамнеза достоверно снижают большинство показателей ВСР.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, временные показатели вариабельности сердечного ритма, индекс массы миокарда левого желудочка, относительная толщина стенок левого желудочка.

Рассматривая вариабельность сердечного ритма (ВСР) как адаптационный механизм управления вегетативным балансом всего организма, регулирующим его функциональные резервы, сердечно-сосудистая система является самым ярким примером иерархической взаимоподчиненности, где в нормальных условиях каждый нижний уровень функционирует автономно, а при развитии патологического процесса с целью сохранения гомеостаза активируются высшие уровни управления [8,10]. Процесс адаптации, требующий информационных, энергетических и метаболических ресурсов, осуществляется через нервные, эндокринные, гуморальные механизмы и условно делится на автономную и центральную составляющие [1,3]. Вмешательство центральных механизмов регуляции в работу автономных происходит только тогда, когда последние перестают оптимально выполнять свои задачи, при этом, анализируя ВСР, мы имеем возможность не только оценивать функциональное состояние организма, но и следить за его динамикой вплоть до патологического состояния, характеризующегося резким снижением ВСР и высокой вероятностью смерти [9]. В многочисленных исследованиях показано, что снижение показателей ВСР, свидетельствующее о нарушении вегетативного контроля над работой сердечно-сосудистой системы, является прогностически неблагоприятным фактором, четко коррелирующим с такими традиционными критериями неблагоприятного прогноза как желудочковая экстрасистолия высоких градаций по классификации В. Lowen, перенесенные эпизоды фибрилляции желу-

дочков, снижение глобальной сократимости левого желудочка, нарастающая сердечная недостаточность, большая продолжительность ишемии миокарда [2, 5]. Гипертоническая болезнь сопряжена с различной степенью выраженности дисбаланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями в силу большого количества центральных и периферических факторов, влияющих на качественные и количественные показатели сердечного выброса и факторов, влияющих на сосудистый тонус, при этом единого мнения об определенной направленности вегетативного гомеостаза, как о причине развития гипертонической болезни, нет [5].

Целью нашей работы явилось изучение взаимосвязи длительности гипертонического анамнеза, эхокардиографических, морфологических показателей состояния левого желудочка и временных показателей ВСР.

Материал и методы

В исследование включены 133 пациента (90 мужчин и 43 женщины) в возрасте 38 – 63 лет с гипертонической болезнью I – II стадии, диагноз которой ставили на основании критериев ВОЗ (1999). Длительность гипертонического анамнеза до 7 лет отмечена у 65 пациентов (48,9 %) – 1 группа, свыше 7 лет – у 68 (51,1 %) пациентов – 2 группа. В исследование не включали пациентов с симптоматическими артериальными гипертониями и сниженной глобальной сократимостью левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 50 % по данным эхокардиографии). В качестве инструментальных мето-

Таблица 1

**Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от возраста пациентов
и количественных эхокардиографических показателей левого желудочка**

Показатели	Возраст <45 лет (n=65; 1 группа)				Возраст >45 лет (n=68; 2 группа)			
	ИММЛЖ -N n=27	ИММЛЖ >N n=38	ОТС >0,45 n=34	ОТС <0,45 n=31	ИММЛЖ -N n=21	ИММЛЖ >N n=47	ОТС >0,45 n=44	ОТС <0,45 n=24
SDNN, мс	161,9 ± 9,04	143,2 ± 5,4*	94,7 ± 3,7**	130,1 ± 8,0*	132,4 ± 4,93*	126,5 ± 3,35*	88,1 ± 2,6**	119,4 ± 6,2*
SDANN, мс	150,0 ± 11,0	127,9 ± 5,9*	80,0 ± 3,1**	123,1 ± 10,5*	118,9 ± 5,6**	115,5 ± 6,6**	71,0 ± 1,9**	108,2 ± 7,7**
PNN50, %	12,2 ± 2,5	9,9 ± 0,98	3,2 ± 0,38**	5,7 ± 0,78**	7,9 ± 0,79*	4,7 ± 0,77**	2,6 ± 0,25**	4,9 ± 0,61**
TI, усл.ед.	34,2 ± 2,1	31,4 ± 2,04	33,0 ± 1,9	36,4 ± 1,8	26,2 ± 1,7**	21,9 ± 1,5**	28,0 ± 1,4**	30,1 ± 1,1*
RMSSD, мс	38,4 ± 4,4	33,6 ± 2,0	24,6 ± 2,7**	27,0 ± 2,6*	31,5 ± 1,8*	27,0 ± 2,4**	18,3 ± 2,1**	23,9 ± 2,2**
ЦИ, усл.ед.	1,24 ± 0,07	1,15 ± 0,06	1,12 ± 0,05	1,17 ± 0,05	1,21 ± 0,05	1,13 ± 0,06	1,11 ± 0,06	1,16 ± 0,04

Примечание: * – $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

дов исследования использовали: суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с использованием трехканального кардиорегастратора “Кама” и оригинальной PC-программы “Diacard” v.2.0 с определением по суточному массиву временных показателей BCP: SDNN (мс) — стандартное отклонение среднего значения для всех синусовых RR интервалов; SDANN (мс) — стандартное отклонение среднего значения RR для 5-ти минутных выбранных интервалов 24-часовой записи; pNN50 (%) — процент последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс; TI (триангулярный индекс) — интеграл плотности распределения RR, усл.ед.; RMSSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей последовательных RR интервалов; ЦИ (циркадный индекс) — соотношение среднесуточной ЧСС к средненочной, усл.ед. Степень морфологических изменений в сопряженной с гипертонической болезнью гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) оценивали на основании толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, мм), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²) и относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС, %) с определением концентрического или эксцентрического характера ГЛЖ по результатам эхокардиографического исследования в М и В-режимах с использованием эхокамеры “Aloka-SSD-650”.

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

нии, ИММЛЖ, ОТС, временные показатели BCP) оценивали по методу квадратов Пирсона [4].

Результаты

Среди пациентов, длительность гипертонического анамнеза у которых не превышала 7 лет, показатель ИММЛЖ составил $93,3 \pm 1,75$, а у пациентов с более длительным гипертоническим анамнезом — $114,8 \pm 2,6$ ($p < 0,001$), при этом показатели ОТС по критерию возраста пациентов и длительности гипертонического анамнеза достоверно не различались ($p > 0,05$).

Из данных, представленных в табл.1, видно, что максимальное снижение показателя SDNN было отмечено у пациентов с длительным гипертоническим анамнезом (группа 2), сочетающимся с концентрической гипертрофией миокарда (ОТС > 0,45; ИММЛЖ > 125 г/м²) и по сравнению с пациентами, имеющими относительно небольшую продолжительность артериальной гипертонии (группа 1 при отсутствии значимых критериев гипертрофии миокарда (ОТС < 0,45; ИММЛЖ < 125 г/м²) было достоверно меньше — на 45,6 % ($p < 0,001$). Внутри 1-й группы наиболее неблагоприятный показатель SDNN был получен также у пациентов с признаками концентрической ГЛЖ, который был достоверно ниже на 41,6 % ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами той же группы без эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка. У больных с эксцентрической ГЛЖ 1-й и 2-й групп SDNN был достоверно меньше соответственно на 19,7 % и 26,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без гипертрофии левого желудочка.

Показатель SDANN в зависимости от типа ГЛЖ имел несколько большие абсолютные показатели снижения по сравнению с пациентами без ГЛЖ. Так у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда 1-й и 2-й групп снижение было достоверным и соответственно составило 46,7 % и 52,7 % ($p < 0,001$), а у пациентов с эксцентрической гипертрофией — 17,9 % ($p < 0,05$) и 27,9 % ($p < 0,001$).

Снижение PNN50 с большей степенью достовер-

Таблица № 2

Корреляционная связь (r) временных показателей вариабельности сердечного ритма некоторых структурных показателей левого желудочка

Показатели	ТМЖП	ТЗСЛЖ	ИММЛЖ	ОТС
SDNN	- 0,47	- 0,40	- 0,46	- 0,42
SDANN	- 0,54	- 0,42	- 0,39	- 0,56
PNN50	- 0,31	- 0,28	- 0,26	- 0,19
TI - 0,39	- 0,24	- 0,29	- 0,31	
RMSSD	- 0,22	- 0,19	- 0,18	- 0,12
ЦИ	- 0,38	- 0,14	- 0,07	- 0,09

ности было отмечено в 1-й и 2-й группах у пациентов с концентрической ГЛЖ по сравнению с пациентами 1-й группы без гипертрофии, соответственно на 73,8 % и 78,7 % ($p < 0,001$). У больных с эксцентрической гипертрофией снижение PNN50 составило соответственно 53,3 % и 59,9 % ($p < 0,001$).

TI внутри 1-й группы достоверно не различался в зависимости от типа ГЛЖ, а у больных 2-й группы его максимальное снижение ассоциировалось с концентрической гипертрофией миокарда на 36,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателем 1-й группы — без гипертрофии левого желудочка.

Снижение RMSSD у больных 1-й группы не было достоверно связано с показателями ИММЛЖ, а в большей степени ассоциировалось с концентрической гипертрофией миокарда в старшей возрастной (2-й) группе и было достоверно меньшим — на 52,4 % ($p < 0,001$) — по сравнению с показателем 1-й группы пациентов без признаков ГЛЖ.

При сравнительной оценке абсолютных показателей ЦИ, отражающего среднедневной/средненочной баланс или дисбаланс компонентов вегетативной нервной системы, достоверного различия между этим показателем в зависимости от типа ГЛЖ получено не было. При этом недостоверная тенденция к снижению этого показателя за счет усиления симпатического компонента вегетативной нервной системы в ночное время в большей степени ассоциировалась с концентрической гипертрофией миокарда у пациентов более старшей возрастной группы.

При оценке корреляции отдельных временных показателей ВСР и отдельных качественно-количественных показателей, характеризующих ГЛЖ среди всех обследованных больных, обращает на себя внимание наиболее выраженная обратно пропорциональная зависимость между структурными показателями ГЛЖ и SDANN, в меньшей степени — с SDNN (табл. 2). При оценке остальных изучаемых показателей степень обратной корреляционной связи значительно меньше.

Обсуждение

Опыт изучения временных показателей ВСР у больных с гипертонической болезнью убедительно доказал, что у пациентов с небольшой продолжительностью гипертонического анамнеза их количественные

значения не отличаются от нормальных и большинство морфологических (эхокардиографических) изменений в миокарде при адекватной терапии целесообразно рассматривать как обратимые [5]. В нашей работе среди пациентов, гипертонический анамнез которых не превышал 7 лет, только у пациентов с убедительными количественными показателями концентрической ГЛЖ показатели ВСР значимо снижены по сравнению с нормой. Увеличение возраста пациентов с параллельным увеличением гипертонического анамнеза и усилением качественно-количественных структурных проявлений ГЛЖ сопряжено с прогрессирующим снижением временных показателей ВСР. Показатели ВСР, характеризующие “медленные” суточные тенденции в организации сердечного ритма и сопряженные с прогрессированием ГЛЖ (до концентрической ее формы) в виде SDNN, SDANN, TI имеют достоверную обратную корреляционную связь между собой. В нашей работе показатели SDNN, SDANN имеют высокую обратную корреляцию, в первую очередь, с эхокардиографическими критериями концентрической ГЛЖ, в меньшей степени — с эксцентрической ГЛЖ. По показателю TI в нашей работе более значимая отрицательная корреляция прослеживается с показателем ТМЖП, в большей степени, характеризующей эксцентрическую гипертрофию. Опосредованные вагусные влияния, в большей степени отражающие преобладание симпатического компонента над парасимпатическим и усиление гуморального влияния на синусовый узел, по временным показателям ВСР чаще отражает rN50, и в нашей работе, преобладает обратная корреляционная связь с ТМЖП, также характеризующей эксцентрическую ГЛЖ. Недостоверная тенденция по снижению ЦИ на фоне увеличения количества и степени выраженности признаков ГЛЖ, отмечающаяся у исследуемых нами пациентов, косвенно подтверждает преобладание симпатического компонента ВНС над парасимпатическим. Отмеченное в литературе отсутствие различий временных показателей ВСР у пациентов с эксцентрической ГЛЖ и отсутствием признаков ГЛЖ, а также более низкие показатели ВСР у больных с концентрической ГЛЖ, принято объяснять более выраженным дисбалансом автономной регуляции сердца в виде ярче выраженной и системной симпатикотонии вследствие раздражения сим-

патических волокон в утолщенном миокарде у пациентов с концентрическим типом ГЛЖ и параллельной стимуляцией ГЛЖ катехоламинами, альдостероном, ангиотензином II [5,6,7]. Однако, в нашей работе отмечена различная степень корреляции показателей, характеризующих одинаковые стороны вегетативного дисбаланса, что, по-видимому, не позволяет объяснить снижение временного спектра ВСП только морфологическими характеристиками ГЛЖ.

Выводы

1. Снижение показателей временных показателей вариабельности сердечного ритма имеет обратную корреляцию с увеличением сроков гипертонического анамнеза и сопряженного с ним увеличения степени гипертрофии левого желудочка (от эксцентрического ее типа к концентрическому).

Литература

1. Антипова О.С. Взаимосвязь вегетативной регуляции с уровнем тревожности и депрессии, характером коммуникативных поведенческих реакций и механизмами психологической защиты больных бронхиальной астмой // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. 2004, № 6. Стр. 16–19.
2. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Мшаех Ю.А. Азбука вариабельности сердечного ритма – Ставрополь. 2002. – 112 с.
3. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. 2004, № 1. Стр. 54–64.
4. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Москва “ГЭОТАР-Медиа” 2006, стр.152–166.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Изд. второе, переработанное и доп.: Иваново: Ивановск. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
6. Потешкина Н.Г., Туев А.В., Григориади Н.Е. Временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. 2002, № 30, стр.54–57.
7. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Галимзянов Д.М. и др. Вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние скелетных мышц при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2003, № 3, стр.134–139.
8. Фролов А.В. Вариабельность и устойчивость – важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы // Клиническая информатика и телемедицина. 2005, № 1. Стр.32–36.
9. Bonnemeier H., Richardt G., Potratz J. et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2003; 14(8): 791–9.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. 1996; 93: 1043–1065).

Abstract

In 133 patients with Stage I-II essential arterial hypertension (AH), aged 38–59 years, time parameters of heart rate variability (HRV) were compared to echocardiography data on interventricular septum thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), LV myocardial mass index (LVMMI) and LV wall relative thickness (LVWRT). In patients with AH anamnesis of less than 7 years, principal HRV parameters were higher than in participants with longer AH duration. In the latter group, increased LVMMI and LVWRT were associated with reduced HRV parameters.

Keywords: Essential arterial hypertension, time parameters of heart rate variability, left ventricular myocardial mass index, left ventricular wall relative thickness.

Поступила 29/02-2008

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ I СТЕПЕНИ

Гиляревский С.Р., Андреева И.Г., Балашова Н.В., Пронина В.П., Федорова С.И., Попов В.В.

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава; Московский областной клинический НИИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Резюме

В исследование было включено 25 мужчин (средний возраст — $29,24 \pm 0,76$ лет) с артериальной гипертонией I степени (АГ I). Группа контроля представлена 25 практически здоровыми мужчинами (средний возраст — $30,27 \pm 0,59$ лет). Пациентам обеих групп проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплеровским исследованием кровотока, анализ вариабельности сердечного ритма сердца (ВСР); в сыворотке крови определяли уровень холестерина и его фракций.

По данным корреляционного анализа вегетативных показателей, уровня холестерина и его фракций в сыворотке крови с морфофункциональными показателями состояния миокарда у больных АГ I отмечено увеличение числа и абсолютных значений корреляционных связей по сравнению с практически здоровыми лицами, что может свидетельствовать о более жесткой нейро-гуморальной регуляции сердечной деятельности у больных АГ I по сравнению с практически здоровыми лицами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность ритма сердца.

Согласно современным рекомендациям, артериальная гипертония (АГ) диагностируется при уровне артериального давления (АД) 140/90 мм рт.ст. и выше. В то же время оптимальным считается уровень АД ниже 120/80 мм рт.ст., а риск сердечно-сосудистых заболеваний начинает увеличиваться уже с уровня АД 115/75 мм рт.ст. [9]. В связи с этим чрезвычайно важно выявление лиц, наиболее предрасположенных к развитию данной патологии. В основе современных представлений о регуляции и поддержании АД в организме на оптимальном уровне лежат результаты многолетних исследований. В то же время во взрослой, социально значимой популяции (25–35 лет) патогенез формирования АГ недостаточно изучен. Вегетативно-гуморальная регуляция играет ключевую роль как в адаптационно-компенсаторных реакциях организма, так и формировании любого патологического процесса [6], в том числе и АГ. Можно констатировать, что вмешательство вегетативной нервной системы в патогенез АГ прямо или косвенно прослеживается в каждом варианте формирования хронически повышенного АД. Более того, независимо от первичности и выраженности патологического срыва в том или ином звене многоуровневой системы поддержания АД, конечным адресом нарушений является состояние периферического взаимодействия вегетативных терминалей и сосудистой стенки.

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является неинвазивным методом диагностики функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 3, 4, 10]. Данные клинических исследований изменения ВСР при АГ свидетельствуют о преобладании тонуса симпатического отдела нервной системы на фоне снижения показателей, характеризующих парасимпатический компонент регуляции. Установлена

высокая прогностическая значимость показателей ВСР в определении риска сердечно-сосудистых осложнений и внезапной кардиальной смерти [12, 13, 14]. Однако в силу того, что нейро-гуморальная система характеризуется многоступенчатостью и сложностью взаимовлияний различных ее компонентов полученные в различных исследованиях данные противоречивы, многие вопросы остаются неразрешенными.

Целью исследования явилось определение у практически здоровых лиц и больных АГ I ст. корреляционных взаимоотношений между показателями ВСР, параметрами ЭхоКГ и уровнем липидов в сыворотке крови.

Материалы и методы

Обследовано 50 мужчин в возрасте 25–35 лет. Все обследованные лица были разделены на 2 группы. В первую группу (контрольную) вошли 25 практически здоровых мужчин (средний возраст — $30,27 \pm 0,59$ лет) с оптимальным АД ($<120/80$ мм рт.ст.), нормальным АД ($<130/85$ мм рт.ст.) и высоким нормальным АД ($<130-139/85-89$ мм рт.ст.), которое регистрировалось неоднократно. Вторая группа (основная) была сформирована из 25 мужчин (средний возраст — $29,24 \pm 0,76$ лет) с АГ I степени (АД — $140-159/90-99$ мм рт.ст.) в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004) на основании данных анамнеза после неоднократного амбулаторного измерения АД и обследования, исключающего вторичный генез АГ. Из исследования исключались лица, имевшие нарушения ритма сердца, бронхиальную астму, черепно-мозговые травмы или нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет, нарушение функций щитовидной железы, печеночную и почечную недостаточность, лица с психическими заболеваниями, злоупотребляющие алкого-

лем, а также те, у которых в день обследования отмечалось нарушение ночного сна, имело место нарушение режима дня (чрезмерная эмоциональная активность, значительная физическая нагрузка и т.д.).

Для постановки диагноза АГ I ст. и распределения обследованных по группам выполняли трехкратное измерение АД с интервалами 5 минут по методу Короткова в положении сидя в спокойной обстановке, после 10-минутного отдыха, через 30 мин после курения (у курящих). За показатели АД принимали средние цифры, полученные при трех измерениях.

Всем обследованным было проведено СМАД. По данным СМАД анализировали отдельно в дневные и ночные часы усредненные значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени САД и ДАД (ИВ САД и ИВ ДАД), вариабельность АД, а также суточные индексы САД и ДАД (СИ САД и СИ ДАД). При анализе ночных показателей вариабельности АД учитывали качество сна, при нарушениях последнего результаты исключались из исследования. Эти условия позволили избежать включения в анализ чрезмерных, плохо контролируемых ситуационно-обусловленных прессорных реакций.

Оценка линейных размеров и объемных показателей сердца, состояния клапанного аппарата проводилась методом ЭхоКГ [8, 11] с доплеровским исследованием кровотока на аппарате Hitachi. Измерение толщины стенок и размеров полостей проводили в М-режиме. Определяли размеры левого предсердия (ЛП), массу миокарда, индекс массы миокарда (ИММ) [ИММ = масса миокарда/площадь поверхности тела], конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в см и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в см в диастоле. Объемы ЛЖ определяли по методике Simpson [11] на основании анализа изображения ЛЖ в 4-х камерной позиции. Рассчитывали объемы по формуле Theichols. Определяли конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ в мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ в мл, ударный объем (УО) ЛЖ в мл [УО ЛЖ = КДО ЛЖ – КСО ЛЖ], фракцию выброса (ФВ) ЛЖ в % [ФВ = (КДО ЛЖ – КСО ЛЖ)/КДО ЛЖ * 100 %]. Для оценки трансмитрального кровотока использовали следующие показатели: пик Е (м/с), пик А (м/с), Е/А, IVRT (мс), dT (мс).

При изучении вегетативной регуляции сердца использовали методику Баевского Р.М. [4] на аппарате "Полиспектр" — исходно в положении покоя, лежа, и в условиях активной ортостатической пробы (АОП) по стандартной методике. Исследование ВРС проводили в одно и то же время суток, натощак, в условиях расслабленного бодрствования. Запись ЭКГ производилась при спокойном дыхании. Перед началом исследования на адаптацию пациента к окружающим условиям отводилось 10 минут. Оценивали показатели временного

анализа: 1) среднюю продолжительность интервала RR (mean RR, мс); 2) стандартное отклонение интервала RR (SDNN, мс); 3) процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, %); 4) корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (r-MSSD); 5) CV — коэффициент вариации. При спектральном анализе ВРС в 5-минутной записи определяли значения мощностей высокочастотных (High Frequency — HF, дыхательные волны) — 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 сек), низкочастотных (Low Frequency — LF, медленные волны 1-го порядка) — 0,15–0,04 Гц (6,5–25 сек) и очень низкочастотных (Very Low Frequency — VLF, медленные волны 2-го порядка) — 0,04–0,003 Гц (25–333 сек) диапазонов, согласно евро-американским рекомендациям [5]. Общая мощность — TP (Total Power) спектра определялась как сумма мощностей в диапазонах HF, LF и VLF. По данным спектрального анализа сердечного ритма вычисляли индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF [4, 5].

Для оценки одного из факторов риска и неблагоприятного прогноза [7, 14] в сыворотке крови определяли уровень холестерина и его фракций (общий холестерин (оХС), холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, триглицериды (ТГ)) фотометрическим методом. Коэффициент атерогенности (КА) подсчитывали по формуле Климова.

Данные исследования представлены в виде $M \pm m$. Математическую обработку материала проводили с помощью статистических пакетов Excel, Statistica 6 с использованием критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили по Спирмену.

Результаты

Больные АГ I имели избыточную массу тела ($p < 0,001$) и соответственно избыточный индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$) по сравнению с практически здоровыми лицами (табл. 1). По росту группы были сопоставимы ($p = 0,57$).

В обеих группах уровень холестерина и его фракций был в пределах нормы (табл. 2). Статистически значимое повышение уровня ХС ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности и снижение уровня ХС ЛПВП в группе АГ I по сравнению с практически здоровыми лицами свидетельствуют о ранних изменениях в липидном спектре при развитии АГ.

При сравнении средних показателей САД и ДАД, индекса времени (ИВ) в дневное и ночное время суток, а также среднего пульсового АД у практически здоровых лиц и больных АГ I получены статистически значимые различия ($p < 0,01$), табл. 3. При оценке вариабельности АД в дневное и ночное время показатели САД и ДАД были в пределах нормы в обеих группах,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатели	Здоровые	Больные АГ I	p
Возраст	30,27±0,59	29,24±0,76	0,29
Вес, кг	77,73±2,02	90,64±3,19	0,00
Рост, м	1,81±0,01	1,80±0,01	0,48
ИМТ, кг/м ²	23,78±0,55	28,04±0,96	0,00

Таблица 2

Липидный спектр крови обследованных лиц¹⁹

Показатели липидного спектра крови	Здоровые	Больные АГ I	p
о ХС, (3,3–5,2) ммоль/л	4,61±0,17	5,09±0,23	0,10
ХС ЛПВП, (0,9–2,2) ммоль/л	1,48±0,07	1,25±0,08	0,04
ХС ЛПНП, (2,1–3,5) ммоль/л	2,66±0,12	3,34±0,26	0,02
Коэффициент атерогенности, (2,3–3,3)	2,32±0,11	3,53±0,32	0,02
ТГ, (0,55–2,2) ммоль/л	1,38±0,10	1,51±0,15	0,001

однако в группе АГ I дневная вариабельность САД и ночная вариабельность САД и ДАД были достоверно выше по сравнению с практически здоровыми лицами ($p=0,01$).

По данным ЭхоКГ с доплеровским исследованием кровотока (табл.4), у больных АГ I масса миокарда была выше по сравнению с практически здоровыми лицами ($p=0,02$), но при пересчете этого показателя на площадь поверхности тела значения оказались недостоверными ($p=0,29$). Также не было различий при сравнении объемных показателей ЛЖ, все они укладывались в пределы нормальных значений. У больных АГ I толщина задней стенки ЛЖ была больше по сравнению с практически здоровыми ($p=0,02$).

При анализе параметров трансмитрального кровотока в группе больных АГ I отмечалось увеличение времени диастолического расслабления ЛЖ: значения пика Е и Е/А были ниже ($p=0,03$), а показатель dT выше ($p=0,01$) по сравнению с практически здоровыми.

При исследовании параметров ВСР в состоянии покоя лежа (табл. 5) у больных АГ I были достоверно выше показатели ЧСС, САД, ДАД по сравнению с практически здоровыми ($p<0,001$); показатели же временного анализа (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, CV) были ниже ($p<0,01$). При сравнении показателей спектрального анализа в состоянии покоя в этой группе значения всех мощностей (TP, VLF, LF, HF) были достоверно ниже ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля. Индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF у больных АГ I был на 35 % ниже по сравнению с практически здоровыми. В структуре спектра в состоянии покоя значимые различия ($p<0,01$) были выявлены при сравнении относительного вклада высоко- и низкочастотной составляющих спектра (%LF и %HF) у больных АГ I, и отмечалась тенденция к увеличению на 24 % относительного вклада очень низкочастотной составляющей спектра (%VLF) по сравнению с практически здоровыми.

Таблица 3

Показатели СМАД у практически здоровых лиц и больных АГ I

Показатели СМАД:	Здоровые	Больные АГ I	p
День			
среднее САД, мм рт.ст.	122,26±2,05	145,41±1,88	0,00
среднее ДАД, мм рт.ст.	75,58±0,95	89,23±1,54	0,00
ИБ САД, %	5,63±1,87	65,29±6,13	0,00
ИБ ДАД, %	4,21±1,04	47,14±5,73	0,00
вариабельность САД, мм рт.ст.	10,18±0,49	12,62±0,69	0,01
вариабельность ДАД, мм рт.ст.	8,93±0,43	9,86±0,61	0,22
Ночь			
среднее САД, мм.рт.ст.	109,21±1,01	125,76±2,35	0,00
среднее ДАД, мм.рт.ст.	62,00±1,02	72,52±2,12	0,00
ИБ САД, %	6,16±1,62	50,33±6,86	0,00
ИБ ДАД, %	7,26±1,27	40,62±6,03	0,00
вариабельность САД, мм.рт.ст.	10,17±0,77	12,05±0,81	0,01
вариабельность ДАД, мм.рт.ст.	7,92±0,54	9,90±0,53	0,01
среднее пульсовое АД, мм.рт.ст.	48,76±0,98	55,86±2,00	0,00
СИ САД, %	12,06±0,73	14,21±1,30	0,16
СИ ДАД, %	17,82±0,89	18,71±1,82	0,44

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у практически здоровых и больных АГ I

Показатели ЭхоКГ	Здоровые	Больные АГ I	p
Корень аорты, см	3,20±0,04	3,21±0,08	0,91
Индекс массы миокарда, г/м ²	91,76±3,02	96,74±3,19	0,26
Масса миокарда, г	180,07±6,67	204,44±7,30	0,02
Левое предсердие, см	3,24±0,10	3,46±0,08	0,09
КДР, см	5,18±0,07	5,14±0,08	0,71
КСР, см	3,31±0,07	3,39±0,08	0,46
КДО, мл	130,31±4,13	127,18±4,10	0,59
КСО, мл	45,04±2,14	46,07±2,71	0,77
УО, мл	85,27±2,97	77,73±4,16	0,15
ФВ, %	66,04±0,92	64,08±1,28	0,22
Пик Е, м/с	0,86±0,01	0,79±0,03	0,03
Пик А, м/с	0,55±0,01	0,58±0,03	0,35
dT, мс	143,86±4,90	179,47±17,52	0,01
IVRT, мс	75,71±1,19	81,93±2,04	0,10
Е/А	1,51±0,05	1,34±0,06	0,03
МЖП, см	0,94±0,02	0,97±0,02	0,29
ЗСЛЖ, см	0,94±0,02	1,01±0,02	0,02

Из данных табл. 6 видно, что при АОП у больных АГ I были достоверно выше показатели ЧСС, САД, ДАД ($p<0,001$) по сравнению с практически здоровыми лицами; все показатели временного анализа были ниже, при этом статистически значимые различия ($p<0,01$) были получены при сравнении RRNN, SDNN, pNN50, CV. Показатель RMSSD у больных АГ I был ниже ($p=0,28$, нд) по сравнению с практически здоровыми. При сравнении показателей спектрального анализа в покое в группе АГ I значения всех мощностей спектра (TP, VLF, LF, HF)

были достоверно ниже ($p<0,01$), а индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF у больных АГ I был на 35 % выше по сравнению с практически здоровыми. Достоверной разницы в структуре спектра при АОП при сравнении двух групп получено не было.

Отмечалась тенденция к снижению вклада очень низкочастотной (%VLF) и высокочастотной (%HF) составляющих и небольшому увеличению вклада низкочастотной (%LF) составляющей спектра у больных АГ I.

Таблица 5

Показатели ВРС у практически здоровых и больных АГ I в состоянии покоя лежа

Показатели	Здоровые	Больные АГ I	p
ЧСС лежа, уд. в мин.	62,23±1,56	77,48±2,40	0,00
САД, мм.рт.ст	126,23±3,03	142,72±2,56	0,00
ДАД, мм.рт.ст	81,65±2,21	94,60±2,11	0,00
Показатели временного анализа			
RRNN, мс	982,00±21,80	781,12±22,62	0,00
SDNN, мс	68,00±4,25	43,16±2,62	0,00
RMSSD, мс	60,81±5,58	33,12±3,75	0,00
pNN50, %	25,24±3,64	10,94±2,90	0,00
CV, %	6,58±0,35	5,24±0,12	0,00
Показатели спектрального анализа			
TP, мс ²	4842,08±558,96	2296,88±259,02	0,00
VLF, мс ²	1584,31±208,91	898,16±141,15	0,01
LF, мс ²	1690,46±186,18	844,76±108,66	0,00
HF, мс ²	1567,27±257,70	554,04±83,79	0,00
LF norm, н.у.	57,31±2,80	62,50±2,69	0,04
HF norm, н.у.	42,69±2,80	37,50±2,69	0,19
LF/HF	1,73±0,27	2,33±0,17	0,07
Структура спектра			
%VLF	31,42±2,05	38,82±3,26	0,06
%LF	38,99±2,20	25,95±0,30	0,00
%HF	29,18±2,29	16,03±1,05	0,00

Таблица 6

Показатели ВРС у практически здоровых и больных АГ I при активной ортостатической пробе

Показатели	Здоровые	Больные АГ I	p
ЧСС стоя, уд. в мин.	80,50±2,01	90,60±2,85	0,01
САД, мм.рт.ст	123,62±3,53	141,52±2,32	0,00
ДАД, мм.рт.ст	86,38±2,05	101,40±2,36	0,00
Показатели временного анализа			
RRNN, мс	760,62±18,05	672,24±19,59	0,00
SDNN, мс	60,31±3,70	42,40±2,96	0,00
RMSSD, мс	33,69±2,97	28,20±4,10	0,28
pNN50, %	8,40±1,44	0,05±0,02	0,00
CV, %	7,66±0,46	4,41±0,06	0,00
Показатели спектрального анализа			
TP, мс ²	4910,38±538,88	2560,68±300,90	0,00
VLF, мс ²	1880,73±338,70	749,48±135,82	0,00
LF, мс ²	2362,73±319,16	1419,04±170,39	0,01
HF, мс ²	666,98±97,50	392,28±76,14	0,03
LF norm, п.у.	77,36±2,40	86,20±2,90	0,02
HF norm, п.у.	22,64±2,40	13,80±2,9	0,02
LF/HF	5,60±0,96	6,27±0,86	0,61
Структура спектра			
%VLF	35,22±3,78	26,60±2,40	0,05
%LF	51,13±3,10	54,22±2,82	0,47
%HF	13,85±1,59	10,70±0,20	0,06

У больных АГ I выявлены корреляционные зависимости между показателями ЭхоКГ (размерами левого предсердия, КДР, КСР, ФВ, показателями трансмитрального кровотока) и липидным спектром, и показателями временного анализа ВРС в состоянии покоя лежа (RRNN, RRNN, RMSSD) (табл. 7).

Обсуждение

Масса тела, ИМТ, рассматриваемые в качестве факторов риска и неблагоприятного прогноза АГ, в основной группе были достоверно ниже ($p=0,001$), при этом содержание холестерина в сыворотке крови не различалось. Значимые различия между группами были выявлены при сравнении показателей липидограммы (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности), а также по ре-

зультатам СМАД. По данным ЭхоКГ с доплеровским исследованием кровотока, в обеих группах все линейные и объемные показатели ЛЖ были в пределах нормальных значений, что может свидетельствовать об отсутствии на этом этапе развития заболевания (АГ I) морфологических изменений в сердечной мышце. Значимые различия между группами были выявлены при сравнении массы миокарда, ТЗСЛЖ и показателей трансмитрального кровотока (пик E, E/A, dT). При оценке вегетативной регуляции у больных АГ I по сравнению с практически здоровыми лицами в состоянии покоя обращает на себя внимание статистически значимое снижение показателей временного и спектрального анализа. В структуре спектра у больных АГ I в состоянии покоя достоверно снижены % HF и % LF при нормальных значениях %VLF. При проведении АОП у больных АГ I

Таблица 7

Корреляционные взаимосвязи между показателями ВРС в состоянии покоя лежа, ЭхоКГ, уровнем липидов в сыворотке крови у больных АГ I ($p<0,05$)

Показатели	Масса миокарда, г	ЛП, см	КДР, см	КСР, см	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	ФВ, %	пик E, м/с	пик A, м/с	dT, мс	IVRT, мс	МЖП, см	ЗСЛЖ, см
Рост, м		1,00	1,00	1,00				0,76	1,00	1,00			1,00	1,00
ИМТ кг/м ²								0,72	0,97	0,97			0,96	0,96
oXC	-0,73	0,80	0,80	0,81					0,85	0,86			0,88	0,88
ХС ЛПВП	-0,78	0,79	0,79	0,80					0,84	0,85			0,87	0,87
ХС ЛПНП	-0,78	0,79	0,78	0,80					0,84	0,85			0,87	0,87
КА	-0,79	0,78	0,78	0,79					0,83	0,84			0,86	0,87
ТГ	-0,77	0,78	0,78	0,79					0,83	0,84			0,86	0,87
Показатели ВРС в состоянии покоя лежа														
RRNN, мс													-0,69	-0,70
RMSSD, мс													0,7	0,7

по сравнению с практически здоровыми лицами были статистически выше показатели ЧСС, САД, ДАД, достоверно снижены показатели временного и спектрального анализа, а также выявлена тенденция к снижению % VLF и % HF и повышению % LF. Изменение относительного вклада частотных характеристик спектра по данным ВРС (в покое и при АОП) может трактоваться в качестве начинающихся нарушений вегетативной регуляции ССС при АГ I.

При проведении корреляционного анализа вегетативных показателей, морфофункциональных показателей состояния миокарда, уровня холестерина и его фракций в сыворотке крови и АД было выявлено, что у больных АГ I в состоянии покоя происходит увеличение абсолютных значений и появление дополнительных корреляционных связей по сравнению с практически здоровыми лицами, что подтверждает включение адаптационных механизмов на начальном этапе формирования АГ, тогда как при АОП произо-

шло разрушение сформировавшихся в состоянии покоя корреляционных связей, что может свидетельствовать о срыве адаптационных механизмов.

Заключение

Проведение комплексного многофункционального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у больных АГ I позволяет выявить факторы риска и неблагоприятного прогноза на раннем этапе заболевания, которые выразились в достоверном увеличении массы тела, индекса массы тела, массы миокарда, уровня ХС ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности, снижении уровня ХС ЛПВП, изменении показателей СМАД, ЭхоКГ и ВРС (в состоянии покоя лежа и при АОП) по сравнению с практически здоровыми лицами. На начальном этапе формирования АГ происходит включение адаптационных механизмов, поддерживающих нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности.

Литература

1. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. — Ставрополь: Принт-мастер, 2002. — 112 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — С.108–127.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984, 220 с.
4. Баевский Р.М. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) Москва, 2002, 52 с.
5. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (Рекомендации) // Вестник аритмологии. — 1999. — № 11. — С.53–78.
6. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. — М.: Медицина, 1991 — 624с.
7. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. — СПб., 2002. — 288 с.
8. Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар, 1998. — 298 с.
9. Оганов Р.Г. Профилактика артериальной гипертензии. — В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. / Под редакцией Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005. — 784 с.: ил.
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца // Кардиология. — 1996. — № 10. — С.87–97.
11. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. /Пер с англ. под ред. Митькова В.В. М.: Видар, 1999. — 512с.
12. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Факторы, связанные с низкой вариабельностью ритма сердца, оцененные за короткое время в покое в ранние сроки инфаркта миокарда // Кардиология. — 2001. — Т.8. — с. 4–10.
13. Bigger J.T., Steinman R.C., Rolnitzky L.M. et al. Power Law Behavior of RR-Interval Variability in Healthy Middle-Aged Persons, Persons with Recent Acute Myocardial Infarction With Heart Transplants // Circulation. — 1996. — Vol.93. — P.2142–2151.
14. Navas-Nacher E., Colangelo L. et al. Risk Factors for Coronary Heart Disease in men 18 to 39 years of age // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P.433–439.

Abstract

The study included 25 men (mean age 29,24±0,76 years) with Stage I arterial hypertension (AH-I). The control group consisted of 25 healthy men (mean age 30,27±0,59 years). All groups underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG) with Doppler ultrasound, heart rate variability (HRV) assessment, and cholesterol fraction measurement.

Analysing the correlations between vegetative parameters, levels of cholesterol and its fractions, myocardial morphology and function, it has been demonstrated that in AH-I patients, the number and strength of correlations are higher than in healthy participants. This points to a possibility of more rigid neuro-humoral cardiovascular regulation in AH-I patients, comparing to healthy individuals.

Keywords: Arterial hypertension, heart rate variability.

Поступила 15/02-2008

ОБЪЕМНАЯ НАГРУЗКА НА СЕРДЦЕ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕОСЛОЖНЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Бейшенкулов М.Т., Баитова Г.М.

Отделение ургентной кардиологии НЦКиТ имени академика М.Миррахимова, Бишкек, Киргизстан

Резюме

С целью прогнозирования сердечной недостаточности (СН) у 192 больных Q волновым ИМ (QИМ) применялась кратковременная объемная нагрузка (ОН) на сердце на 3-и сутки заболевания. Группы больных: 1 группа – QИМ с СН II (Киллип) (n=50); 2 группа – QИМ без СН (ФВ ЛЖ > 40 %) (n=108); 3 группа – QИМ без СН (ФВ ЛЖ > 40 %) (n=34) с “патологической” реакцией на ОН; больные данной группы вместо бета-блокатора принимали бета-блокатор с альфа-блокирующим эффектом – карведилол; контроль – здоровые лица (n=20). Выявлено, что у здоровых лиц при ОН на сердце систолическая (СФ) и диастолическая (ДФ) функции ЛЖ улучшаются, а форма ЛЖ становится более эллипсовидной (нормальная реакция на ОН), у больных ИМ с СН II класса по Киллип при ОН сердца ухудшается СФ, структура наполнения ЛЖ, форма ЛЖ становится более шарообразной (“патологическая” реакция), у больных неосложненным ИМ с ФВ ЛЖ > 40 % при ОН сердца в 40 % случаев выявлялась “нормальная”, а в 60 %- “патологическая” реакция. В течение 1 года СН развивалась только у больных с “патологической” реакцией на ОН в 28,1 % случаев. Доказано, что длительное применение карведилола позволяет снизить частоту развития СН у больных с неосложненным QИМ с “патологической” реакцией на ОН с 28,1 % до 11,8 % (p<0,05).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, объемная нагрузка сердца, систолическая, диастолическая функция ЛЖ, геометрия ЛЖ, карведилол.

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее тяжелых осложнений инфаркта миокарда (ИМ) [1,9]. У части больных ИМ СН развивается с первых дней заболевания, в этом случае проводится активное консервативное и инвазивное лечение. Однако в достаточно большом количестве случаев ИМ в дебюте болезни симптомов СН нет, сократительная способность ЛЖ относительно сохранена, но впоследствии, зачастую после выписки из стационара, развиваются клинические признаки этого тяжелого осложнения [4,11]. Очень важно выявлять таких больных с высоким риском развития СН именно в ранние сроки с целью активного консервативного и, что важно, инвазивного лечения [2].

Решить эту проблему возможно с помощью стресс ЭхоКГ, путем объемной нагрузки (ОН) на сердце с помощью аппарата “Вакуум”.

Материал и методы

Было обследовано 192 больных Q волновым ИМ (QИМ) с элевацией сегмента ST

Критерии включения в исследование:

1. Ангинозный приступ длительностью более 20 мин.
2. ЭКГ: элевация ST с последующим образованием патологического Q и отрицательного T на ЭКГ (передняя локализация).
3. Возраст до 70 лет, мужской пол.
4. Увеличение активности тропонина Т.

Критерии исключения:

1. Почечная и печеночная недостаточность.
2. Клапанные пороки сердца.

3. Гипертрофия отделов сердца.

Выявление лиц с высоким риском развития СН проводилось у 142 больных QИМ, которые подвергались ОН на сердце с помощью аппарата “Вакуум”. Также ОН была проведена 20 здоровым мужчинам (контроль) и 50 больным QИМ с острой СН II класса по Киллип (застойные хрипы в легких, занимающие менее 50 % поверхности легких и/или протодиастолический ритм галопа).

Группы исследуемых:

Контрольная группа – здоровые лица (n=20);

1 группа – QИМ с СН II (Киллип) (n=50);

2 группа – QИМ без СН (ФВ ЛЖ > 40 %) (n=108) разделена на подгруппы: 2а гр.- с “нормальной”, 2б гр. – с “патологической” реакцией на ОН.

3 группа – QИМ без СН (ФВ ЛЖ > 40 %) (n=34) с “патологической” реакцией на ОН (на фоне приема карведилола).

Схемы лечения

Догоспитальный этап: НТГ, аспирин 250 мг, морфин, стрептокиназа 1,5 млн.ед. Госпитальный этап: аспирин внутрь, метопролол 100 мг внутрь, эналаприл 20 мг/сут, инфузия НТГ 24 часа, гепарин 15 тыс.ед в сутки подкожно 5 дней; больные 1-й группы прием метопролола начинали с маленьких доз.

В 3-й группе вместо метопролола больные получали карведилол 50мг/сутки (без титрования).

Методика проведения объемной нагрузки с помощью аппарата “Вакуум” [3].

Аппарат “Вакуум” представляет собой вакуумный насос, соединенный с помощью шлангов с двумя камерами. В камеры помещают нижние конечности

больного и герметизируют на уровне верхней трети бедра. Включают насос и снижают давление внутри камер на 60 мм. рт. ст. ниже атмосферного, при этом в венах нижних конечностей депонируется 600–800 мл крови. При одномоментной быстрой разгерметизации этот объем крови устремляется к сердцу, создавая нагрузку. Параллельно при этом регистрируют ЭхоКГ и Доплер ЭхоКГ с оценкой систолической, диастолической функции и ремоделирования ЛЖ.

Методы исследования

1. ЭКГ в 12 отведениях.

2. ЭхоКГ (систолическая функция и ремоделирование ЛЖ). Анализировались следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП, см), конечный систолический объем (КСО, мл3), конечный диастолический объем (КДО, см3), фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ, %), индекс сферичности систолический (ИСс ед) и диастолический (ИСд, ед), миокардиальный стресс диастолический (МСд, ед), относительная толщина стенок ЛЖ (2Н/Д).

3. Допплер ЭхоКГ (диастолическая функция ЛЖ). Анализировались следующие показатели: Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — их отношение, ВИР — время изоволюмического расслабления (м/сек).

4. Объемная нагрузка на сердце проводилась на 3-и сутки ИМ.

Результаты и обсуждение

Известно, что у части больных ИМ, несмотря на стабильное течение, отсутствие нарушений сократимости ЛЖ, в постинфарктном периоде развивается СН без повторных эпизодов острого коронарного синдрома [1,4,8]. Как правило, это происходит у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий, у которых постепенно, в условиях низкой перфузии, снижается сократимость в так называемых участках “спящего” миокарда [5]. Выявлять таких больных с высоким риском развития СН можно неинвазивно при помощи стресс ЭхоКГ, в нашем случае — при проведении объемной нагрузки на сердце. При использовании аппарата “Вакуум” происходят следующие изменения гемодинамики: при депонировании крови в нижних конечностях, когда вследствие работы вакуумного насоса давление в камерах снижают на 60 мм рт.ст. ниже атмосферного, приток крови к сердцу уменьшается (объемная разгрузка — ОР). После быстрой разгерметизации депонированный объем крови устремляется к сердцу, создавая ОН. У здоровых при ОР ФВ ЛЖ снизилась с $54,5 \pm 1,1$ % до $44,1 \pm 1,2$ % ($p < 0,01$) за счет уменьшения КДО ЛЖ (на 17,2 %, $p < 0,05$), при этом КСО ЛЖ практически не изменил-

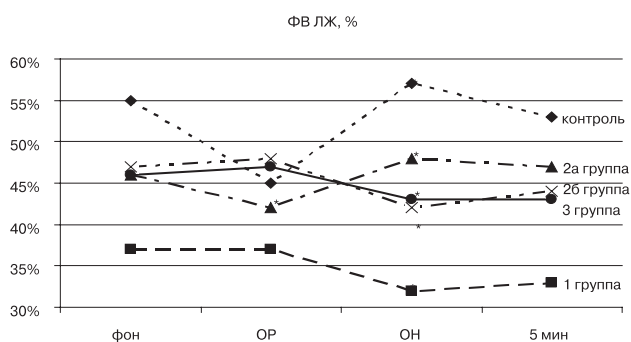


Рис. 1. Изменение фракции выброса левого желудочка у здоровых и больных ИМ при объемной нагрузке на сердце.

Примечание: * $p < 0,05$.

ся. ИСд ЛЖ при ОР уменьшился на 28 % ($p < 0,001$), систолический — на 10 % ($p < 0,001$). При ОН КДО ЛЖ увеличился на 20,7 % по сравнению с ОР и на 5 % — по сравнению с исходным, ФВ ЛЖ соответственно увеличилась на 23,3 % ($p < 0,05$) и 5 % ($p < 0,05$), (рис. 1).

ИСд ЛЖ при ОН практически вернулся к фоновому уровню ($0,46 \pm 0,01$ ед против $0,47 \pm 0,01$ ед), а ИСс уменьшился на 20 % по сравнению с фоном ($p < 0,05$) и на 10,1 % — по сравнению с ОР ($p < 0,001$), рис.2.

При анализе диастолической функции ЛЖ оказалось, что при ОР в связи с уменьшением венозного притока к сердцу снижается Е, А практически не меняется, а их отношение (Е/А) уменьшается. При ОН Е увеличивается в большей степени, чем А, Е/А увеличивается, т.е. увеличение кровотока из левого предсердия в желудочек происходит, в основном, в фазу быстрого наполнения (рис. 3).

Таким образом, у здоровых при ОН увеличивается ФВ ЛЖ, улучшаются показатели диастолической функции ЛЖ, т.е. большая часть крови из ЛП в ЛЖ перетекает в фазу быстрого наполнения, а форма ЛЖ становится более эллипсоидной. Такую реакцию на ОН мы назвали “нормальной”.

Стресс — ЭхоКГ проводили больным QИМ (1 гр.) с СН II класса по Киллип. В исходном состоянии в

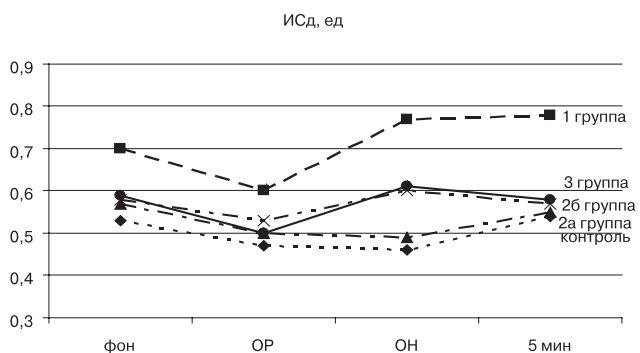


Рис. 2. Изменение индекса сферичности (систолического) у здоровых и больных ИМ при объемной нагрузке на сердце.

Примечание: * $p < 0,05$.

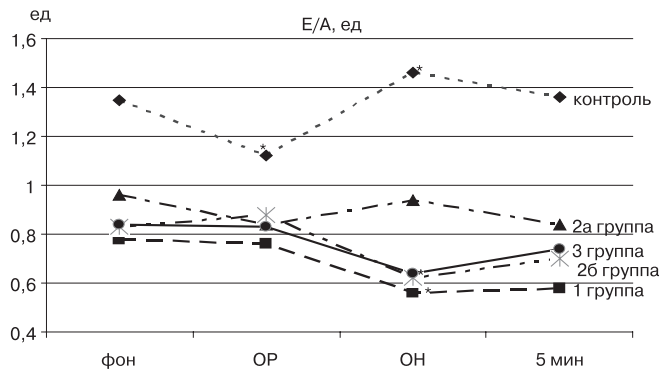


Рис. 3. Изменение диастолического коэффициента у здоровых и больных ИМ при объемной нагрузке на сердце.

Примечание: * $p < 0,05$.

этой группе больных была снижена ФВ ЛЖ ($36,89 \pm 4,16 \%$), выражена диастолическая дисфункция ЛЖ ($E/A - 0,78 \pm 0,006$), форма ЛЖ была шарообразной ($ИСс - 0,70 \pm 0,01$). При ОР уменьшился ИСд ($с 0,70 \pm 0,01$ ед до $0,60 \pm 0,01$ ед, $p < 0,05$), $ИСс - с 0,64 \pm 0,01$ ед до $0,55 \pm 0,01$ ед ($p < 0,05$), рис.1,2,3. Как известно, при СН у больных с ИМ увеличивается преднагрузка. Депонирование части крови в нижних конечностях (ОР) приводит к снижению преднагрузки, уменьшению КДД ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, хотя, тем не менее, заметно превышающих таковые у здоровых лиц. ФВ ЛЖ несколько увеличивается (нд), структура наполнения ЛЖ достоверно не изменяется. При ОН ЛП увеличилось на 37 % по сравнению с ОР и на 13 % — по сравнению с исходным ($p < 0,05$), КДО — на 38 % и 21 % ($p < 0,05$), ФВ ЛЖ уменьшилась на 26 % и 18 % соответственно ($p < 0,05$). Систолеский ИС с $0,55 \pm 0,01$ ед при ОР увеличился до $0,67 \pm 0,01$ ед ($p < 0,001$), ИСд — с $0,60 \pm 0,01$ ед до $0,77 \pm 0,01$ ед ($p < 0,001$). Параллельно происходило дальнейшее усугубление диастолической дисфунк-

ции ЛЖ — соотношение E/A снизилось до $0,51 \pm 0,05$ ед (рис.3).

Вышеизложенное означает, что при ОН, когда возрастает преднагрузка, у больных ИМ с СН происходит еще большее ухудшение систолической и диастолической функций ЛЖ, а форма ЛЖ становится шарообразной. Таким образом, при ОН у больных ИМ с острой СН происходили противоположные здоровым изменения систолической, диастолической функций и геометрии ЛЖ, которые мы назвали “патологической” реакцией на ОН (рис.1,2,3). ОН была проведена 108 больным QИМ (2-я гр.) без клинических проявлений СН с ФВ ЛЖ больше 40 %. Эхокардиографический контроль ОН показал, что изменения СФ, ДФ и геометрии ЛЖ происходили в двух противоположных направлениях. У 44-х больных (2а гр.) мы наблюдали “нормальную” реакцию на ОН, как у здоровых. У 64-х больных (2б гр.) была зарегистрирована “патологическая” реакция на ОН, как при ИМ с острой СН. Интересно, что исходные показатели СФ и ДФ и геометрии ЛЖ достоверно не различались.

При одногодичном наблюдении за больными ИМ в подгруппе с “нормальной” реакцией (2б гр.) на ОН ни у одного пациента не развилась хроническая СН, а у больных с “патологической” реакцией (2а гр.) на ОН это осложнение появилось в 28,1 % случаев (рис.4).

В настоящее время имеются различные препараты, позволяющие уменьшить проявления СН. Одним из них является альфа-бета-блокатор карведилол. В ряде исследований [6,7,10] показана эффективность этого препарата улучшать исходы больных с ИМ. В данной работе мы решили предпринять попытку предотвращения осложнений ИМ — в частности, уменьшения частоты развития СН у больных с QИМ с “патологической” реакцией на ОН. С этой целью 34 больным (3 гр.) вместо селективного бетаблокатора был назначен карведилол сразу после проведения ОН (на 4-е сутки ИМ). К 12-му месяцу заболевания на фоне приема карведилола $ИСс$ уменьшился на 52 % ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ увеличилась с $44,63 \pm 2,48 \%$ до $50,82 \pm 2,83 \%$ ($p < 0,05$), отношение $E/A - с 1,13 \pm 0,05$ ед до $1,35 \pm 0,03$ ед. И, что особенно важно, частота развития СН у больных с “патологической” реакцией на ОН при применении карведилола снизилась до 11,8 % ($p < 0,05$) (рис.4).

Выводы

1. У здоровых лиц при объемной нагрузке на сердце систолическая и диастолическая функции ЛЖ улучшаются, а форма ЛЖ становится более эллипсовидной (нормальная реакция на ОН).

2. У больных ИМ с сердечной недостаточностью II класса по Киллип при объемной нагрузке на сердце ухудшается систолическая функция, струк-

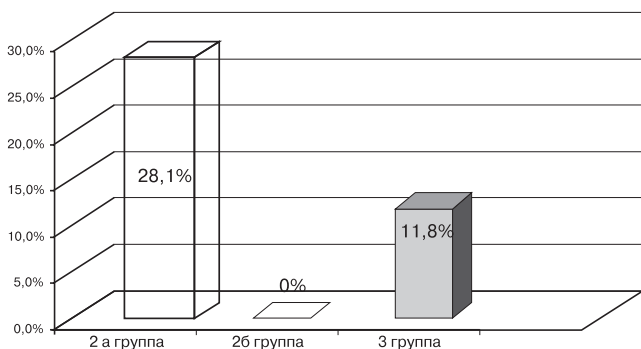


Рис. 4. Частота развития сердечной недостаточности при одногодичном наблюдении за больными ИМ (3-я группа — группа карведилола).

тура наполнения ЛЖ, форма ЛЖ становится близка к шарообразной (“патологическая” реакция).

3. У больных неосложненным ИМ с ФВ ЛЖ > 40 % при объемной нагрузке на сердце в 40 % случаев выявлялась “нормальная”, а в 60 %- “патологическая” реакция. В течение 1 года СН развивалась

только у больных с “патологической” реакцией на ОН в 28 % случаев.

4. Длительное применение карведилола позволяет снизить частоту развития СН у больных с неосложненным ИМ с “патологической” реакцией на ОН с 28,1 % до 11,8 % ($p < 0,05$).

Литература

1. Кириченко А.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность у больных после инфаркта миокарда: механизм развития и возможные методы коррекции // Российский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6. — № 4.
2. Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Савченко Ж.В. и др. Прогнозирование развития явной сердечной недостаточности при остром инфаркте миокарда /В сб.: Конгресс по внутренней медицине стран Центральной Азии. — Ташкент. — 1994. — С. 116.
3. Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Ажимаматов Т.А. Оценка резервной возможности сердца при остром инфаркте миокарда посредством создания кратковременной объемной нагрузки //Кардиология. — 1985. — № 9. — С.85–87.
4. Никитин Н.П., Аляви А.А., Голоскокова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение //Кардиология. — 1999. — № 1. — С. 54–58.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. “Спящий миокард” и “оглушенный миокард” как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца //Кардиология — 1997.-№ 2. — С.98 — 101.
6. Basu S. Senior R. Raval U. Lahiri A. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction //Circulation.- 1997.- v.96. p.183–191.
7. Brunvand H, Fryland L, Hexeberg E. Carvedilol improves function and reduced infarct size in the feline myocardium by protecting against lethal reperfusion injury //Eur J Pharmacol. — 1996. — № 314. V.1–2. — P.99–107.
8. Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico. //Am Heart J. — 2000, — № 139. V.2. — Pt 3. — P.124–30,
9. Emanuelsson H., Karlson B.W., Herlitz J. Characteristics and prognosis of patients with acute myocardial infarction in relation to occurrence of congestive heart failure//Eur Heart J 1994; 15(6): 761–98.
10. Gheorghiadu M, Goldstein S. Blockers in the post-myocardial infarction patient // Circulation 2002; 106:394–8.
11. Sanchis J.Vicente B. Predictors of early and late ventricular remodeling after acute myocardial infarction//Clin.Cardiol.1999, 22,581–586.

Abstract

To predict heart failure (HF) in 192 patients with Q-wave myocardial infarction (Q-MI), a brief cardiac volume load (VL) test was performed at MI Day 3. Group I included 50 patients with Q-MI and HF II (Killip) (n=50), Group II – 108 patients with Q-MI and no HF (left ventricular ejection fraction, LVEF >40 %), Group III – 34 patients with Q-MI, no HF (LVEF>40 %), but with pathologic VL test reaction. These participants received alpha-blocking beta-blocker carvedilol instead of metoprolol. The control group included 20 healthy people. In controls, VL test was associated with improved LV systolic and diastolic functions (SF, DF); LV form became more ellipsoid (normal VL reaction). In Group I, VL test was associated with disturbances in SF and LV filling structure; LV form became more spheroid (pathologic reaction). In Group II, normal reaction was observed in 40 %, pathologic reaction – in 60 %. During one-year follow-up period, HF developed only in patients with pathologic VL reaction (28,1 %). Long-term carvedilol therapy reduced HF incidence in patients with uncomplicated Q-MI and pathologic VL reaction, from 28,1 % to 11,8 % ($p < 0,05$).

Keywords: Myocardial infarction, cardiac volume load, left ventricular systolic and diastolic function, left ventricular geometry, carvedilol.

Поступила 23/05-2007

МЕСТО ГИРУДОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кузнецова Л.П.², Люсов В.А.¹, Волов Н.А.¹, Смирнова Н.А.², Богданова Л.С.²

Российский государственный медицинский университет — кафедра госпитальной терапии № 1¹; 15-я городская клиническая больница им. О.М.Филатова², Москва

Резюме

Обследовали 70 больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов (NYHA), которым на фоне стандартной терапии проводили курс гирудотерапии. Уменьшение одышки, периферических отеков, увеличение толерантности к физической нагрузке отмечалось более чем у половины больных. У больных с артериальной гипертонией выявлено достоверное снижение диастолического артериального давления, увеличение фракции выброса. Положительное влияние гирудотерапии на систему гемостаза проявилось в снижении агрегационной способности тромбоцитов, нормализации содержания фибриногена и РКМФ в крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гирудотерапия, толерантность к физической нагрузке, агрегация тромбоцитов, система гемостаза.

В настоящее время определены основные положения медикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности, подразумевающие нормализацию внутрисердечной и центральной гемодинамики, микроциркуляции, активности нейрогуморальных систем организма, профилактику и терапию нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти, тромбоэмболического синдрома [2]. Широкое использование ингибиторов АПФ, блокаторов адренергических рецепторов, диуретической терапии позволило значительно улучшить качество и продолжительность жизни и уменьшить социальную дезадаптацию больных с ХСН [10].

Несмотря на очевидные достижения последних десятилетий в области изучения патогенеза, диагностики и лечения, хроническая сердечная недостаточность остается самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [3].

В последние годы стали активнее применяться немедикаментозные методы лечения ЗНК, основанные на воздействии на организм электромагнитного излучения (низкоинтенсивная лазеротерапия, КВЧ-терапия), экстракорпорального удаления различных составляющих крови (гемодилюция, ультрафильтрация крови), синхронизации работы предсердий и желудочков сердца, хирургической коррекции патологии сердца, использовании секрета слюнных желез пиявки и др. [7,8,9,13,14,15].

Материал и методы

В нашей работе были исследованы в амбулаторных условиях 70 больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью II и III функциональных классов (ФК) по NYHA, которым на фоне базовой терапии проводили сеансы лечения пиявками. Больные

были разделены на две группы: 1-я группа — 36 больных с нормальным уровнем АД; 2-я группа — 34 больных с наличием артериальной гипертонии в анамнезе. До лечения и после окончания курса гирудотерапии оценивали клиническое состояние больных, толерантность к физической нагрузке по результатам дистанции шестиминутной ходьбы. Величину фракции выброса определяли с помощью эхокардиографа LOGIQ 400 (США). Показатели гемостаза изучали до лечения, после 5-го сеанса и окончания курса гирудотерапии. Оценивали уровень фибриногена, РКМФ, плазминогена, АЧТВ, МНО, спонтанную и АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов.

Больным проводили курс гирудотерапии, состоящий из 10 процедур с интервалом в 2–3 дня. На одну процедуру использовали 4–5 пиявок до полного насыщения, которые ставились на: центр и вокруг пупка, проекцию круглой связки печени, правое подреберье, область внебрюшинного поля печени, периаппендальную зону, крестцовую область, копчик, предсердную зону, область проекции почек, сосцевидные отростки и шейно-воротниковую область. В исследование не включали больных с анемией, геморрагическим диатезом, что является противопоказанием для проведения гирудотерапии.

Результаты

На фоне проводимой гирудотерапии отмечался положительный клинический эффект в виде уменьшения акроцианоза, одышки и периферических отеков у 25 больных (69,3 %) первой группы и у 26 больных (73,5 %) — второй. Увеличение суточного диуреза в обеих группах колебалось от 100 до 850 мл мочи. У больных с нормальным уровнем АД средний прирост диуреза составил 312 ± 46 мл/сут., у больных с артериальной гипертонией — 368 ± 49 мл/сут. ($p < 0,05$). После лечения отмечено увеличение толерантности к

Таблица 1

Динамика агрегационной способности тромбоцитов в процессе гирудотерапии

Показатель		Агрегация тромбоцитов		
		Спонтанная Ед.	0,5 АДФ Ед.	5,0 АДФ %
Норма		1,16 ± 0,14	2,20 ± 0,19	43,2 ± 3,8
Больные с АГ	До лечения	1,54 ± 0,12	2,44 ± 0,23	51,6 ± 4,3
	5-я процедура	1,98 ± 0,22	2,98 ± 0,24	70,2 ± 5,8
	После лечения	1,12 ± 0,16	2,08 ± 0,20	37,6 ± 3,4
Больные без АГ	До лечения	1,84 ± 0,21	2,71 ± 0,23	57,4 ± 4,4
	5-я процедура	2,56 ± 0,28	3,06 ± 0,26	69,4 ± 5,2
	После лечения	1,30 ± 0,14	1,96 ± 0,22	42,1 ± 3,8
p		p1-2<0,05, p2-3<0,01, p2-4<0,05, p1-5<0,02, p5-6<0,01, p5-7<0,05	p2-3<0,05, p3-4<0,01, p1-5<0,05, p5-7<0,05	p1-3<0,001, p2-4<0,02, p1-5<0,05, p5-7<0,05

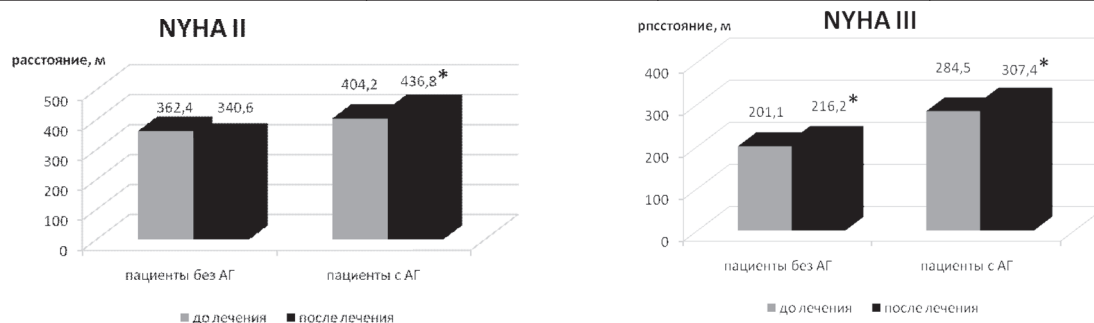


Рис. 1. Динамика показателей шестиминутного теста на фоне гирудотерапии (* – p<0,05).

физической нагрузке по данным теста шестиминутной ходьбы в обеих группах (рис.1). В 1-й группе достоверное увеличение пройденной дистанции на 41,5 % выявлено у больных III ФК. Во 2-й группе достоверное улучшение показателей теста отмечено как у больных II ФК ХСН (28,3 %), так и у больных III ФК (42,2 %).

У больных без артериальной гипертонии не зарегистрировано значимых изменений частоты сердечного ритма, уровня систолического и диастолического артериального давления, фракции выброса (рис.2). В группе больных с артериальной гипертонией отмечено достоверное снижение систолического артериального давления на 13,3 мм рт.ст. (p<0,05) и увеличение фракции выброса на 15,6 % (p<0,05).

Изменение агрегационной способности тромбоцитов в процессе лечения носили фазовый характер (табл.1). Спонтанная агрегация тромбоцитов исходно была достоверно выше нормы в обеих группах. После 5-й процедуры гирудотерапии отмечалось дальнейшее ее увеличение у больных 1-й группы на 13 % (p<0,01), 2-й группы – на 14 % (p<0,01). После окончания курса лечения величина спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов обеих групп снизилась до нормальных значений.

В группе больных с нормальным уровнем АД исходное значение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов находилось в пределах нормы. Проведение 5 сеансов гирудотерапии приводило к значимому увеличению степени агрегации тромбоцитов с последующей нормализацией к окончанию курса терапии.

В группе больных с артериальной гипертонией до начала лечения зарегистрирована повышенная агрегационная способность тромбоцитов с незначительным возрастанием после 5-й процедуры гирудотерапии и снижением до нормального уровня после 10-й процедуры.

Данные исследования гемостаза представлены в табл. 2. Установлено, что значение АЧТВ и МНО у больных обеих групп находится в пределах нормы и достоверно не изменяется в процессе лечения. Уровень плазминогена после 5-й процедуры достоверно увеличивается у больных 1-й группы на 25,6 % (p<0,05), 2-й группы – на 28,2 % (p<0,05), что однако не превышает нормальных величин. До начала лечения у больных обеих групп отмечена в крови повышенная концентрация фибриногена и РКМФ. К концу лечения уровень обоих показателей не отличался от нормальных значений.

Обсуждение

Применение гирудотерапии при ХСН обусловлено способностью биологически активных соединений, находящихся в секрете слюнных желез пиявки, нивелировать ишемию и гипоксию тканей, расстройства микроциркуляции [5,6]. В нашем исследовании, как и в ряде других [1, 11], показано, что гирудотерапия уменьшает клинические проявления ХСН, что сопровождается значительным увеличением толерантности к физической нагрузке по данным теста шестиминутной ходьбы. Снижение диастолического артериального давления у больных с артериальной ги-

Таблица 2

Динамика показателей гемостаза в процессе гирудотерапии

Показатель		МНО	АЧТВ сек	Фибриноген г/л	РКМФ мг/дл	Плазминоген %
Норма		1,12±0,09	29,8±3,2	3,1±0,3	2,9±0,4	90,6±8,4
Больные с АГ	До лечения	1,08±0,06	29,1 ± 2,0	4,2 ± 0,4	6,3 ± 0,7	83,3 ± 5,8
	5-я процедура	1,02± 0,04	27,3 ± 2,4	4,6 ± 0,5	7,6 ± 0,8	104,6±6,0*
	После лечения	1,13± 0,07	33,2 ± 3,1	2,6 ± 0,5	3,4 ± 0,5	102,8±6,1*
Больные без АГ	До лечения	1,04±0,05	26,6 ± 2,1	4,4 ± 0,4	5,8 ± 0,4	79,1±5,7
	5-я процедура	1,01±0,05	28,1 ± 2,6	4,9 ± 0,6	6,9 ± 0,9	101,4±6,1*
	После лечения	1,10±0,06	30,1 ± 2,9	3,2 ± 0,4	3,8 ± 0,6	103,7±6,4*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с нормой

пертонией подтвердило гипотензивный эффект гирудотерапии [6, 12]. Уменьшение постнагрузки на миокард у данного контингента больных сочеталось с достоверным увеличением фракции выброса, что свидетельствует об уменьшении систолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Влияние гирудотерапии на функциональное состояние тромбоцитов проявляется снижением спонтанной и АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Преходящее увеличение агрегационной способности тромбоцитов после 5-го сеанса гирудотерапии, возможно, связано с нарастанием в этот период концентрации фибриногена в плазме крови. К окончанию лечения значение спонтанной и АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, содержание фибриногена соответствует нормальным величинам. Анализ воздействия гирудотерапии на ряд плазменных факторов системы гемостаза выявил достоверное сниже-

ние исходно повышенной концентрации фибриногена в плазме крови, что в сочетании с нормальной агрегационной способностью уменьшает риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с ХСН.

Выводы

1. Использование гирудотерапии в лечении больных с декомпенсацией сердечной деятельности позволяет уменьшить клинические проявления хронической сердечной недостаточности, улучшить переносимость физической нагрузки.

2. Гирудотерапия наиболее эффективна у больных с хронической сердечной недостаточностью, сочетающейся с артериальной гипертензией.

3. Гирудотерапия нормализует агрегационную способность тромбоцитов, снижает уровень фибриногена в плазме крови у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Литература

- Баскова И.П., Исаханян Г.С. Гирудотерапия. Наука и практика. Москва, 2004, 508 с.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. -Москва.-"Медиа Медика".-2000.-266с
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) — ЭПОХА-О-ХСН //Сердечная недостаточность.-2003.-т.4.-№ 3.-С.116—120.
- Герашенко Л., Никонов Г. Вам поможет пиявка. Энциклопедия гирудотерапии. - Москва. - АСТ.- 2005.-334с.
- Гирудотерапия и гирудофармакотерапия/ Под ред. Г.И.Никонова. - Моск.обл.-2007.-т.5.-326с.
- Каменев Ю.Я., Каменев О.Ю. Вам поможет пиявка. Практическое руководство по гирудотерапии.- ИД "ВЕСЬ".- Санкт-Петербург.- 2003.- 253с.
- Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии.-Тверь.-2006.-256с.
- Никифоров В.С., Диденко М.В., Хубулава Г.Г. и др. Ресинхронизация работы сердца — современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал.-2005.-№ 4.-С.87—92.
- Панков В.Е., Панкова И.А. Современная гирудорефлексотерапия.- Москва.- Глобус.- 2003.-112с.
- Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр).-Москва.-2007.-67с.
- Савинов В.А. Клиническая гирудотерапия.- Брянск.-Асклепейон.- 2002.- 440.
- Сулим Н.И. Основы клинической гирудотерапии.- Москва.- Народная медицина.- 2003.- т.1.-203с.
- Bart B.A., Boyle A., Bank A.J. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure// JACC.- 2005.- 46.-S. 2043—2046.
- Costanzo M.R., Saltzberg M., O'Sullivan J. et al. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance// JACC.-2005.- 46.-S.2047—2051.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure//N Engl J Med.-2001.-345(20).-S.1435—1443.

Abstract

In total, 70 patients with coronary heart disease (CHD) and Functional Class II-III (NYHA) chronic heart failure (CHF) were administered standard treatment combined with hirudotherapy. In more than 50% of the participants, dyspnoea and peripheral edema reduction, plus increased physical stress tolerance, were observed. In hypertensive patients, diastolic blood pressure significantly decreased, and ejection fraction increased. Hemostasis changes manifested in reduced platelet aggregation and normalized fibrinogen and SFMC levels.

Keywords: Chronic heart failure, hirudotherapy, physical stress tolerance, platelet aggregation, hemostasis system.

Поступила 20/01-2008

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА

Роговская Ю.В.¹, Падеров Ю.М.², Репин А.Н.¹, Сидельников А.А.²НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН¹, Сибирский государственный медицинский университет², Томск

Резюме

Проведено исследование морфофункционального состояния надпочечников человека при остром крупноочаговом инфаркте миокарда в условиях проведения интенсивной терапии. Установлено, что адекватное купирование болевого синдрома, тромболитическая терапия препятствуют истощению мозгового вещества надпочечников, благоприятный эффект оказывают также блокаторы бета-адренорецепторов. Определено также, что реакция контралатеральных надпочечников в условиях терапии инфаркта миокарда неодинакова.

Результаты исследования позволяют расширить представления о реакции адаптивной системы пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда в условиях проведения интенсивной терапии, способствуя углублению знаний о механизмах действия используемых при этом лекарственных средств.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, морфофункциональное состояние надпочечников, интенсивная терапия, тромболитики, бета-блокаторы, кортикостероиды, анальгетики.

Не подлежит сомнению, что риск возникновения, особенности клинко-морфологических проявлений и исходы инфаркта миокарда (ИМ) во многом обусловлены адекватностью комплекса адаптивных процессов [5]. Изучение особенностей реакции адаптивной системы, ведущим звеном которой являются надпочечники, может служить основой оптимизации медикаментозной терапии ИМ. В то же время сведения о морфофункциональном состоянии надпочечников при медикаментозной коррекции данной патологии крайне немногочисленны и противоречивы.

Цель исследования: изучить морфофункциональное состояние надпочечников человека при остром крупноочаговом инфаркте миокарда в условиях проведения интенсивной терапии.

Материал и методы

Проведено морфологическое исследование надпочечников двадцати трех мужчин и женщин в возрасте $78,4 \pm 12,3$ лет, умерших от острого крупноочагового ИМ, либо его осложнений, получавших при жизни своевременную интенсивную терапию по поводу основной патологии [4]. Тромболитическая терапия стрептокиназой проводилась 15 больным и была эффективна у 11 пациентов. При развитии гипотонии и кардиогенного шока 17 пациентам вводился допамин, 9 — адреналин. Всем больным на догоспитальном этапе, либо при поступлении в стационар, с целью обезболивания вводились наркотические анальгетики (морфин). При этом болевой синдром был купирован у 7 пациентов, у 9 обезболивание было неэффективно. В 7 случаях оценить эффективность обезболива-

ния по данным истории болезни не представлялось возможным. Гепарин вводился 19 больным. Кортикостероиды (преднизолон) получали 9 пациентов. Блокаторы бета-адренорецепторов (эсмолол) и нитраты (нитроглицерин) парентерально были назначены 5 больным. Нечастое назначение β -блокаторов в исследуемой группе можно объяснить быстрым развитием острой сердечной недостаточности и летального исхода в первые сутки госпитализации. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составляла $1,1 \pm 0,3$ койко-дней.

В ходе аутопсии, проводимой не позднее 24 часов от наступления смерти, надпочечники извлекали, фиксировали в 12 % кальций-формолине не менее 24 часов, после чего очищали от окружающей жировой клетчатки и измеряли. Раздельно в правом и левом надпочечнике рассчитывали процентное соотношение зон, на основании которого вычисляли массу коркового и мозгового вещества, отношение массы коркового вещества к массе мозгового. Для гистологического исследования фрагменты левых и правых надпочечников были взяты таким образом, чтобы на срезе присутствовали все зоны коркового вещества и мозговое вещество. Оценка состояния каждой из зон проведена на окрашенных гематоксилином и эозином парафиновых срезах по 4-балловой системе по следующим параметрам: интенсивность кровенаполнения, выраженность моноклеарной инфильтрации, выраженность и распространённость липофузциноза. В мозговом веществе оценивали объем, выраженность базофилии и вакуолизации цитоплазмы адреноцитов. В каждой зоне коркового вещества



Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи показателей морфофункционального состояния надпочечников и медикаментозной терапии острого ИМ.

измеряли количество адренокортикоцитов с пикнотичными ядрами на 1мм^2 .

Уменьшение выраженности и распространённости липофусциноза, увеличение объёма цитоплазмы адреналокитов мозгового вещества и выраженности её базофилии, уменьшение количества клеток с пикнотизированными ядрами расценивались как признаки усиления функциональной активности [4, 7]. С тех же позиций рассматривалось и увеличение интенсивности мононуклеарной инфильтрации [9].

На унифицированном анализаторе изображения, состоящем из микроскопа Micros "MC 300" фирмы Micros (США), цифровой фотокамеры "Nikon Coolpix 4500", персонального компьютера "Pentium-4" и программы ВидеоТест-Морфология 4.0, производили кариометрическое исследование. Для этого изображение поля зрения микроскопа при оптическом увеличении $\times 400$ вводилось в компьютер с помощью фотокамеры. Масштаб линейного увеличения определяли калибровкой с помощью линейки-микрометра. В каждой зоне коркового вещества измерена площадь ядер тридцати адренокортикоцитов и рассчитана средняя площадь ядер [1].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета STATISTICA 6.0 for

Windows. Применены: t-тест для зависимых и независимых величин, тесты Вилкоксона и Манна-Уитни, корреляционный анализ. Выбор параметрического или непараметрического метода проводился в зависимости от правильности распределения величин в вариационном ряду. Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты

Обнаружено, что в случаях острого ИМ эффективность обезболивания взаимосвязана с количеством моноцитов в синусоидах мозгового вещества правого надпочечника. При эффективном обезболивании количество моноцитов было значимо больше, чем при неэффективном (соответственно $4,0 \pm 1,4$ против $1,2 \pm 0,5$; $p=0,02$). В то же время между степенью обезболивания и аналогичным параметром в левом надпочечнике корреляционная связь отсутствует (рис. 1).

Установлена корреляция между использованием нитратов и количеством лимфоцитов в синусоидах мозгового вещества правых надпочечников. При введении нитратов лимфоцитов в мозговом веществе выявлялось значимо меньше, чем в случаях, когда нитраты не применялись (соответственно $1,3 \pm 0,6$ против $3,4 \pm 1,4$; $p=0,04$). Между параметрами левых надпочечников и использованием нитратов корреляционных взаимосвязей обнаружено не было (рис. 1).

Проведение тромболитической терапии коррелировало с выраженностью базофилии цитоплазмы адреналокитов мозгового вещества левых надпочечников, отражающей интенсивность синтеза катехоламинов. Тромболизис был взаимосвязан также и с распространённостью липофусциноза, обратно пропорциональной функциональной активности адренокортикоцитов сетчатой зоны правых надпочечников. При этом распространённость липофусциноза в правых надпочечниках была существенно больше у больных, которым проводилась тромболитическая терапия (соответственно $3,6 \pm 0,7$ баллов против $2,0 \pm 0,8$ баллов; $p=0,02$). В отношении базофилии цитоплазмы адреналокитов мозгового вещества левых надпочечников наблюдалась обратная зависимость. В случаях, когда тромболитическая терапия проводилась, уровень базофилии составил $1,8 \pm 0,7$ баллов, а при отсутствии — $3,3 \pm 1,2$ ($p=0,03$).

Введение β-блокаторов коррелировало с количеством лимфоцитов в синусоидах клубочковой зоны правых надпочечников. При использовании β-блокаторов в синусоидах клубочковой зоны выявлялось существенно меньше лимфоцитов ($1,0 \pm 0,1$), чем в случаях, когда эти лекарства не назначались ($2,2 \pm 0,9$; $p=0,04$). Между параметрами левых надпочечников и назначением β-блокаторов корреляции отсутствовали (рис. 1).

В случаях применения допамина обнаружены корреляционные связи с выраженностью диффузной лимфоцитарной инфильтрации мозгового вещества левых надпочечников. При введении допамина инфильтрация была значимо интенсивнее ($3,3 \pm 1,5$ против $1,0 \pm 0,1$; $p=0,01$). Применение адреналина, в свою очередь, коррелировало с массой мозгового вещества правых надпочечников. При его использовании масса мозгового вещества правых надпочечников была значимо больше ($1,61 \pm 0,66$), чем в случаях, когда адреналин не вводился ($0,45 \pm 0,26$; $p=0,04$).

Использование в терапии острого ИМ глюкокортикоидов приводило к возникновению прямой корреляционной связи со степенью вакуолизации цитоплазмы адреноцитов мозгового вещества левого надпочечника и массой правого надпочечника. При этом вакуолизация цитоплазмы адреноцитов была более выраженной у пациентов, получавших глюкокортикоиды ($3,5 \pm 0,93$ и $2,25 \pm 0,50$; $p=0,04$, соответственно). Несмотря на кратковременность терапии, масса правых надпочечников при лечении глюкокортикоидами, была значительно меньше ($4,70 \pm 0,97$ г), чем у пациентов, которым это лечение не проводилось ($7,69 \pm 2,29$ г; $p=0,02$) (рис. 1).

Обсуждение

Одним из ключевых моментов лечения острого ИМ, имеющем принципиальное значение в дальнейшем патогенезе данной патологии, является купирование болевого синдрома. В связи с этим представляет особый интерес характер обнаруженных корреляционных взаимосвязей. Основываясь на сведениях о стимулирующем влиянии мононуклеаров на адреноциты [9], выявленное увеличение количества моноцитов в синусоидах мозгового вещества правого надпочечника при эффективном купировании болевого синдрома свидетельствует о более активной его стимуляции. Известно, что катехоламины, вырабатываемые хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, играют существенную роль в регуляции гемодинамики при критических состояниях [8, 10]. Прекращение болевого воздействия сопровождается уменьшением напряжения симпат-адреновальной системы, в связи с чем не происходит истощения мозгового вещества, связанного с чрезмерным повышением его функциональной активности. Это в очередной раз подтверждает значение своевременного и эффективного купирования болевого синдрома в прогнозе острого ИМ.

Препараты нитратов, обладающие быстрым вазодилатирующим эффектом, широко применяются в терапии ИМ. В случаях внутривенного введения нитратов в синусоидах мозгового вещества правых надпочечников пациентов с острым ИМ уменьшалось количество лимфоцитов. Подобную реакцию можно

объяснить действием нитратов на гемодинамику, проявляющимся разгрузкой малого круга кровообращения и уменьшением проявлений сердечной недостаточности, что и приводит к снижению потребности в секретиции катехоламинов.

Важное место в терапии ИМ занимают тромболитическая терапия, назначение дезагрегантов и антикоагулянтов. Проведение эффективной тромболитической терапии отрицательно коррелировало с выраженностью базофилии адреноцитов мозгового вещества левых надпочечников. Традиционно базофилия цитоплазмы адреноцитов мозгового вещества рассматривается в качестве одного из признаков интенсивности синтеза катехоламинов [4]. Эффективный тромболитизис, нормализуя гемодинамику, способствует уменьшению распространённости зоны некроза сердечной мышцы, а, следовательно, улучшается её сократимость, нормализуются проявления сердечной недостаточности [3], что влечёт за собой снижение потребности организма в катехоламинах.

Блокаторы бета-адренорецепторов, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и обладающие отрицательным инотропным эффектом, активно используются в терапии как острых, так и хронических форм ишемической болезни сердца. Применение препаратов данной группы в терапии острого ИМ сопровождалось уменьшением количества лимфоцитов в клубочковой зоне правых надпочечников. Данный эффект, по-видимому, связан с непосредственным действием препаратов, которые уменьшают выработку ренина клетками юстагломерулярного аппарата, приводя к снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Адреномиметики и глюкокортикоиды применяются в лечении ИМ при развитии гипотонии и шока. Обнаруженная в случаях применения адреналина положительная корреляция с массой мозгового вещества правого надпочечника свидетельствует о меньшей степени его истощения при экзогенном поступлении катехоламинов и полностью объяснимо морфо-физиологическими свойствами мозгового вещества. Положительная корреляция выявлена между применением допамина и выраженностью диффузной лимфоцитарной инфильтрации мозгового вещества левых надпочечников. Учитывая регуляторную для адренокортикоцитов роль лимфоцитов, данную закономерность можно рассматривать как отражающую нормализацию функции мозгового вещества надпочечников при экзогенном поступлении катехоламинов в условиях повышенной потребности в них.

Интересно, что у больных, получавших кортикостероиды, масса правого надпочечника ($4,7 \pm 0,9$ г) была значительно меньше, чем у больных, не принимавших препараты данной группы ($7,7 \pm 2,3$ г; $p=0,02$). Поскольку столь значительное уменьшение массы орга-

на при кратковременном введении кортикостероидов не согласуется с данными литературы [6], можно предположить, что подобная реакция не связана с действием препарата, а, наоборот, потребность во введении экзогенных кортикостероидов возникает у больных с изначально малой массой правого надпочечника. Кроме того, применение глюкокортикоидов сопровождалось увеличением степени вакуолизации цитоплазмы адреноцитов мозгового вещества левых надпочечников, что соответствует литературным данным о стимулирующем влиянии глюкокортикоидов на клетки мозгового вещества надпочечников [11].

Ряд описанных выше структурных изменений характеризуется избирательной локализацией в одном из надпочечников. Известны различия иннервации, кровоснабжения и оттока лимфы у правой и левой надпочечных желез [2]. Однако сложно допустить, что лишь благодаря этому контралатеральные надпочечники функционируют асинхронно и неодинаково в зависимости от вида, специфичности и интенсивности терапевтического воздействия. Вероятнее всего, обнаруженные различия являются следствием заложенной в эмбриогенезе морфологической и функциональной неоднородности парных органов, очередность работы которых подчиняется “правилу исходного уровня” [12].

Результаты проведенного исследования позволяют расширить представления о реакции адаптивной системы пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда в условиях проведения интенсив-

ной терапии и способствуют углублению знаний о механизмах действия используемых при этом лекарственных средств.

Выводы

1. Интенсивная медикаментозная терапия острого инфаркта миокарда оказывает существенное влияние на морфофункциональное состояние надпочечников.

2. Своевременное и адекватное купирование болевого синдрома, эффективная тромболитическая терапия, использование адреналина и допамина в терапии кардиогенного шока препятствуют истощению мозгового вещества надпочечников.

3. Прием блокаторов бета-адренорецепторов при остром инфаркте миокарда сопровождается уменьшением морфофункциональной активности клубочковой зоны правого надпочечника и снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

4. Реакция контралатеральных надпочечников в условиях интенсивной терапии острого инфаркта миокарда неодинакова и подчиняется правилу Вильдера (Wilder J.), согласно которому исходная активность системы обратно пропорциональна ее реактивности.

5. Значительное количество корреляционных связей, выявленное между медикаментозной терапией и морфофункциональными параметрами правого надпочечника, свидетельствует о более высокой исходной реактивности последнего.

Литература

1. Алисиевич В.И. Липиды коры надпочечников при скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца и смерти от механической травмы // Судебно-медицинская экспертиза. — 1995. — 38; № 4 — С. 3–8.
2. Зографски С. Эндокринная хирургия. София: Медицина и физкультура, 1977. — 525с.
3. Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляев И.Ю. Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1981. — 488 с.
4. Свечникова Н.В., Вержиковская Н.В., Беккер В.И. и др. Железы внутренней секреции в процессе старения. Киев: Здоров'я, 1983. — 150 с.
5. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: МИА, 2003г. — 466с.
6. Флейшман Е.Н. Система гипофиз-кора надпочечников при длительной кортикостероидной терапии. М., 1967. — 200с.
7. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 423 с.
8. Хлусов И.А., Фомина Т.И., Дыгай А.М. и др. Реакция медуллярного вещества надпочечников на действие экстремальных факторов различной природы. // БЭБИМ. — 1997. — Т.123, № 3. — С.293–295.
9. Emanuele N.V. Rat spleen lymphocytes contain an immunoactive and bioactive luteinizing hormone-releasing hormone // Endocrinology. — 1990. — May; 126(5). — P. 2482–2486.
10. Joborn H., Hjemdahl P., Larsson P.T. et al. Platelet and plasma catecholamines in relation to plasma minerals and parathyroid hormone following acute myocardial infarction // Chest. 1990 May, 97(5). — P. 1098–1105.
11. Vizi E.S., Toth I.E., Szalay K. et al. Catecholamines released from local involved in fine tuning of steroid secretion from zone glomerulosa cells: Functional and morphological evidence // J. Endocrinol. — 1992. — Vol.135, № 3. — P.551 — 561.
12. Wilder J. Stimulus and response. Bristol. Write Sons Ltd. — 1967. — 352 p.

Abstract

Adrenal morphology and function were studied in intensively treated patients with Q-wave acute myocardial infarction (AMI). Adequate analgetic and thrombolytic therapy, as well as beta-adrenoblocker treatment, prevented adrenal medulla depletion. Contralateral adrenal reaction was heterogeneous.

The results obtained provide a better understanding of adaptive reactions and medication action mechanisms in intensively treated patients with Q-wave AMI.

Keywords: Acute myocardial infarction, adrenal morphology and function, intensive therapy, thrombolytics, beta-blockers, corticosteroids, analgetics.

Поступила 13/01-2008

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА АПФ ТРАНДОЛАПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНИ

Теблов К.И., Меметов К.А., Минникова Т.Н., Фомина К.А., Обухова М. П., Голышев И. С.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии № 2; Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва

В лечении гипертонической болезни в настоящее время важнейшую роль играют ингибиторы АПФ (иАПФ). По литературным данным, один из препаратов этой группы — трандолаприл — обладает рядом особенностей, выгодно отличающих его от других иАПФ. Так, есть сведения о том, что эффект одной дозы трандолаприла сохраняется дольше, чем у других иАПФ [1]. Согласно данным ряда исследований, препарат обладает преимуществами у больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с ожирением, сахарным диабетом II типа (СД II) [2, 3, 4]. Однако литературные сообщения, посвященные эффективности трандолаприла, немногочисленны, и в настоящее время этот препарат, на наш взгляд, недостаточно хорошо знаком отечественным кардиологам.

Целью работы явилось изучение эффективности трандолаприла при гипертонической болезни II стадии без сопутствующей патологии, а также при сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа.

Задачи исследования:

1. Сравнение эффективности и безопасности терапии трандолаприлом и эналаприлом при ГБ II ст. без сочетанной патологии.
2. Определение длительности действия однократной дозы трандолаприла (2мг) и эналаприла (10мг) при ГБ II ст. без сочетанной патологии.
3. Сравнение эффективности трандолаприла и эналаприла при ГБ II ст. в сочетании с ожирением I — II ст., СД 2-го типа.

Материал и методы

Характеристика больных и дизайн исследования

В исследование вошли пациенты с эссенциальной гипертонией. Дифференциальная диагностика со вторичной артериальной гипертонией (АГ) проводилась по двухэтапной схеме, рекомендованной ВНОК [5]. Набор больных производился на базе Главного клинического госпиталя МВД РФ.

В исследование включены 120 больных с ГБ II ст., АГ 1—2 степени по классификации ВОЗ/МОАГ [6]. Среди обследованных пациентов 62 мужчины и 58 женщин. Возраст больных — от 38 до 57 лет (средний возраст — $46,2 \pm 1,7$ года).

Пациенты, вошедшие в исследование, составили две группы. В группу I вошли 75 больных, леченных трандолаприлом в дозе 2—4 мг/сут. Группу II состави-

ли 45 пациентов, получавших эналаприл в суточной дозе 10—20 мг/сут.

Обе обследованные группы пациентов были образованы из трех аналогичных подгрупп, каждая из которых соответствует определенной задаче исследования:

- 1) гипертоническая болезнь без сопутствующей патологии;
- 2) гипертоническая болезнь в сочетании с ожирением I—II ст.;
- 3) гипертоническая болезнь в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

Для решения второй задачи исследования — определения длительности действия однократной дозы исследуемых препаратов — у 15 из 25 больных с ГБ без сопутствующей патологии, получавших трандолаприл, и у 12 из 15 больных аналогичной подгруппы, получавших эналаприл, на 15-й день лечение было временно прервано с последующим тщательным контролем за их состоянием.

По всем основным показателям (соотношению мужчин и женщин, среднему возрасту, степени артериальной гипертонии, средним величинам индекса массы тела, показателю глюкозо-толерантного теста) изучаемые подгруппы были сопоставимы. Количество пациентов, вошедших в каждую подгруппу, приведено в табл. 1—6.

Эффективность 3-недельного курса лечения исследуемыми препаратами у всех пациентов оценивалась по динамике клинической картины заболевания и уровню средних показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

При оценке клинической картины заболевания учитывали распространенность в подгруппе таких типичных для ГБ жалоб, как головная боль, головокружение, боли в сердце нестенокардического характера, слабость и утомляемость.

Артериальное давление (АД) определялось методом суточного мониторирования (СМАД). Исследование осуществлялось до начала и по окончании лечения трандолаприлом и эналаприлом. Использован портативный прибор “PRESSURE TRAK” — Philips с регистрацией АД осциллометрическим методом.

Используя данные СМАД, мы оценили также особенности суточного ритма АД на фоне проведенного лечения. С этой целью в обеих группах было определено количество “дипперов”, “нон-дипперов”, “Овер-дипперов” и “найт-пикеров” до начала лечения и по окончании его.

Таблица 1

Динамика клинической картины заболевания

Клинические симптомы	Трандолаприл (Δ %)	Эналаприл (Δ %)
Головные боли	40	33,3
Головокружение	44	40
Боли в области сердца нестенокардического характера	32	33,3
Слабость, утомляемость	44	40
Отсутствие жалоб	76	73,3

Примечание: Δ % – уменьшение распространенности симптома.

Таблица 2

Динамика артериального давления

Δ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	26,0 ± 3,9 (p < 0,01)	23,5 ± 2,2 (p < 0,01)
ДАД	11,6 ± 3,2 (p < 0,01)	11,8 ± 2,3 (p < 0,01)

Примечание: Δ мм рт. ст. - уменьшение средних показателей АД.

Для определения длительности действия однократной дозы исследуемые препараты на 15-й день лечения у части пациентов временно отменялись под тщательным контролем, включавшим оценку жалоб пациента и контроль АД каждые 2 ч (за исключением периода сна). При повышении АД на 10 мм рт. ст. и более от исходных цифр лечение возобновлялось. Критерием длительности действия однократной дозы препарата служило время, прошедшее от последнего приема препарата до повышения артериального давления на 10 мм рт. ст.

Оценка степени ожирения у пациентов соответствующих подгрупп проводилась по индексу массы тела (ИМТ). Увеличение ИМТ до 27,5–29,9 кг/м² считалось ожирением 1 ст, до 30,0–34,9 кг/м² – ожирением 2 ст.

Критериями диагностики сахарного диабета служили:

- 1) показатели глюкозы крови натощак, превышающие 6,1 ммоль/л;
- 2) показатели глюкозы крови более 11,1 ммоль/л через 2 ч после глюкозотолерантного теста или через 2 ч после приема пищи.

Результаты и обсуждение

Побочные эффекты трандолаприла и эналаприла

Первоначально в группу больных, леченных трандолаприлом, вошли 78 пациента. Однако, на 4–5-й день приема препарата у 3 (3,8 %) из них появился навязчивый сухой кашель. В связи с этим трандолаприл был заменен на другой гипотензивный препарат, и пациенты были исключены из исследования. Таким образом, для продолжения исследования осталось 75 больных, леченных трандолаприлом. В группе больных, получавших эналаприл, изначально присутствовали 50 пациентов. У 3 (6,0 %) из них на 4–5 день приема препарата появился навязчивый сухой кашель. Кроме того, у 2 (4,0 %) пациентов отмечена аллергичес-

кая реакция в виде бронхоспазма. Во всех 6 случаях эналаприл был заменен на другой гипотензивный препарат, и пациенты исключены из исследования. Таким образом, в исследовании осталось 45 пациентов, леченных эналаприлом.

Согласно полученным данным, распространенность характерного для всех иАПФ побочного действия – кашля – среди пациентов, получавших трандолаприл, меньше, чем в группе, леченной эналаприлом – 3,8 % и 6,0 % соответственно. Кроме того, среди пациентов, получавших эналаприл, в 4,0 % случаев отмечена аллергическая реакция в виде бронхоспазма.

Полученные результаты совпадают с имеющимися в литературе данными, согласно которым побочные действия и аллергические реакции при использовании трандолаприла встречаются реже, чем при применении других иАПФ [2].

Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии без сопутствующей патологии.

Очевидно, что оба исследуемых препарата оказывают благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания и средние показатели АД. При этом выраженность гипотензивного эффекта трандолаприла и эналаприла одинаковы, что совпадает с литературными данными, согласно которым по силе гипотензивного эффекта трандолаприл сравним с эналаприлом, каптоприлом, лизиноприлом и фозиноприлом [7, 8].

Эффект кратковременной отмены трандолаприла (n=15) и эналаприла (n=12) у пациентов с гипертонической болезнью

На фоне отмены трандолаприла АД практически не изменилось в течение 36 ч. В то же время при лечении эналаприлом через 12 ч после приема последней дозы препарата средние показатели АД с исход-

Таблица 3

Динамика клинической картины заболевания

Клинические симптомы	Трандолаприл (Δ %)	Эналаприл (Δ %)
Головные боли	48	33,3
Головокружение	48	33,3
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	26,7
Слабость, утомляемость	60	40
Отсутствие жалоб	80	66,7

Примечание: Δ % – уменьшение распространенности симптома.

Таблица 4

Динамика артериального давления

Δ мм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	24,5 ± 3,9 (p < 0,01)	18,7 ± 2,5 (p < 0,05)
ДАД	10,4 ± 1,6 (p < 0,01)	8,1 ± 2,4 (p < 0,05)

Примечание: Δ % – уменьшение распространенности симптома.

ного уровня — 130,1/81,4 мм рт. ст. — повысились до 135/85,7 мм рт. ст.. Еще через 6 ч наблюдения средние показатели АД были уже на уровне 148,4/90,2 мм рт. ст.; у 4 больных появились головные боли. В связи с этим лечение эналаприлом было возобновлено.

Таким образом, согласно полученным данным, длительность действия однократной дозы трандолаприла не менее 36 ч, эналаприла — не более 16 ч, что согласуется с данными литературы. Известно, что концентрация трандолаприла в плазме достигает максимума через 6 ч после приема препарата внутрь. Терминальный период полувыведения трандолаприлата, который отражает его элиминацию после диссоциации из комплекса с мембранными АПФ, превышает 100 ч [2]. По длительности эффективного периода полувыведения трандолаприл значительно превосходит большинство ингибиторов АПФ, поэтому антигипертензивный эффект трандолаприла более длителен [9]. Отношение “остаточный эффект/максимальный эффект” у трандолаприла значительно выше, чем у других ингибиторов АПФ [10]. Следовательно, трандолаприл обеспечивает более равномерное снижение АД в течение суток, чем все другие иАПФ.

Хорошо известно, что многие больные ГБ забывают или не хотят ежедневно принимать антигипертензивные препараты, т.е. для них характерна очень низкая комплаентность.

Подобным больным крайне важно назначать препараты со сверхдлительным действием, которые позволяют контролировать АД даже в тех случаях, когда больной пропускает прием очередной дозы препарата.

Полученные нами результаты в совокупности с данными литературы позволяют рекомендовать в качестве такого препарата трандолаприл.

Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с

гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ожирением.

В обеих подгруппах отмечены благоприятные изменения клинической картины заболевания. Однако среди пациентов, получавших трандолаприл, эти изменения более выражены, чем у больных, леченных эналаприлом (табл. 3). Более выраженным было воздействие трандолаприла и на средние показатели АД (табл. 4).

Полученные результаты согласуются и с данными литературы. Известно, что индекс липофильности трандолаприла очень высок [2, 9, 10]. Метаболит трандолаприла — трандолаприлат — легко проникает в ткани и подавляет активность не только циркулирующей ренин-ангиотензиновой системы, но и тканевых РААС, играющих большую роль в возникновении артериальной гипертонии [2, 9].

Эффективность 3-недельного курса лечения трандолаприлом (n=25) и эналаприлом (n=15) у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с СД II типа.

Очевидно, что оба изученных препарата в данных подгруппах оказывают благоприятное воздействие на клиническую картину заболевания, однако эффективность трандолаприла у исследуемого контингента

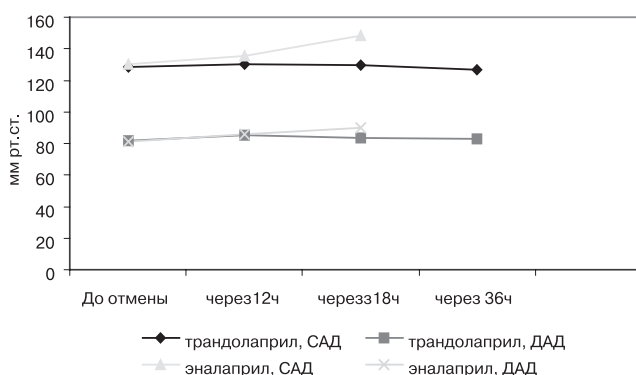


Рис. 1. Изменения АД у пациентов с ГБ до и после отмены трандолаприла и эналаприла.

Таблица 5

Динамика клинической картины заболевания

Клинические симптомы	Трандолаприл (Δ %)	Эналаприл (Δ %)
Головные боли	48	26,7
Головокружение	48	40
Боли в области сердца нестенокардического характера	40	26,7
Слабость, утомляемость	60	40
Отсутствие жалоб	68	66,7

Примечание: Δ % – уменьшение распространенности симптома.

Таблица 6

Динамика артериального давления

Δмм рт. ст.	Трандолаприл	Эналаприл
САД	29,5 ± 3,5 (p < 0,01)	20,4 ± 2,1 (p < 0,05)
ДАД	13,6 ± 3,7 (p < 0,01)	9,1 ± 2,0 (p < 0,05)

Примечание: Δ мм рт. ст. – уменьшение средних показателей АД.

больных выше (табл. 5). Воздействие на средние показатели АД у трандолаприла также выше, чем у эналаприла (табл. 6).

Судя по данным литературы, у трандолаприла есть основания для преимущества перед эналаприлом у больных ГБ в сочетании с СД 2-го типа. Результаты двух рандомизированных сравнительных исследований с использованием эугликемического клэмпинг – теста свидетельствуют о том, что у пациентов с ГБ в сочетании с СД 2-го типа трандолаприл значительно увеличивает чувствительность тканей к инсулину, причем выраженность данного эффекта сохраняется в течение достаточно длительного периода [3, 4]. Повышение чувствительности тканей к инсулину с последующим снижением содержания его в крови может реализоваться в гемодинамический эффект за счет прямой вазодилатации в тканях, чувствительных к инсулину, и, в первую очередь, в мышечной ткани [3, 11, 12], замедления распада брадикинина с увеличением его концентрации в крови, снижения уровня катехоламинов в крови, уменьшения реабсорбции

натрия в проксимальных канальцах почек, уменьшения пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [2, 7, 13].

Кроме того, мы обратили внимание на следующее обстоятельство. Средняя величина ИМТ в обеих подгруппах меньше, чем при ожирении, но больше, чем в норме, т.е. соответствует определению “избыточный вес”. Средняя величина ИМТ в подгруппе, леченной трандолаприлом – 25,5, а в подгруппе, леченной эналаприлом, – 24,5. Увеличение количества жировой ткани, повышенное сродство к которой, как известно, имеет трандолаприл, можно считать еще одним из объяснений более выраженной гипотензивной эффективности трандолаприла по сравнению с эналаприлом у пациентов данной подгруппы [2, 9, 10].

Влияние трандолаприла и эналаприла на степень ночного снижения АД (СНС.)

В результате 3-недельного лечения трандолаприлом и эналаприлом наряду с уменьшением средних показателей произошла нормализация степени ночного снижения АД, что проявляется увеличением

Таблица 7

Разделение пациентов (n = 75) в зависимости от СНС в группе I (трандолаприл) до начала и по окончании 3-недельного курса лечения

Степень ночного снижения АД	До начала лечения	По окончании лечения
дипперы	56 %	68 % (+12 %)
нон-дипперы	26,7 %	24 % (-2,7 %)
овер-дипперы	16 %	8 % (- 8 %)
найт-пикеры	1,3 %	0 (- 1,3 %)

Таблица 8

Разделение пациентов (n = 45) в зависимости от СНС в группе II (эналаприл) до начала и по окончании 3-недельного курса лечения

Степень ночного снижения АД	До начала лечения	По окончании лечения
дипперы	51,1 %	62,2 % (+11,1 %)
нон-дипперы	28,9 %	24,4 % (- 4,5 %)
овер-дипперы	17,8 %	13,3 % (-4,5 %)
найт-пикеры	2,2 %	0 (- 2,2 %)

количества “дипперов” в обеих группах и расценивается как дополнительный критерий эффективности гипертонической болезни. По влиянию на этот показатель трандолаприл и эналаприл не различались.

Выводы

1. При ГБ II ст. без сопутствующей патологии трандолаприл и эналаприл обладают достаточной и

одинаково выраженной гипотензивной активностью.

2. Длительность действия однократной дозы трандолаприла — не менее 36 ч, эналаприла — не более 16 ч.

3. При ГБ II ст. в сочетании с ожирением I-II ст. и СД 2 типа эффективность трандолаприла выше, чем эффективность эналаприла.

4. Побочные действия, при использовании трандолаприла встречаются реже.

Литература

1. Bouvier O'Yvoire M., Caplain H., Stepniewski J. P. Comparison of plasma ACE activity after discontinuation of repeated doses of trandolapril or enalapril [abstract] //Am. J. Hypertension. 1994. № 7 (Pt 2). P. 35 A.
2. Con Duc L., Brunner H. Trandolapril in hypertension: overview of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor //Amer. J. Cardiol. 1992. № 70 P. 27 D—34D.
3. Aranda P., Aranda F.J., Frutos M., et al. Amlodipine versus trandolapril in type 2 diabetic essential hypertensives: a long-term comparison study [abstract] //Am. J. Hypertension. 1996. № 9 (Pt 2). P.143 A.
4. Schneider M., Lerch M., Papari M. et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker -low dose chlortalidone treatment in hypetensive type 2 diabetes //J. Hypertension. 1996. № 14. P. 669—677.
5. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии// Consilium medicum. Приложение “Артериальная гипертония”. 2001. С.3—11.
6. Рекомендации 1999г. по лечению артериальной гипертензии международного общества по вопросам артериальной гипертензии и всемирной организации здравоохранения //Артериальная гипертензия. 1999. 5, № 2. С.10.
7. Richer C., Mulder P., Fornes P. et al. Long-term treatment with trandolapril opposes cardiac remodeling and myocardial infarction in rats //J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. № 20. P.147—156.
8. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dalloccchino M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy //J.Cardiovasc. Pharmacol. 1990. V.16. Suppl 5. P. 145—150.
9. Cohen H., Brunner H. Pharmacologic profile of trandolapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor //Amer. Heart. J. 1993. № 125. P. 1525—1531.
10. Brown N., Badel M., Benzoni F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, antihypertensive activity and hemodynamic profile of trandolapril (RU 44570) //Eur. J. Pharmacol. 1988. № 148. P.79—91.
11. Bauduceau B., Vaur L., Rezvani Y. et al. Action of trandolapril on the blood glucose balance and microalbuminuria in hypertensive diabetics [in French] //Ann. Cardiol. Angeiol. 1994. № 43. P.84—88
12. Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H. et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study //Hypertension. 2004. V.44, № 5. P.637—642.

Поступила 25/01-2008

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

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии о препаратах
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Доклады на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии ведущих специалистов — полный текст в электронном виде.

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

Справочник MEDI.RU на компакт-диске можно получить бесплатно, отправив нам запрос:

- по электронной почте 1@medi.ru
- по почте 119136, Москва, 2-й Сетуньский проезд, 13-2-118
- по факсу / телефону (495) 780-0420, (495) 507-5502

Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:

Фамилию ИО, точный почтовый адрес с индексом для высылки CD, специальность, место работы, должность, телефон, e-mail (если есть)

Запрос может содержать список лиц.

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

Справочник MEDI.RU доступен в сети Интернет на сайте: www.medi.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ С АТЕРОГЕННЫМИ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯМИ

Изможерова Н.В., Попов А.А.

Уральская государственная медицинская академия Росздрава, Екатеринбург

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки эффективности и безопасности терапии симвастатином женщин в климактерии в условиях реальной клинической практики.

В проспективное когортное исследование были включены 82 пациентки в постменопаузе, имевшие показания к липидснижающей терапии. Медиана возраста — 56,5 (52,0 ÷ 60,0) лет. Терапия симвастатином проводилась в течение года.

Уровень ОХС за счет ХС ЛПНП статистически значимо снижался через 3 месяца приема симвастатина и сопровождался существенным уменьшением индекса атерогенности и приростом соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности. Уровень ТГ и ЛПВП значимо не менялся. За время наблюдения не зарегистрировано повышение активности трансаминаз. Отмечено снижение интенсивности нейровегетативных проявлений КС в течение исследования.

Длительная терапия симвастатином женщин в климактерическом периоде позволяла эффективно и безопасно контролировать нарушения липидного обмена.

Ключевые слова: климактерический период, симвастатин, женщины, нарушения липидного обмена.

Для женщин в климактерическом периоде характерно увеличение кардиоваскулярного риска. Нарушения липидного обмена относятся к наиболее распространенным и значимым факторам риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин [11]. Их своевременная коррекция может существенно повлиять на частоту сердечно-сосудистых катастроф.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии симвастатином женщин в климактерии в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование были включены 82 пациентки в постменопаузе, имевшие показания к липидснижающей терапии согласно “Рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2004 года” [2]. Медиана возраста составила 56,5 (52,0 ÷ 60,0) лет. Медиана длительности постменопаузы — 6,0 (2,75 ÷ 11,0) года. Терапия проводилась ингибитором фермента ГМК-КоА редуктазы симвастатином в течение года. Стартовая доза симвастатина составила от 10 до 20 мг с последующим титрованием дозы для достижения целевых уровней ХС ЛПНП.

Наряду с проведением гиполипидемической терапии женщинам рекомендовали ограничение жиров животного происхождения до 10 % от общей калорийности, употребление большего количества свежих овощей и фруктов, расширение физической актив-

ности в зависимости от возраста и сопутствующей патологии, прекращение курения.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, окружности талии (ОТ), с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ). Тяжесть нейро-вегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, ассоциированных с дефицитом эстрогенов, оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ).

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям Комитета экспертов ВНОК 2004 г. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании “Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН”.

Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе “Cobas Integra”, Roche: ОХС — тест-системой “Roche Chol-2”, ЛПВП — тест-системой “Roche HDL-C plus 2 gen”, ТГ тест — тест-системой “Roche”. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС / ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ “Statistica for Windows 5.0” с ис-

пользованием критерия Вилкоксона, данные приведены в виде медиан, 25-го и 75-го перцентилей.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбург.

Результаты

Обращают на себя внимание высокая частота АГ, ИБС, нарушений углеводного обмена (табл.1), что и послужило, в большинстве случаев, показаниями для назначения статинов. Кроме того, отмечена высокая частота тяжелого КС. Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в течение 12 месяцев и более получали 23 пациентки, причем 9 из них продолжали получать ЗГТ на фоне терапии симвастатином, который назначался в связи с высоким уровнем ЛПНП, который сохранялся, несмотря на длительную ЗГТ. На момент включения в исследование 8 человек имели группу инвалидности, преимущественно после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф. Также выявлена высокая частота диастолической ХСН.

В табл.це 2 приведены результаты терапии в течение года. Оценивалась динамика ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности, соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности, а также показатели тяжести КС и антропометрические данные через 3 и 12 месяцев лечения.

Уровень ОХС за счет ХС ЛПНП статистически значимо снижался через 3 месяца приема симвастина и сопровождался существенным уменьшением индекса атерогенности и приростом соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности, хотя ХС ЛПВП значимо не изменились. Уровень ТГ в процессе лечения значимо не менялся. За время наблюдения не зарегистрировано повышение активности трансаминаз. Отмечено существенное снижение интенсивности нейровегетативных проявлений КС в те-

Таблица 1
Частота важнейших соматических заболеваний и стойкой утраты трудоспособности у женщин, получавших терапию симвастатином

Заболевание	Частота (число пациенток)
АГ	63
ИБС	27
ХСН	48
ИМ в анамнезе	4
ОНМК в анамнезе	4
СД 2 типа	10
НТГ	9
ВГН	8
Тяжелый КС	46
ЖКБ	16
Стойкая утрата трудоспособности	8

чение исследования; ИМТ и ОТ значимо не изменились.

Обсуждение

Эффективность и безопасность ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил кофермента А-редуктазы, катализирующего начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина, в первичной и вторичной профилактике ИБС доказана однозначно [2, 4, 8]. На фоне их приема отмечается снижение уровня ХС ЛПНП и триглицеридов, повышается уровень ХС ЛПВП, т.е. они способны корректировать изменения, возникающие на фоне снижения уровня эстрогенов в постменопаузе.

Потребность в более широком назначении статинов в постменопаузе обусловлена высокой частотой сахарного диабета и появлением клинических проявлений ИБС [2, 4, 8]. В то же время выраженные симптомы КС требуют назначения ЗГТ [3]. В связи с

Таблица 2
Динамика показателей тяжести климактерического синдрома, антропометрии, липидного спектра и трансаминаз на фоне терапии симвастатином (медианы, 25-й и 75-й перцентили)

Показатель	Исходно	3 месяца	12 месяцев	p
ОХС, ммоль/л	6,9 (6,1 ÷ 7,9)	5,6 (4,7 ÷ 6,4)	5,3 (4,6 ÷ 5,8)	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2 ÷ 1,7)	1,5 (1,2 ÷ 1,8)	1,6 (1,3 ÷ 1,8)	0,214
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,1 ÷ 2,2)	1,4 (1,0 ÷ 2,0)	1,6 (1,1 ÷ 1,9)	0,481
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7 (3,8 ÷ 5,5)	3,2 (2,5 ÷ 4,1)	2,7 (2,1 ÷ 3,7)	<0,001
КА	5,0 (3,8 ÷ 6,1)	3,7 (3,0 ÷ 4,4)	3,2 (2,7 ÷ 4,6)	<0,001
ЛПВП/ЛПНП	0,3 (0,2 ÷ 0,4)	0,5 (0,4 ÷ 0,6)	0,6 (0,3 ÷ 0,7)	<0,001
АСТ, МЕ/мл	22,5 (17,0 ÷ 31,0)	25,0 (19,5 ÷ 31,5)	28,0 (23,0 ÷ 37,0)	0,549
АЛТ, МЕ/мл	23,0 (18,0 ÷ 32,5)	25,0 (18,5 ÷ 34,5)	32,0 (19,5 ÷ 31,5)	0,926
Нейровегетативные проявления, баллы	16,0 (12,0 ÷ 19,0)	15,5 (10,0 ÷ 21,5)	15,0 (10,0 ÷ 18,0)	0,014
Обменно-эндокринные проявления, баллы	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	6,0 (5,0 ÷ 7,0)	0,273
Психоземotionalные проявления, баллы	9,0 (7,0 ÷ 13,5)	10,5 (6,0 ÷ 14,0)	9,0 (5,0 ÷ 13,0)	0,481
ММИ, баллы	32,0 (26,0 ÷ 40,0)	33,5 (22,0 ÷ 43,0)	31,0 (19,0 ÷ 37,5)	0,060
ИМТ, кг/м ²	28,5 (25,1 ÷ 31,8)	28,40 (25,0 ÷ 31,0)	27,9 (24,8 ÷ 33,5)	0,192
ОТ, см	89,5 (81,0 ÷ 95,0)	88,0 (81,0 ÷ 94,5)	90,0 (81,0 ÷ 95,5)	0,986

этим в последние годы изучается возможность совместного применения препаратов класса статинов и ЗГТ. Безопасность и хорошая переносимость такого сочетания была продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических испытаний [5, 6, 7, 9]. Отмечено позитивное влияние статинов на уровень триглицеридов, который может увеличиваться на фоне ЗГТ [5, 12]. Однако ни в одном из этих исследований не изучалось влияние сочетания статинов и ЗГТ на смертность от ССЗ.

Вероятно, ЗГТ могла бы оказаться эффективной в первичной профилактике ССЗ в группе женщин, у которых дислипидемия прямо обусловлена дефицитом эстрогенов. Гетерогенность нарушений липидного обмена в постменопаузе могла обусловить негативные результаты завершившихся исследований [5, 12].

В последнее время большое значение придается так называемым плеотропным (нелипидным) эффектам статинов, в частности для женщин в климактерии наиболее актуально влияние на функцию эндотелия,

а также снижение частоты переломов на фоне приема препаратов этой группы [8, 10].

Приверженность терапии статинами в условиях реальной клинической практики остается достаточно низкой. Причинами этого является высокая стоимость препаратов и отсутствие активного врачебного контроля за достижением целевого уровня основных параметров липидного обмена. В связи с этим должны быть шире изучены возможности применения и клиническая эффективность доступных и качественных генерических препаратов — таких как симгал [1]. С позиций активного контроля женщины в климактерии имеют хорошую приверженность к лечебным мероприятиям. Одним из аспектов приверженности может быть регресс на фоне проводимой терапии нейровегетативных проявлений климактерического синдрома.

Таким образом, длительная терапия симвастатином у женщин в климактерическом периоде позволяла эффективно и безопасно контролировать нарушения липидного обмена.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Нуралиев Э.Ю., Чернина Г.В. и др. Контролируемое применение симвастатина и “обычная” терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ — КОНТРОЛЬ)// Кардиология 2006; 6: 10 — 15.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004 (приложение): 8 — 18.
3. Сметник В.П., Кулаков В.И. (ред.). Руководство по климактерии. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 685.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial// Lancet 2002; 360 (9): 7–22.
5. Hully S., Grady D., Bush T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group// JAMA 1998; 280: 605–613.
6. Lemay A., Dodin S., Turcot L., et al. Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and the sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women// Maturitas 2001; 40: 247–257.
7. Ozsener S., Sendag F., Koc T., et al. A comparison of continuous combined hormone replacement therapy, HMG CoA reductase inhibitor and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women// J Obstet Gynaecol Res 2001; 27: 353–358.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)// Lancet 1994; 344: 1383–1389.
9. Shepherd J., Packard C., Littlejohn T.W., et al. Lipid-modifying effects of rosuvastatin in postmenopausal women with hypercholesterolemia who are receiving hormone replacement therapy// Curr Med Res Opin 2004; 20 (1): 1571–1578.
10. Silverman S.L., Delmas P.D., Kulkarni P.M., et al. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis// J Am Geriatr Soc 2004; 52(9): 1543–1548.
11. Tremollieres FA, Pouilles J-M, Cauneille C. et al. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women//Atherosclerosis 1999; 142: 415–423.
12. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial// JAMA 2002; 288: 321–333.

Abstract

The study aimed to assess real-world clinical practice effectiveness and safety of simvastatin therapy in climacteric women. A prospective cohort study included 82 post-menopausal women with lipid-lowering therapy indications; median age 56,5 (52,0–60,0) years. Simvastatin therapy lasted for one year.

After three months of the treatment, total cholesterol (TCH) level significantly reduced, due to decreased low-density lipoprotein (LDL) CH, atherogenicity index decreased, and high to low-density lipoprotein CH ratio increased. Levels of triglycerides and high-density lipoprotein CH remained the same, as well as liver enzyme activity. Neuro-vegetative symptoms of climacteric syndrome become less manifested.

In climacteric women, long-term simvastatin therapy controlled lipid metabolism effectively and safely.

Keywords: Climacteric period, simvastatin, women, lipid metabolism disturbances.

Поступила 04/01-2008

ПОДХОДЫ К УСКОРЕННОЙ НОРМАЛИЗАЦИИ НАРУШЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Плотников А.В., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

Резюме

Работа предпринята с целью разработки методов быстрой нормализации нарушений тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме.

Трехмесячный лечебный комплекс, содержащий гипокалорийную диету, дозированные физические нагрузки, пиоглитазон (Пиоглар, "Rapbaху" — Индия) и вальсартан назначали 35 больным артериальной гипертонией на фоне метаболического синдрома. Оценивали динамику перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также показатели тромбоцитарного гемостаза. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента. Применение лечебного комплекса у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме нормализует за 3 месяца синдром перекисидации и первичный гемостаз. Продолжение лечения по данной схеме закрепит достигнутый эффект.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, вальсартан, пиоглитазон, гипокалорийная диета, физические нагрузки.

В настоящее время здравоохранение развитых стран сталкивается с проблемой широкого распространения артериальной гипертонии (АГ), все чаще сочетающейся с метаболическим синдромом (МС). Известно, что лица, страдающие АГ при МС сильно подвержены тромботическим осложнениям, в основе которых лежат нарушения функций тромбоцитов [7]. В этой связи, в условиях современности остро встает проблема поиска эффективных лечебных подходов, позволяющих в кратчайшие сроки нормализовать функции кровяных пластинок у лиц с АГ при МС, нивелируя у них риск тромбозов. Не вызывает сомнения, что такие схемы должны включать гипокалорийную диету и физические нагрузки, позволяющие уменьшить поступление излишних питательных продуктов в организм и интенсифицировать обмен веществ, снижая степень абдоминального ожирения (АО). Представляется актуальным ослаблять у данной категории пациентов выраженность инсулинорезистентности с помощью *представителя новой группы препаратов — глитазонов*, повышающих чувствительность тканей к инсулину — Пиоглара. Кроме того, необходима эффективная коррекция артериального давления препаратами, снижающими активность тромбоцитов. К таким препаратам можно отнести лекарственные средства, переживающие ныне настоящий бум — группу блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР). Выяснено, что препараты данной группы вызывают деремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с артериальной гипертонией [1].

В этой связи цель данного исследования — разработать подход для быстрой нормализации нарушений тромбоцитарного гемостаза у больных АГ при МС.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных АГ 1–3 степени, риск 3–4, среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых лиц аналогичного возраста. Обследование включало определение активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) [3], ТБК- активных продуктов набором фирмы ООО "Агат-Мед" и антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов по концентрации ацилгидроперекисей [3], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [13] в известной модификации [6]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [9]. Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты (АА) в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. с регистрацией агрегации тромбоцитов на фотоэлектроколориметре [5]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне комплексного лечения

Параметры		Исходные значения	Комплексное лечение, (M±m, n=35)			Контроль, (n=28, M±m)
			4 нед.	12 нед.	4 нед. после отмены	
Агрегация тромбоцитов	АДФ, с	25,8± 0,09	29,7± 0,06 p ₁ < 0,01	42,2± 0,12 p ₁ < 0,01	26,2± 0,04 *	42,1± 0,05 p<0,01
	Коллаген, с	21,2± 0,12	24,5± 0,09 p ₁ < 0,01	33,3± 0,16 p ₁ < 0,01	21,3± 0,06 *	33,2± 0,04 p<0,01
	Тромбин, с	37,9± 0,08	41,2± 0,05 p ₁ < 0,01	55,1± 0,09 p ₁ < 0,01	37,9± 0,02 *	55,0± 0,16 p<0,01
	Ристомидин, с	24,5± 0,11	32,1± 0,07 p ₁ < 0,01	49,9± 0,07 p ₁ < 0,01	24,8± 0,16 *	45,2± 0,07 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	30,0± 0,20	35,6± 0,12 p ₁ < 0,01	46,1± 0,04 p ₁ < 0,01	30,5± 0,22 *	46,3± 0,02 p<0,01
	Адреналин, с	66,9± 0,02	72,7± 0,14 p ₁ < 0,01	97,0± 0,12 p ₁ < 0,01	68,9± 0,15 *	95,2± 0,6 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	21,9± 0,07	29,5± 0,03 p ₁ < 0,01	34,2± 0,02 p ₁ < 0,01	22,2± 0,19 *	34,8± 0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	17,8± 0,14	21,3± 0,04 p ₁ < 0,01	26,5± 0,06 p ₁ < 0,01	18,2± 0,11 *	26,6± 0,17 p<0,01
	Адреналин+ коллаген, с	13,3± 0,08	19,2± 0,07 p ₁ < 0,01	29,2± 0,09 p ₁ < 0,01	13,1± 0,09 *	29,10± 0,16 p<0,01
	АДФ+адреналин+ коллаген, с	12,9± 0,05	14,8± 0,12 p ₁ < 0,01	22,4± 0,08 p ₁ < 0,01	13,2± 0,13 *	22,5± 0,15 p<0,01
	АДФ+адреналин+ тромбин, с	12,5± 0,14	15,0± 0,08 p ₁ < 0,01	20,4± 0,11 p ₁ < 0,01	12,7± 0,12 *	20,6± 0,20 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

(АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С.[11]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом также по Шитиковой А.С. [11] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл.) (НПО “Ренам”), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М., завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.) [11], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Морфологически внутрисосудистая активность тромбоцитов определялась визуально с использованием фазово-контрастного микроскопа по Шитиковой А.С. и соавт. [10]. С целью быстрой коррекции тромбоцитарных нарушений 35 больным АГ при МС на 12 нед. лечения назначались гипокалорийная диета, дозированные физические нагрузки, препарат вальсартан 80 мг утром и Пиоглар 30 мг 1 раз в сутки. У всех больных оценивались клинические и лабораторные показатели в начале лечения, через 4, 12 нед. терапии и через 1 мес. после его отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [8].

Результаты исследования

На фоне применения терапевтического комплекса побочных эффектов не выявлено. У больных АГ при МС достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры артериального давления у пациентов составляли – систолическое – $173,6 \pm 2,9$ мм рт.ст, диастолическое – $104,3 \pm 3,6$ мм рт.ст. К концу 1 нед. лечения артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $125,1 \pm 2,6$ мм рт.ст., диастолическое – $87,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. и осталось на этом уровне до конца наблюдения.

В конце 12 нед. курса комплексной терапии отмечена нормализация АОА плазмы ($34,2 \pm 0,03$ %) и снижение в ней перекисидации липидов крови. Так, уровень первичных продуктов ПОЛ – АГП – снизился до $1,45 \pm 0,03$ Д₂₃₃/1мл. (p<0,01). Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов – ТБК-активных соединений также подверглось достоверной динамике ($3,36 \pm 0,05$ мкмоль/л.).

Достигнута нормализация внутритромбоцитарного ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне лечения составило $2,24 \pm 0,06$ Д₂₃₃/10⁹ тр. (в исходе $3,44 \pm 0,05$ Д₂₃₃/10⁹ тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив $0,71 \pm 0,09$ нмоль/10⁹ тр. и $6,40 \pm 0,01$ нмоль/10⁹ тр. соответственно. В конце курса терапии развилось достоверное уменьшение секреции МДА тромбоцитами – $5,69 \pm 0,03$ нмоль/10⁹ тр. (в исходе – $9,73 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тр.).

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце комплексного лечения достоверно повысили свою активность: каталаза – до $9800,0 \pm 7,36$ МЕ/10⁹ тр. и СОД – до $1500,0 \pm 5,92$ МЕ/10⁹ тр., по сравнению с исходом ($4800,0 \pm 14,12$ МЕ/10⁹ тр. и $1000,0 \pm 5,94$ МЕ/10⁹ тр. соответственно, p<0,01).

Проведенное комплексное лечение больных сопровождалось достоверным снижением интенсивности арахидонового обмена в тромбоцитах по данным трех проб переноса. Нормализация тромбоксанообразования в простой пробе ($35,2 \pm 0,03$ %) наступала в результате оптимизации активности ключевых ферментов АА в тромбоцитах (циклооксигеназы до $67,0 \pm 0,06$ % и тромбоксансинтетазы до $57,1 \pm 0,02$ %). В исходе аналогичные показатели составили $89,5 \pm 0,07$ % и $85,7 \pm 0,06$ % соответственно.

Таблица 2

Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных АГ при МС на фоне комплексного лечения

Параметры		Исходные значения	Комплексное лечение, (M±m, n=35)			Контроль, (n=28, M±m)
			4 нед.	12 нед.	4 нед. после отмены	
Внутрисосудистая активность тромбоцитов	Дискоциты, %	52,0±0,09	63,0±0,04 p ₁ <0,01	83,7±0,06 p ₁ <0,01	52,1±0,22 *	83,5±0,06 p<0,01
	Диско-эхиноциты, %	29,0±0,06	22,6±0,02 p ₁ <0,01	11,1±0,03 p ₁ <0,01	28,07±0,06 *	11,3±0,12 p<0,01
	Сфероциты %	14,3±0,06	9,7±0,01 p ₁ <0,01	2,7±0,02 p ₁ <0,01	14,5±0,12 *	2,8±0,04 p<0,01
	Сферо-эхиноциты, %	3,2±0,08	2,9±0,05 p ₁ <0,01	2,0±0,01 p ₁ <0,01	3,3±0,17 *	1,9±0,02 P<0,01
	Биополярные формы, %	1,5±0,02	1,4±0,11 p ₁ <0,01	0,5±0,04 p ₁ <0,01	1,6±0,08 *	0,50±0,05 P<0,01
	Сумма активных форм, %	48,0±0,18	36,6±0,12 p ₁ <0,01	16,3±0,02 p ₁ <0,01	47,9±0,20 *	16,5±0,08 p<0,01
	Число тромбоцитов в агрегатах, %	14,2±0,08	11,0±0,07 p ₁ <0,01	6,2±0,18 p ₁ <0,01	14,5±0,15 *	6,21±0,02 p<0,01
	Число малых агрегатов по 2–3 тромб.	18,3±0,07	15,1±0,05 p ₁ <0,01	3,1±0,04 p ₁ <0,01	17,9±0,07 *	3,10±0,04 p<0,01
	Число средних и больших агрегатов по 4 и более тромб.	5,1±0,03	4,0±0,13 p ₁ <0,01	0,13±0,05 p ₁ <0,01	4,75±0,09 *	0,12±0,005 p<0,01

Обозначения: p – достоверность различий между группами больных и здоровых; p₁ – достоверность изменений показателей в группе больных по сравнению с исходом; * – достоверность не получена.

Проведенная комплексная терапия больных АГ при МС обусловила положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов в крови осталось в пределах нормы. Длительность кровотечения у пациентов на фоне терапии претерпела выраженную положительную динамику (с 82,6±0,18 с. в исходном состоянии до 120,6±0,15 с. через 12 нед.). Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась с 55,1±0,02 % до 32,0±0,16 %. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена (21,2±0,12с.), несколько медленнее – с АДФ и ристомидином, еще позднее – с Н₂O₂ (30,0±0,20 с.) и тромбином (37,9±0,08 с.). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина (66,9±0,02с.). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти вдвое быстрее, чем у здоровых людей (табл.1).

К концу курса лечения у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно – на Н₂O₂ и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась под влиянием адреналина (97,0±0,12с.). При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных нами комбинациях (табл.1).

У больных на фоне лечения отмечена нормализация ВАТ (табл.2). В частности, отмечалось увеличение в кровотоке дискоидных форм кровяных пластинок, снижение активных форм тромбоцитов (16,3±0,02 %) за счет уменьшения всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биополярных форм) до уровня группы контроля. Уменьшилось количество свободно циркулирующих в крови малых тромбоцитарных агрегатов до 3,1±0,04 %, сред-

них и больших агрегатов – до 0,13±0,05 %, число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в конце лечения составило 6,2±0,18 %. Эти данные свидетельствуют о позитивном влиянии терапии на микроциркуляцию у больных АГ при МС. Через 4 нед. после отмены лечения биохимические и гематологические показатели восстановились на уровне, близком к исходному.

В исходе у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло 2,96±0,002 мин., а его активность – 9,9±0,19 с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись 2,51±0,002 мин. и 12,5±0,03 с., соответственно. В конце комплексного лечения у больных удалось увеличить время образования тромбопластина (2,58±0,06 мин.) и уменьшить его активность (12,8±0,08 с.).

Обсуждение

Ослабление активности ПОЛ в жидкой части крови при нормализации артериального давления на фоне примененного лечебного комплекса улучшает состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ и МС. При этом снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Нормализация ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах и уменьшение образования в них тромбоксана способствует антитромботическому эффекту терапии у больных АГ при МС.

Нормализацию АААТ и АТ у больных на фоне лечения можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате оптимизации интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови, не

исключая прямого положительного воздействия пиоглиазона и вальсартана на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок со снижением активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомицина у больных на фоне гипокалорийной диеты, физических тренировок, пиоглиазона и вальсартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда, а также за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения стимулирующего действия на его синтез ангиотензина II. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Полная и быстрая нормализация ВАТ у больных на фоне комплексного лечения говорит о его позитивном влиянии на микроциркуляцию в результате суммации его положительных влияний на абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, первичный гемостаз и ПОЛ. При отсутствии прямого дезагрегирующего действия лечебный комплекс уменьшает ВАТ, опосредуя свое влияние на тромбоциты через нормализацию гемодинамики, снижение ПОЛ, ослабление гуморального влияния ангиотензина II в кровотоке и оптимизацию усвое-

ния глюкозы тканями, что делает данный комплекс наиболее предпочтительным у больных АГ при МС.

Принимая во внимание постепенную утрату положительных эффектов проведенной терапии у больных АГ при МС после его отмены, данная терапия должна быть длительной, т.к. именно пролонгирование примененного нами лечебного комплекса обеспечит эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений у подобного контингента больных.

Выводы

1. Терапевтический комплекс из гипокалорийной диеты, дозированных физических нагрузок, пиоглиазона и вальсартана у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме нормализует ПОЛ в плазме и тромбоцитах.

2. Использованный лечебный комплекс приводит адгезию, агрегацию тромбоцитов, их внутрисосудистую активность и процесс тромбопластинообразования у больных АГ при МС к уровню здоровых людей за 3 мес. применения.

3. Быстрая нормализация первичного гемостаза у больных АГ при МС на фоне примененного лечебного комплекса обуславливается его эффективным позитивным воздействием на различные компоненты МС — в частности, на инсулинорезистентность, которую удается ослаблять с помощью препарата нового поколения — Пиоглар.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск.2000.-167с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.1983.-№ 3.-с. 33—36.
4. Ермолаева Т.А., Головина О.Г., Морозова Т.В. и др. Программа клиничко-лабораторного исследования больных тромбоцитопатией. СПб.:1992.-25с.
5. Захария Е.А., Кипах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов// Лабораторное дело. 1989.-№ 1.-с.36—38.
6. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979.-№ 5.-с. 414—417.
7. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией //Тер.архив.-1998.-№ 12.-с. 19—23.
8. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте //Тер. архив1998.-№ 12.-с. 19—23.
10. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации и его значение в клинической практике// Клинич. и лабор. диагностика.1997.-№ 2.-с.23—35.
11. Шитикова А.С. Исследование адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов при контакте с поверхностью кожной ранки. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Петришева Н.Н., Папаян Л.П. СПб.:1999.
12. Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood. //J.Physiol.1953.-vol.119.-p. 89—104.

Abstract

The study aimed at identifying rapid methods of platelet (PL) hemostasis normalization in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Three-month therapy course, including hypocaloric diet, dosed physical exercise, pioglar and valsartan, was administered to 35 patients with AH and MS.

Plasma and PL lipid peroxidation dynamics, blood and PL antioxidant potential, PL hemostasis parameters were assessed. Statistical analysis included Student's t-test. Three-month complex therapy normalized primary hemostasis and reduced peroxidation syndrome in AH and MS patients.

Longer treatment will strengthen the achieved beneficial effect.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, valsartan, pioglar, hypocaloric diet, physical exercise.

Поступила 23/12-2006

РЕАБИЛИТАЦИЯ

ФИЗИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ В ПОДОСТРОЙ СТАДИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО САНАТОРИЯ*Амиянц В.Ю., Селиверстова Л.Г., Филатов С.А., Пахомова Л.З.*

Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Росздрава”; Санаторий “Лесная Поляна”, Пятигорск

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает ведущее место в структуре смертности кардиологических больных. Процесс реабилитации больного после инфаркта миокарда предусматривает восстановление его физического, психологического и социального статуса до оптимально достижимого уровня, определяемого возможностями адаптационных механизмов [5]. Реабилитационные мероприятия предусматривают воздействие на целый комплекс патогенетических звеньев ИБС, и в этом комплексе одним из приоритетных направлений реабилитации является восстановление функционального состояния сердца, улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) [2, 4].

Методы реабилитации больных, перенесших ИМ, интенсивно разрабатываются во всем мире. В комплексе реабилитационных мероприятий большое значение имеют физические тренировки [1,3]. В проводившихся ранее исследованиях были недостаточно полно разработаны методики долечивания больных и, в частности, проведение физической активизации больных, перенесших ИМ, с учетом распространенности зон дискинезии миокарда (ЗДК).

Цель нашего исследования заключалась в оптимизации двигательного режима пациентов в подострой стадии ИМ с учетом реакции сердечно-сосудистой системы на физические нагрузки, а также в оценке общей эффективности восстановительного лечения в зависимости от распространенности зон дискинезии миокарда ЛЖ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 80 больных в подостром периоде инфаркта миокарда, поступивших на санаторный этап реабилитации в Пятигорский санаторий “Лесная поляна” после стационарного лечения. В исследование было включено 76 мужчин и 4 женщины, средний возраст которых составлял $52,3 \pm 7,1$ года. Из них у 16 пациентов был Q-негативный ИМ, а в 64 случаях — Q-позитивный ИМ. Давность заболевания — $22,6 \pm 0,70$ дней. На основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ), больные были разделены на 2 группы в зависимости от распространенности зон дискинезии миокарда: 1 груп-

пу составили 34 пациента без обширных зон дискинезии миокарда — с ЗДК < 25 %; во 2-ю группу вошли 46 больных с обширными ЗДК > 25 %. В процессе реабилитационного лечения всем больным назначалась медикаментозная терапия (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты Ca^{++} , нитраты, антиагреганты и др.), ЛФК, терренкур с постепенным увеличением уровня тренирующей нагрузки с 500 до 3000 м, массаж, психотерапия, физиотерапевтические процедуры. Продолжительность лечения составила 24 дня.

Всем больным в начале и в конце восстановительного лечения в санатории выполняли тест 6-минутной ходьбы (6МТХ) по общепринятой методике. По результатам 6МТХ оценивали ФК (6ФК), САД, ДАД, ЧСС до и в конце теста (6САД, 6ДАД, 6ЧССД, 6ЧССК), а также их динамику (6ΔСАД, 6ΔДАД, 6ΔЧСС) во время теста 6МТХ.

По данным ЭхоКГ оценивали региональную функцию левого желудочка (ЛЖ) и характеристики движения стенок. Использовали принятую ASE схему, в которой принята оценка в баллах: нормальному сегменту присваивается значение 1 балл, сегменту с умеренной гипокинезией — 2 балла, сегменту с акинезией — 3 балла, с дискинезией — 4 балла и сегменту с аневризмой — 5 баллов. Для количественной оценки нарушения региональной сократимости миокарда использовали подсчет индекса локальной сократимости (ИЛС) ЛЖ, получаемый путем сложения всех баллов и деления суммы на число оцененных сегментов.

Для анализа реакции на нагрузку и влияния циркадных ритмов физические тренировки (прогулки) проводились 2 раза в день: в утренние и дневные часы (в 7:00 и 15:00) под контролем ХМЭКГ. Оценивалась ЧСС до нагрузки (ХчссД), на пике нагрузки (ХчссП) и в конце нагрузки (ХчссК); динамика ST до нагрузки (ХSTД), на пике нагрузки (ХSTП) и в конце нагрузки (ХSTК). ЖЭ оценивалась до нагрузки (ХжэсД) и на пике нагрузки (ХжэсП). Кроме того, контролировались клиническая переносимость и гемодинамические показатели: АД и частота пульса до и после нагрузки. Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ STATLAND.

Таблица 1

Характеристика пациентов при поступлении в санаторий

N п/п	Показатели	Группа 1	Группа 2	Критерий Стьюдента		Критерий Фишера	
				t	p	F	p
1	Давность ИМ	21,44±0,6638	23,52±1,1107	1,47	0,1451	1,95	0,0206
2	6 МТХ	337,7±12,08	312,1±13,54	1,35	0,1794	1,30	0,1426
3	6ФК	2,1765±0,1154	2,3913±0,1141	1,30	0,1988	1,15	0,1900
4	6ЧССД	72,94±2,2771	72,35±1,5817	0,22	0,8257	1,24	0,1637
5	6ЧССК	82,71±2,4559	81,74±1,8731	0,32	0,7508	1,13	0,1962
6	6D_ЧСС	9,7647±0,8967	9,3913±0,9276	0,28	0,7791	1,20	0,1745
7	6САД	117,0±2,1728	111,7±2,1389	1,71	0,0914	1,15	0,1915
8	6ДАД	75,94±1,3648	74,07±1,2136	1,02	0,3100	1,03	0,2151
9	6D_САД	12,29±1,5296	6,9565±1,5739	2,37	0,0204	1,20	0,1764
10	6D_ДАД	9,5294±1,1626	5,1739±1,4594	2,21	0,0301	1,46	0,0966
11	ХчссД	68,00±1,9915	65,37±1,4791	1,08	0,2817	1,16	0,1880
12	ХчссП	94,65±2,3016	90,96±2,5880	1,02	0,3090	1,31	0,1414
13	ХчссК	78,18±1,7870	77,09±1,5470	0,46	0,6465	1,01	0,2182
14	XSTD	0,8365±0,0689	0,8317±0,0576	0,05	0,9579	1,03	0,2160
15	XSTП	0,6015±0,0951	0,9109±0,2598	0,99	0,3268	3,18	0,0003
16	XSTK	0,7750±0,0770	0,7611±0,0655	0,14	0,8907	1,01	0,2177
17	XжэсД	8,5588±5,5070	15,39±9,5612	0,56	0,5739	2,02	0,0160
18	XжэсП	12,71±7,2045	16,46±10,51	0,27	0,7852	1,70	0,0476
19	ФВ	55,85±1,4910	51,59±1,3379	2,12	0,0376	1,04	0,2137
20	ЗДК	2,5294±0,0966	4,5652±0,1543	10,28	0,0000	1,86	0,0279
21	ЗДК%	17,90±0,6418	32,92±1,1197	10,61	0,0000	2,03	0,0154
22	ИЛС	0,4968±0,0342	2,2102±1,2186	1,21	0,2313	41,43	0,0000
23	Фибр	6,7362±2,6763	9,0243±3,0285	0,54	0,5883	1,32	0,1387
24	Сахар	5,0294±0,1560	5,1717±0,2556	0,44	0,6640	1,91	0,0237
25	ЭКГ	3,3529±0,1515	3,9348±0,0482	4,11	0,0001	2,70	0,0014

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным (табл. 1), у пациентов 1 группы при поступлении в санаторий среднее значение ЗДК составляло 17,90±0,642 %, а во 2-й группе – с обширным поражением миокарда – значение ЗДК было достоверно выше и составляло 32,92±1,120 % ($p<0,05$). Индекс локальной сократимости (ИЛС) во 2-й группе тоже оказался существенно выше, чем в 1-й: 2,21±1,219 и 0,50±0,034 ($p<0,001$) соответственно. При корреляционном анализе наблюдалась прямая зависимость % ЗДК миокарда с числом отведений с патологическим Q на ЭКГ – $r = 0,415$.

ФВ у больных с обширными ЗДК также была существенно ниже: в 1-й группе – 55,85±1,491 и во 2-й группе – 51,59±1,338 ($p<0,05$), причем при корреляционном анализе наблюдалась обратная зависимость ФВ и давности ИМ ($r = 0,367$), а ИЛС имел прямую корреляцию с давностью ИМ ($r = 0,434$). Это связано с тем, что больные с более тяжелым поражением миокарда переводились в санаторий позже.

Приведенные данные указывают на сниженную глобальную сократительную функцию у больных с обширными ЗДК при поступлении в санаторий, что требует дифференцированных методов их восстановительного лечения.

Из табл. 1 также следует, что у больных с обширными ЗДК исходно до теста 6-минутной ходьбы наблюдались меньшие значения САД: во 2-й группе – 111,7±2,139 и у пациентов 1-й группы – 117,0±2,173 ($p<0,05^*$). Цифры ДАД до теста в обеих группах практически не различались. При сравнении результатов теста 6-минутной ходьбы в начале лечения установлено, что у пациентов 2-й группы прирост САД (Δ САД) и ДАД (Δ ДАД) сразу после теста ходьбы был практически в 2 раза ниже, чем у пациентов 1-й группы: Δ САД – 6,96±1,574 и 12,29±1,529 соответственно; Δ ДАД – 5,17±1,459 и 9,53±1,163 соответственно ($p<0,05$), что указывает на снижение инотропного резерва у больных с обширными ЗДК. При этом выявлена положительная корреляционная связь между дистанцией теста 6МТХ и Δ САД ($r=0,312$) и Δ ДАД ($r=0,363$).

По данным балльной оценки более выраженные исходные изменения ЭКГ были отмечены во 2-й группе – 3,94±0,048 в сравнении с пациентами 1-й группы – 3,35±0,152 ($p<0,05$). При корреляционном анализе наблюдалась прямая зависимость данных ЭКГ с ФВ ($r = 0,364$).

До прогулки у больных с необширными ЗДК депрессия ST составила 0,60±0,095, а у больных с обширными ЗДК – 0,91±0,260 ($p<0,001$). ЖЭ в покое у пациентов 2 группы регистрировалась существенно

Таблица 2

Динамика состояния пациентов в процессе восстановительного лечения

N п/п	Показатели	Группа 1 (без обширных ЗДК)	Группа 2 (с обширными ЗДК)	Крит. Стьюдента		Крит. Фишера	
				t	p	F	p
1	Давность ИМ	21,44±0,6638	23,52±1,1107	1,47	0,1451	1,95	0,0206
2	бтест	76,38±5,6701	70,46±6,4856	0,66	0,5116	1,33	0,1343
3	6ФК	-0,5882±0,0857	-0,5435±0,0805	0,38	0,7082	1,09	0,2045
4	6ЧССД	-5,1176±1,4335	-2,8696±1,4641	1,07	0,2883	1,19	0,1791
5	6ЧССК	-7,0294±1,9090	-4,2174±1,5476	1,15	0,2518	1,06	0,2110
6	6D_ЧСС	-1,9118±1,1457	-1,3478±0,9357	0,38	0,7019	1,05	0,2123
7	6САД	-4,6176±1,9942	-2,4565±1,9095	0,77	0,4436	1,11	0,1996
8	6ДАД	-3,4118±2,1882	-0,2609±1,1414	1,37	0,1747	1,65	0,0554
9	6D_САД	-2,8529±1,5346	2,1087±1,4781	2,29	0,0248	1,12	0,1980
10	6D_ДАД	-1,4118±1,1686	1,0435±1,4744	1,23	0,2207	1,47	0,0946
11	ХчссД	2,2647±2,0946	1,0435±1,9337	0,42	0,6729	1,07	0,2085
12	ХчссП	-3,7647±2,0855	-1,6304±3,5850	0,47	0,6399	2,00	0,0171
13	ХчссК	-2,8235±1,4413	-1,8043±0,9857	0,60	0,5476	1,26	0,1575
14	XSTD	-0,0188±0,0149	-0,0426±0,0268	0,70	0,4833	2,09	0,0124
15	XSTП	0,0459±0,0696	0,0930±0,0713	0,46	0,6459	1,19	0,1782
16	XSTK	0,0276±0,0315	-0,0126±0,0079	1,41	0,1623	3,41	0,0001
17	ХжэсД	-4,7647±5,4649	2,4783±8,0192	0,69	0,4904	1,71	0,0460
18	ХжэсП	-8,0294±7,1194	-0,1304±3,0149	1,12	0,2656	2,03	0,0154
19	ФВ	4,5000±0,6598	4,6522±0,6690	0,16	0,8749	1,18	0,1817
20	ЗДК	-0,3824±0,0945	-0,7174±0,1190	2,09	0,0403	1,46	0,0955
21	ЗДК%	-3,1435±0,7545	-5,0546±0,8253	1,65	0,1032	1,27	0,1527
22	ИЛС	-0,1621±0,0138	-1,4511±1,2251	0,90	0,3693	103,53	0,0000
23	Фибр	-0,0341±0,0889	-1,2328±0,6935	1,48	0,1437	9,07	0,0000
24	Сахар	-0,1882±0,1011	-0,2630±0,1606	0,36	0,7178	1,85	0,0290
25	ЭКГ	-0,3235±0,0814	-0,0870±0,0523	2,55	0,0126	1,34	0,1314

чаще в сравнении с 1-й группой: $15,39 \pm 9,561$ и $8,56 \pm 5,507$ соответственно ($p < 0,01$), что указывает на более выраженное поражение сердца.

Как видно из табл. 1, показатель уровня сахара крови у больных в группе с обширными ЗДК был выше, чем у больных с необширными ЗДК: $5,17 \pm 0,256$ и $5,03 \pm 0,156$ соответственно ($p < 0,05$), что говорит о более выраженных изменениях углеводного обмена. Т.е., как и следовало ожидать, при поступлении в санаторий больные с обширным поражением миокарда имели худшие функциональные возможности.

В табл. 2 представлена динамика состояния пациентов в процессе лечения. При сравнении результатов теста 6-минутной ходьбы в конце лечения установлено, что если в 1-й группе в начале лечения Δ САД составил $12,29 \pm 1,530$ и Δ ДАД — $9,53 \pm 1,163$, то в конце лечения эти показатели были ниже: Δ САД составил $9,44 \pm 0,960$, а Δ ДАД — $8,12 \pm 0,905$, что можно расценить как эффект адаптации к физической нагрузке и более адекватный ответ на нее.

У пациентов 2-й группы с обширными ЗДК в начале Δ САД был ниже (табл. 1), чем у больных 1-й группы, а в конце лечения прирост САД и ДАД был существенно выше, чем до лечения и стал сопоставим с таковым у пациентов 1-й группы, составив для

Δ САД $9,07 \pm 1,048$ и для Δ ДАД — $6,22 \pm 0,796$. Следовательно, у больных с обширными ЗДК в начале лечения отмечалось исходное снижение инотропного резерва и недостаточный прирост АД в ответ на нагрузку, а в конце восстановительного лечения в процессе физических тренировок произошла мобилизация инотропного резерва, что привело к увеличению прироста САД при нагрузке, динамика которой оказалась более наглядной, чем в 1 группе.

КДР в конце лечения у пациентов с обширными ЗДК уменьшился в большей степени, чем у больных с необширными ЗДК — на $1,0870 \pm 0,2444$ и $0,8824 \pm 0,1014$ соответственно ($p < 0,001$). При корреляционном анализе наблюдалась обратная зависимость КДР и ФВ ($r = -0,434$).

Анализ динамики ЗДК показал уменьшение распространенности ЗДК в обеих группах, причем у больных 2-й группы (с обширными ЗДК) положительные сдвиги в конце лечения были значимо выше, чем в 1-й группе — $0,7174 \pm 0,1190$ и $0,3824 \pm 0,0945$ соответственно ($p < 0,05$).

Известно, что ЗДК у больных, перенесших инфаркт, обусловлены не только аконтрактивным рубцом, но и развитием обратимой постишемической дисфункции, названной “оглушенный миокард” или

Таблица 3

Характеристика состояния пациентов во время утренней прогулки

N п/п	Показатели	Группа 1	Группа 2	Критерий Стьюдента		Критерий Фишера	
				t	p	F	p
1	ХчссД	68,00±1,9915	65,37±1,4791	1,08	0,2817	1,16	0,1880
2	ХчссП	94,65±2,3016	90,96±2,5880	1,02	0,3090	1,31	0,1414
3	ХчссК	78,18±1,7870	77,09±1,5470	0,46	0,6465	1,01	0,2182
4	XSTD	0,8365±0,0689	0,8317±0,0576	0,05	0,9579	1,03	0,2160
5	XSTП	0,6015±0,0951	0,9109±0,2598	0,99	0,3268	3,18	0,0003
6	XSTK	0,7750±0,0770	0,7611±0,0655	0,14	0,8907	1,01	0,2177
7	ХжэсД	8,5588±5,5070	15,39±9,5612	0,56	0,5739	2,02	0,0160
8	ХжэсП	12,71±7,2045	16,46±10,51	0,27	0,7852	1,70	0,0476

“станнинг” [6].

ИЛС в начале лечения у больных 1-й группы составлял $0,4968 \pm 0,0342$, а у пациентов 2-й группы — $2,2102 \pm 1,2186$ ($p < 0,001$). В конце реабилитационного лечения ИЛС в обеих группах снизился, причем у больных 2-й группы он снизился в большей степени, чем у больных 1-й группы: на $1,4511 \pm 1,2251$ и на $0,1621 \pm 0,0138$ соответственно ($p < 0,001$). Следовательно, у больных с обширными ЗДК в результате лечения значительно улучшается региональная сократимость, что приводит к такому же увеличению ФВ, как и у больных без обширных ЗДК; в частности, прирост ФВ в конце лечения был одинаковым в обеих группах и составил $4,50 \pm 0,600$ и $4,65 \pm 0,670$ соответственно ($p > 0,05$).

Столь выраженная положительная динамика у больных с обширными ЗДК указывает, с одной стороны, на весьма значимую роль оглушенного и гибернирующего миокарда, как причины снижения сократительной функции миокарда; с другой стороны — на то, что в процессе реабилитационного лечения ишемическая дисфункция миокарда уменьшается за счет пробуждения гибернирующего миокарда. Вероятно, активация метаболизма происходит вследствие улучшения коронарного кровотока, уменьшения гемодинамической нагрузки и уменьшения избыточных симпатических влияний. На возможность восстановления функций миокарда при благоприятном изменении соотношения доставки кислорода и потребности в нем указывал Rahimtoola S.H. [7].

Данные табл. 2 также показывают, что у пациентов 1-й группы средний балл ЭКГ в процессе лечения уменьшился на $0,32 \pm 0,081$, что существенно лучше, чем во 2-й группе $-0,09 \pm 0,052$ ($p < 0,05$). Это отражает более выраженную положительную динамику процессов реполяризации у больных с необширным поражением миокарда.

Уровень фибриногена при поступлении был несколько выше у больных 2-й группы $-9,02 \pm 3,028$, нежели у больных 1-й группы — $6,74 \pm 2,676$, а в конце лечения у них отмечено более выраженное его снижение, чем у больных 1-й группы: соответственно на $1,23 \pm 0,694$ и $0,03 \pm 0,089$ ($p < 0,000$). Это может свидетельствовать о том, что у больных с обширными ЗДК при поступлении в санаторий была более выражена активация механизмов гемокоагуляции с последующей положительной динамикой в процессе лечения. При корреляционном анализе отмечается прямая связь уровня фибриногена и выраженности нарушений на ЭКГ ($r = 0,540$).

Кроме того, нами сравнивалась реакция на прогулки в утренние и вечерние часы (табл.3). Как видно из приведенных данных, депрессия ST на высоте нагрузки в утренние часы у пациентов с обширными ЗДК оказалась достоверно больше, чем в группе с необширными ЗДК: $0,91 \pm 0,260$ и $0,60 \pm 0,095$ соответственно ($p < 0,01$). Как следует из данных табл.4, такая же картина наблюдалась и на 2-й прогулке в дневные часы — у пациентов с обширными ЗДК депрессия ST была существенно большей, чем у пациентов с необширными

Таблица 4

Характеристика состояния пациентов во время дневной прогулки

№ п/п	Показатели	Группа 1	Группа 2	Критерий Стьюдента		Критерий Фишера	
				t	p	F	p
1	ХчссД	70,26±1,9487	66,41±1,9601	1,36	0,1774	1,17	0,1844
2	ХчссП	90,88±2,0927	89,33±2,8963	0,41	0,6850	1,61	0,0624
3	ХчссК	75,35±1,7540	75,28±1,5032	0,03	0,9758	1,00	0,2185
4	XSTD	0,8176±0,0713	0,7891±0,0679	0,29	0,7763	1,11	0,2010
5	XSTП	0,6474±0,0966	1,0039±0,3196	0,93	0,3528	3,85	0,0000
6	XSTK	0,8026±0,0745	0,7485±0,0661	0,54	0,5899	1,03	0,2154
7	ХжэсД	3,7941±1,1553	17,87±13,12	0,92	0,3609	13,21	0,0000
8	ХжэсП	4,6765±1,2811	16,33±12,18	0,82	0,4155	11,06	0,0000

ЗДК: $1,00 \pm 0,320$ и $0,65 \pm 0,097$ соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, у больных с обширными ЗДК зарегистрировано существенно большее количество ЖЭС: во 2-й группе $16,46 \pm 10,51$, а в 1-й группе $12,71 \pm 7,205$ ($p < 0,05$).

При корреляционном анализе наблюдается прямая корреляционная связь депрессии ST до-, во время и после нагрузки с баллом ЭКГ: $r = 0,697$, $r = 0,511$ и $r = 0,605$, соответственно.

Кроме того, имела место прямая корреляционная зависимость депрессии ST с числом патологических Q ($r = 0,329$), с уровнем фибриногена ($r = 0,362$), с ТЗСЛЖ ($r = 0,327$) и с количеством ЖЭС ($r = 0,343$).

Важно подчеркнуть, что у больных с обширными ЗДК чаще регистрировались нарушения ритма сердца — ЖЭС — как в покое, так и при нагрузке, как в утренние, так и в дневные часы. У больных 1-й группы статистически достоверным является большее количество ЖЭС в утренние часы как до-, так и после нагрузки. Возникновение ЖЭС можно объяснить тем, что ишемия миокарда и нарушение его сократительной способности, более выраженные у больных с обширными ЗДК, являются факторами, провоцирующими нарушения ритма сердца.

Интерес также представляет сравнительная оценка влияния физической нагрузки на состояние пациентов в течение одного дня. У пациентов 1-й группы на утренней и дневной прогулках количество ЖЭС в покое утром составляло $8,5588 \pm 5,5070$, а днем такое было существенно ниже и составляло $3,7941 \pm 1,1553$ 9 ($p < 0,01$). На высоте нагрузки количество ЖЭС утром составляло $12,71 \pm 7,2045$, а в дневные часы — $4,6765 \pm 1,2811$ ($p < 0,01$).

Таким образом, у данных больных количество ЖЭС утром выше, чем днем и количество послед-

них утром в ответ на нагрузку увеличивается, а днем в ответ на нагрузку подобного увеличения не было зарегистрировано. У больных в группе с обширными ЗДК наблюдается значительное увеличение количества ЖЭС независимо от времени суток и наличия нагрузки.

Выводы

1. Больные после ИМ имеют различные по распространенности ЗДК, определяющие особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы: в частности, значение ИЛС, дилатацию левых отделов сердца, снижение сократительной функции и нарушение сердечного ритма.

2. Эти различия определяют специфику ответной реакции на физическую нагрузку. У больных с обширными ЗДК регистрируется более выраженная депрессия сегмента ST, и большее количество ЖЭС независимо от времени суток, поэтому тренировки должны проводиться при «щадящем» уровне нагрузки.

3. У больных без обширных ЗДК в утренние часы количество желудочковых экстрасистол больше, чем днем, и в ответ на нагрузку возрастает, поэтому необходимо проводить терренкур в дневное время.

4. У больных с обширными ЗДК более значимую роль имеет наличие оглушенного и гибернирующего миокарда как причины снижения сократительной функции последнего. В процессе восстановительного лечения и физических тренировок происходит нормализация гемодинамических параметров, улучшение коронарного кровотока и, как следствие, улучшение метаболизма, уменьшение ишемической дисфункции миокарда и пробуждение гибернирующего миокарда.

Литература

1. Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе // Кардиология. - 1998. - № 8. стр.69–80.
2. Гагареева А.А., Тепляков А.Т. Патофизиологические аспекты перестройки системной и регионарной микроциркуляции при реабилитации больных инфарктом миокарда после аортокоронарного шунтирования // Современное состояние и перспективы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. Москва, 1995. - С. 78.
3. Горбаченков А.А. Физические тренировки больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 1989. - № 10. - С. 64–67.
4. Ключев В.М., Ардашев В.Н. Оценка клинко-функционального статуса и реабилитация больных, перенесших АКШ // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 1996. - № 6. - С. 167–168.
5. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца: Руководство для врачей // М.: Медицина, 1988. - 288 с.
6. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // Circulation 1982;66:1146–1149.
7. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium // Am Heart J. 1989;117: 211–221.

Поступила 17/01-2008

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (Ч. 1)

Татарский Б. А.

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная аритмия, которая встречается в клинической практике и является причиной приблизительно трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца (НРС). Распространенность ФП оценивается от 0,4 % до 1 % среди популяции в целом, быстро увеличиваясь с возрастом и при наличии органической патологии сердца: менее 1 % в возрасте 60 лет, около 5 % — в 70–79 лет и приблизительно 10 % среди людей 80 лет и старше [1]. По данным Фрамингемского исследования распространенность ФП увеличивалась у мужчин в возрасте от 65 до 84 лет с 3,2 % в 1968–1970 г.г. до 9,1 % в 1987–1989 г.г. [2]. Исследования показали, что около половины всех пациентов с ФП — старше 75 лет, причем, многие из них имели бессимптомную форму ФП. По данным Cardiovascular Health Study установлено, что с увеличением возраста, независимо от пола, возрастает вероятность того, что бессимптомная ФП становится сопоставимой симптоматической ФП. Кроме того, у 7 % пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям, и у 40 % больных с сердечной недостаточностью (СН) регистрируется ФП [3].

Подсчитано, что 2,2 миллиона жителей США имеют пароксизмальную или персистентную (устойчивую) формы ФП. В Европе, население которой составляет около 513 млн. человек, регистрируется 8,2 млн. больных, страдающих ФП. При этом прогнозируется возрастание обращаемости по поводу ФП, поскольку к 2010 году количество лиц старше 85 лет в развитых странах должно вырасти в 4 раза [4]. На лечение ФП тратится приблизительно 1 % бюджета здравоохранения Великобритании, Франции и США. С учетом клинической важности ФП и недостатка хороших подходов к управлению, ФП остается субъектом активного клинического исследования.

Пароксизмальная форма составляет более 40 % всех случаев ФП. Однако следует учитывать, что достаточно много эпизодов пароксизмальной ФП может протекать бессимптомно, следовательно, распространенность этой формы ФП представляется значительно выше, чем представлено в литературе. По мнению ряда исследователей, трансформация пароксизмальной формы в постоянную осуществляется приблизительно у 25 % пациентов [5].

Наличие у пациентов ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в

значительной степени, обусловленной развитием инсульта и прогрессированием СН. Такие клинические проявления ФП, как перебои в работе сердца, сердцебиение, одышка, боли в грудной клетке обусловлены отсутствием предсердного “вклада” в насосную функцию сердца, частыми неритмичными и неадекватными желудочковыми сокращениями. Гемодинамические нарушения при этой аритмии ведут к развитию кардиомиопатии (КМП). ФП приводит не только к электрическому ремоделированию предсердий, но и расширению их камер, что, в свою очередь (при отсутствии сокращений предсердий и застое крови), ведет к тромбообразованию и тромбоэмболиям, включая цереброваскулярную “внезапную смерть”.

Частота ишемических инсультов среди пациентов с неревматической ФП составляет в среднем 5 % в год, что в 2–7 раз больше, чем у лиц без ФП. Каждый 6-ой инсульт возникает у пациентов с ФП. Кроме того, если принять во внимание транзиторные ишемические атаки и клинически скрытые “молчащие” инсульты, выявляемые с помощью специальных методов, то частота ишемии мозга на фоне неклапанной ФП будет превышать 7 % в год. У пациентов с ревматизмом и ФП риск инсульта возрастает в 17 раз в сравнении с подобными возрастными контрольными группами. Кроме того, риск возникновения инсульта при наличии ревматического митрального порока и ФП был в 5 раз выше, чем у пациентов с неревматической ФП. По данным Фрамингемского исследования риск инсульта возрастает с возрастом: ежегодный риск инсульта, характерный для ФП, возрастал от 1,5 % у наблюдавшихся участников в возрасте 50–59 лет до 23,5 % у таковых в возрасте 80–89 лет [5].

Двукратное увеличение смертности пациентов ФП по сравнению с больными на синусовом ритме (СР) может быть обусловлено тяжестью основной сердечной патологии. В исследовании V-HeFT (Veterans Administration Heart Failure Trials) не выявлено увеличения смертности среди пациентов с сопутствующей ФП, в то время как в исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) смертность составила 34 % у больных с ФП по сравнению 23 % у пациентов на СР. Разница полученных данных объясняется увеличением числа смертей вследствие СН [4].

Основные принципы лечения включают в себя антикоагулянтную терапию и, в зависимости от пациента, стратегию контроля ритма или контроля частоты. Несмотря на то, что концепции ведения достаточно просты, клиническая изменчивость ФП часто вызывает сложности в принятии решения, даже для опытного клинициста. Например, выбор оптимальной стратегии (контроль ритма или контроль частоты), назначение адекватной антиаритмической терапии (ААТ), правильная оценка успеха контроля ритма [6].

Таким образом, в связи с широкой распространенностью ФП, возможностью развития тяжелых осложнений, особенно при неадекватном лечении, представляется целесообразным изложение основных положений стратегии и тактики современного лечения пароксизмальных форм ФП. В данном пособии не рассматриваются особые формы ФП (связанные с наличием дополнительных путей проведения (ДПП), послеоперационные, на фоне беременности, тиреотоксикозе, гипертрофической КМП), а также вопросы антикоагулянтной терапии, что требует отдельного изложения.

Клинические проявления и классификация ФП

Определение

Фибрилляция предсердий — суправентрикулярная тахикардия, характеризующаяся некоординированной активацией предсердий с последующим ухудшением их механической функции. На стандартной ЭКГ ФП проявляется исчезновением зубцов Р перед каждым комплексом QRS (вместо них регистрируются быстрые осцилляции волн f, различающиеся размером, формой и длительностью), а также нерегулярной частотой сокращений желудочков (ЧСЖ).

Однако, в ряде случаев, возможно наличие фиксированных интервалов RR. В этой ситуации, возможно, наличие идиовентрикулярного или ритма атриовентрикулярного (АВ) соединения, обусловленных нарушениями проводимости либо действием медикаментозной терапии. Интервалы RR могут быть также регулярными у больных с имплантированным желудочковым кардиостимулятором (ЭКС) и для установления точного диагноза в ряде случаев требуется отключение ЭКС, чтобы выявить имеющуюся ФП. Частая, нерегулярная, устойчивая тахикардия с широкими комплексами QRS твердо предполагает ФП с проведением через ДПП или ФП с сопутствующей блокадой ножки пучка Гиса. Очень частый ритм (более 200 ударов в минуту) предполагает наличие аномальных путей проведения [7,8].

Симптомы, ассоциированные с ФП

ФП может сопровождаться наличием или отсутствием симптомов. Обе эти формы могут встречаться у одного и того же пациента. Бессимптомная ФП может быть обнаружена случайно во время аускультации

Классификация фибрилляции предсердий

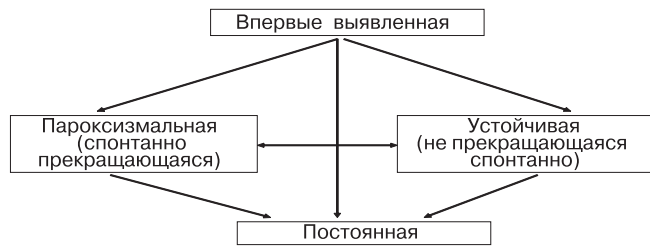


Рис. 1. Классификация фибрилляции предсердий.

сердца, регистрации ЭКГ или ЭКГ-мониторировании, проводившимся по причинам, не связанным с этой аритмией. Давность ФП может быть неизвестна, если ее течение не связано с симптомами. Клинические проявления ФП обусловлены сочетанием различных патогенетических механизмов. Наиболее частая жалоба у пациентов ФП — постоянная слабость, появление которой обусловлено сниженным сердечным выбросом, развившемся за счет нарушения АВ синхронизации. В то же время, достаточно высокая ЧСЖ, может приводить к гемодинамическим расстройствам и провоцировать приступы стенокардии [9].

Жалобы на сердцебиение (в покое и/или учащающиеся в результате нагрузки либо эмоций), боль в грудной клетке, одышка при нагрузке, слабость или головокружение также обусловлены несоответствующей хронотропной реакцией желудочков. Снижение пропульсивной силы сердца, особенно в сочетании с гипертрофией и ригидностью миокарда, отсутствие предсердной систолы и укорочения времени наполнения желудочков, может приводить к дестабилизации гемодинамики (гипотензия, выраженная недостаточность кровообращения) [10].

Синкопальные состояния являются редким, но серьезным осложнением ФП и могут наблюдаться у пациентов с дисфункцией синусового узла (СУ) или обструктивными заболеваниями сердца, такими как гипертрофическая КМП, стеноз аортального клапана. Другой причиной синкопальных состояний могут служить нарушения АВ проведения (как крайний вариант — синдром Фредерика) либо вследствие асистолии (пауз), предшествующих восстановлению СР после спонтанного или медикаментозного купирования пароксизмов ФП. Клинические симптомы изменяются в зависимости от ЧСЖ, функционального состояния сердца и длительности ФП. Достаточно часто у пациентов с пароксизмальной формой ФП развиваются психо-эмоциональные расстройства, связанные с постоянным ощущением тревоги и страха (симптом ожидания) перед возможным появлением приступа сердцебиений [11].

Терминология

Поскольку ФП имеет гетерогенную клиническую картину, возникая при наличии или отсутствии вы-

Таблица 1

**International Consensus on Nomenclature and Classification of Atrial Fibrillation:
A Collaborative Project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group of Cardiac Pacing of the European
Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology**

Классификация фибрилляции предсердий

Терминология	Клинические проявления	Характер аритмии	Лечебная тактика
Первый эпизод (впервые выявленная)	Симптомная Бессимптомная (впервые выявленная) Неизвестной давности (впервые выявленная)	Может рецидивировать или не рецидивировать	ААТ для профилактики не является необходимой, если симптомы не выражены
Пароксизмальная	Купирующаяся самостоятельно, продолжительностью < 7 дней (обычно < 48 часов)	Рецидивирующая	Профилактика рецидивов Контроль ЧСЖ и антикоагулян- ты (при необходимости)
Персистирующая	Длящаяся > 7 дней, требующая кардиоверсии	Рецидивирующая	Контроль ЧСЖ и антикоагулян- ты (при необходимости) и/или кардиоверсия и ААТ
Перманентная (хроническая, постоянная)	Некупирующаяся Купирующаяся, но рецидивирующая Попытка кардиоверсии не предпри- нимается	Существует постоянно	Контроль ЧСЖ, при необходи- мости антикоагулянты

являемой болезни сердца или родственных симптомов, до последнего времени не было общего согласия по терминологии и, как следствие, отсутствовала единая классификация ФП. Для того, чтобы быть клинически адекватной, классификация должна основываться на достаточном числе признаков и нести специфическое терапевтическое значение. Предлагаемая в настоящее время классификация (рис.1) рекомендована объединенным комитетом American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA) и the European Society of Cardiology (ESC) в 2001 году. Пересмотр данных рекомендаций, который был осуществлен в 2006 году, подтвердил целесообразность использования этой классификации [4].

Клиницисту следует выделять впервые зарегистрированный эпизод ФП, независимо от клинических проявлений (симптомный, бессимптомный, самокупирующийся и т.д.). При этом нужно четко представлять, что могут быть неточности по поводу длительности эпизода и прежде нераспознанных эпизодов. В тех случаях, когда пациент имел 2 или более эпизодов, ФП считается возвратной. Если аритмия прекращается спонтанно, возвратная ФП обозначается термином пароксизмальная. В тех случаях, когда эпизод ФП устойчивый (упорный) и купирование возможно лишь с помощью фармакологических препаратов или электрической кардиоверсии (КВ), такую ФП определяют как персистентную (устойчивую). Устойчивая форма ФП может быть либо дебютом аритмии, либо кульминацией повторных эпизодов пароксизмальной ФП. Категория устойчивой формы ФП также включает случаи продолжительной ФП (например, больше 1 года), при которых КВ не показана или не предпринимается, обычно приводя к постоянной (перманентной) ФП.

Предложенная классификация достаточно удобна в практическом использовании, поскольку позволяет определять цели и задачи планируемой терапии (табл. 1).

При пароксизмальной форме ФП, характерной особенностью которой является относительно короткая продолжительность аритмии (обычно до 24 часов) и тенденция к самопроизвольному прекращению, стратегическая цель медикаментозного лечения – предупреждение возникновения пароксизмов. При устойчивой форме ФП, характерной особенностью которой является неспособность к самопроизвольному купированию, стратегическая цель – прекращение ФП с помощью медикаментозной либо электрической КВ с последующим назначением протекторной терапии. При постоянной форме ФП, характерной особенностью которой является невозможность восстановления СР, стратегическая цель – адекватный контроль ЧСЖ и антикоагулянтная или антиагрегантная терапия.

Таким образом, рецидивирующую ФП в настоящее время можно классифицировать по системе “три П”, включающая в себя пароксизмальную ФП, при которой эпизоды заканчиваются спонтанно, персистирующую ФП, когда требуется электрическая или фармакологическая КВ для восстановления СР и постоянную ФП, при которой восстановление нормального СР невозможно.

Без сомнения, использование временных параметров для дифференциации различных форм ФП достаточно условно (пароксизмальная форма – до 7 суток, устойчивая – более 7 суток). Вместе с тем, такое условное разделение позволяет принять определенное решение о необходимости проведения антикоагулянтной терапии перед восстановлением СР.

Причины, вызывающие ФП.

До сих пор этиология ФП во многом остается неизученной проблемой, вместе с тем, в настоящее время выделен целый ряд факторов, позволяющих говорить об их связи с возникновением и поддержанием ФП. Выявленная многофакторность возникновения ФП обуславливает разнообразие клинических форм и вариантов течения этой аритмии [12]. ФП может быть обусловлена острыми причинами и, как правило, успешное лечение последних приводит к исчезновению аритмии и отсутствию рецидивов. В данной ситуации возможно использование термина “транзиторная” ФП, но нельзя ее путать с пароксизмальной формой. К острым причинам возникновения ФП относятся потребление алкоголя (“синдром отпускного сердца”), поражение электрическим током, острый инфаркт миокарда, легочная эмболия, пневмония, гипертириозидизм.

Приблизительно у 60 % больных ФП связана с органическим поражением сердца, включая заболевания клапанного аппарата, ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ), особенно если имеется гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), гипертрофическую и дилатационную КМП или врожденную патологию сердца (у взрослых — дефект межпредсердной перегородки). ФП также является наиболее распространенным осложнением после коронарного шунтирования, митральной вальвулопатии, коррекции клапанного аппарата и т.д. У некоторых больных, особенно молодых, ФП может быть связана с наличием другой суправентрикулярной тахикардии.

Среди возможных причин ФП следует отметить рестриктивную КМП (амилоидоз сердца, гемохроматоз и эндомиокардиальный фиброз), сердечные опухоли и констриктивный перикардит. Достаточно высокая частота встречаемости ФП регистрируется при таких заболеваниях сердца как пролапс митрального клапана (без митральной регургитации), кальцификация митрального отверстия и идиопатическая дилатация правого предсердия, хотя взаимосвязь между этими данными и аритмией пока неясна [13].

При отсутствии какой-либо обнаруженной патологии, включая заболевания сердца, щитовидной железы, хронические обструктивные заболевания легких, дисфункцию СУ, феохромоцитому и ДПП, возможно рассматривать ФП как идиопатическую форму. На долю идиопатической формы среди всех разновидностей ФП приходится до одной трети, причем она может регистрироваться как в виде пароксизмальной (устойчивой), так и постоянной формах [14]. Несмотря на то, что ряд авторов рассматривает идиопатическую ФП как относительно доброкачественное нарушение ритма, результаты Фрамингемского исследования показали, что эта аритмия характеризу-

ется высоким риском тромбоэмболических осложнений и увеличением смертности.

Механизмы ФП

Наиболее широко признаваемой теорией механизма ФП является гипотеза о множественных волнах re-entry различной величины, способных циркулировать по предсердиям: распространение волн идет по кругу с функционально обусловленной блокадой проведения в центре, предотвращающей их депрессию и затухание. Ряд других авторов считают, что существует фокальная ФП, пусковым механизмом которой являются предсердная экстрасистолия и/или предсердная фокусная тахикардия. В настоящее время в ряде научных исследований показано большое значение локальных или генерализованных замедлений внутрипредсердного проведения в генезе возникновения и поддержания ФП [15,16].

Оставляя за рамками обсуждение возможности участия в генезе ФП интимных электрофизиологических механизмов, хотелось бы остановиться на базовых вопросах электрофизиологии и значении их для выбора оптимальной ААТ. Важно отметить, что re-entry при ФП может носить характер “ведущего цикла”, “спиральной волны” либо связана с анизотропией миокарда предсердий. В случае “анизотропного” re-entry возможно существование “возбудимого” промежутка в цепи циркулирующего возбуждения. При ФП вероятно существование многочисленных непрерывно изменяющихся цепей re-entry типа “ведущего цикла”, причем эти цепи re-entry постоянно изменяют свои размеры, конфигурацию и локализацию [17].

Число циркулирующих волн будет меньшим при более короткой длине волны. Длина волны, рассматриваемая как результат скорости проведения и рефрактерного периода (РП), является определяющим фактором поддержания ФП: факторы, увеличивающие длину волны, приводят к предотвращению и прекращению ФП. Длина волны может быть удлинена с помощью антиаритмических препаратов (ААП) и укорочена при увеличении парасимпатического тонуса и нарушениях внутрипредсердной проводимости.

ФП может быть причиной изменений в предсердиях, которые в свою очередь способствуют поддержанию постоянной или рецидивирующей формы ФП. Было показано, что искусственное поддержание ФП приводит к увеличению длительности последующих эпизодов, а РП предсердий заметно укорачивается в течение первых суток ФП [4]. Отмечалось, что первоначально электрически вызываемая ФП прекращалась спонтанно, но при последующих воспроизведениях эпизоды ФП прогрессивно увеличивались, и в итоге, становилась устойчивой с высокой ЧСЖ (“ФП рождает ФП”). В настоящее время считается доказанным снижение значений РП предсердий и отсутствие физиологической частоты адаптации, осо-

Таблица 2

Патофизиологический подход с позиции “Сицилианского Гамбита”

Механизм аритмии	• re-entry по “случайному” (функциональному пути) • рефрактерность предсердий
Уязвимые параметры	• тонус симпатической или парасимпатической нервной системы • предсердная эктопическая активность
Терапевтический выбор	• рефрактерности предсердий • симпатического или парасимпатического тонуса • предсердной эктопической активности
Мишени фармакологического воздействия	• Na⁺ и/или K⁺ каналы • β-адренорецепторы, мускариновые рецепторы • автоматизма
Препараты	• блокаторы Na⁺ (I класс) и K⁺ (III класс) каналов • β-блокаторы, антагонисты мускариновых рецепторов

бенно при пароксизмальных формах. Таким образом, увеличенная дисперсия рефрактерности и замедление скорости проведения возбуждения являются важнейшими факторами, определяющими возможность инициации и сохранения ФП [19].

Другими значимыми факторами возникновения и поддержания ФП являются экстрасистолия, растяжение левого предсердия, анизотропное проведение. Модификация электрофизиологических свойств предсердий, с последующим развитием ФП, возможна в результате сложных взаимодействий между симпатическим и парасимпатическим звеньями вегетативной нервной системы. Увеличение парасимпатического тонуса автономной нервной системы способствует развитию пароксизмов ФП. Так называемая вагус-индуцируемая ФП чаще возникает ночью, после приема пищи, особенно у мужчин без органической патологии сердца. Напротив, у некоторых пациентов увеличение симпатического тонуса также может приводить к ФП: аритмия возникает во время нагрузки, психо-эмоциональных стрессах (так называемая катехоламининдуцируемая ФП). У разных больных может превалировать тот либо другой механизм. Однако, достаточно часто трудно выявить различия между множественными компонентами, основываясь только на анамнезе. Способ возникновения ФП у одного и того же пациента может отличаться в разные периоды времени.

Подбор медикаментозной ААТ при ФП на основании патофизиологических подходов, предложенных в “Сицилианском Гамбите” (1994 г.), представлен в табл. 2. Под критическими компонентами понимают совокупность всех функциональных (электрофизиологических) и морфологических (анатомических) условий, необходимых для возникновения или поддержания нарушения ритма сердца. Уязвимый параметр — это легче всего модифицируемый, с наименьшими побочными эффектами, электрофизиологический параметр аритмии среди ряда других, изменения которых достаточно для предотвращения развития или купирования арит-

мии. Под молекулярными клеточными мишенями воздействия понимаются трансмембранные каналы и трансмембранные ионные токи, рецепторы и ионные насосы.

Прежде, чем приступить к изложению основных положений по лечению пароксизмальных (персистирующих) форм ФП, следует сделать ряд комментариев, имеющих принципиальное и основополагающее значение. На сегодняшний день организация лечебного процесса невозможна без строго детерминированных стандартов терапии. Особый вес в этом плане имеют консолидированные при помощи усилий международных экспертов рекомендации, основанные на данных доказательной медицины высшего уровня. К таким данным сегодня относят выводы, полученные в плацебо контролируемых рандомизированных многоцентровых исследованиях, а в случае их отсутствия — соглашения, принятые ведущими специалистами мирового уровня.

В настоящее время приняты рекомендации Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). В предыдущей редакции такие рекомендации выходили в 2001 году, но за последние 5 лет был завершен ряд крупномасштабных исследований, в ходе которых были получены новые сведения, существенно изменивших подход к лечению ФП. В первую очередь, на основании данных крупных исследований, претерпел изменения раздел, посвященный поддержанию СР и контролю частоты сердечных сокращений. Внесены также дополнения, касающиеся диагностики этого нарушения ритма и профилактики тромбоэмболических осложнений. Кроме того, в соответствующие разделы включены новые рекомендации и достижения в технологии катетерной абляции.

В руководстве, как и в большинстве подобных документов, основанных на данных доказательной ме-

дицины, принята единая система измерения ценности той или иной рекомендации. В частности, применяются две основные градации: по эффективности (классы I, II, IIa, IIb, III) и по наличию доказательной базы — уровни доказательности: A, B, C.

Класс I. Доказательства и/или соглашение, что вмешательство полезно и эффективно.

Класс II. Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений специалистов о полезности/эффективности вмешательства.

Класс IIa. Доказательства/мнения в пользу вмешательства.

Класс IIb. Полезность/эффективность вмешательства недостаточно убедительно подтверждена доказательствами/мнениями.

Класс III. Наличие доказательств и/или общего соглашения, что вмешательство не является полезным/эффективным, а в некоторых случаях вредно.

Уровень доказательности A. Данные получены в нескольких рандомизированных клинических испытаниях.

Уровень доказательности B. Данные единичных рандомизированных или нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности C. Экспертное мнение или результаты изучения серии случаев.

Важно отметить, что некоторые общепринятые в ежедневной клинической практике терапевтические подходы имеют на самом деле скромную доказательную базу в плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях, вместе с тем, казалось бы, спорные методики или определения сегодня уже имеют солидное подтверждение и требуют немедленного воплощения в жизнь. Наконец, такая градация рекомендаций действительно помогает расставить приоритеты при выборе оптимального лечения.

Течение пароксизмальной ФП, для которой характерна склонность к самостоятельному купированию, различается по частоте и длительности: от редких, быстро проходящих эпизодов (секунды-минуты), до редких, но длительных (часы-дни); частые пароксизмы могут продолжаться от часов до суток. Персистентная (устойчивая) форма ФП может длиться от 7 суток до 1 года и купирование возможно лишь с помощью фармакологической или электрической КВ. Таким образом, эти формы ФП разнородны по проявлениям и не могут рассматриваться как единое нарушение.

Также отличается и прогноз при различных формах пароксизмальной ФП. Характер лежащих в основе заболеваний, особенности пароксизмов (длительность, ЧСЖ, выраженность клинических проявлений) и другие особенности (церебральные расстройства, размеры сердца) должны учитываться при управлении ритмом. На тактику лечения может также влиять механизм, лежащий в основе ФП (re-entry,

проявления фокального автоматизма, возможность трансформации из другой аритмии или индуцируемость через ДПП).

Заболевания, лежащие в основе ФП, могут несколькими путями влиять на тактику лечения: если ФП обусловлена острыми заболеваниями, то будет требоваться только контроль ЧСЖ, поскольку восстановление СР происходит, как правило, после эффективного лечения основного заболевания. При лечении хронических болезней, лежащих в основе ФП, также следует уменьшать ЧСЖ, поскольку некорригированная частота усугубляет течение основного заболевания. В то же время, в зависимости от характера и тяжести лежащего в основе заболевания, может появляться необходимость восстановления СР, поскольку гемодинамические нарушения при ФП, несмотря на контроль частоты, могут быть более тяжелыми в условиях пораженного миокарда желудочка. Кроме того, может меняться безопасность ААТ, так как характер и тяжесть болезни — основные факторы, определяющие вероятность и тип проаритмического действия препаратов.

Несмотря на значимые достижения в хирургии ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. Сегодня медикаментозное управление ФП многомерно принимает во внимание наличие основного заболевания и тромбоэмболического риска при принятии решения о выборе стратегии лечения в попытке предотвращения или устранения предсердного ремоделирования. Соответствующая антикоагуляция необходима для предотвращения тромбоэмболических осложнений, при этом, множество оценивающих систем используются для определения риска тромбоэмболии и определения необходимости антикоагуляции. Детальное обсуждение этого находится вне возможностей этого пособия.

При определении тактики лечения пароксизмальной ФП, также как и для всех форм ФП, существует дилемма: осуществлять контроль ритма или контроль ЧСЖ. С одной стороны, преимущество сохранения СР не вызывает сомнения, с другой — удержание СР на фоне постоянного приема ААП повышает риск возникновения органо-токсических и проаритмических эффектов. Кроме того, в эксперименте была доказана возможность “ФП порождать ФП” и не получено клинических подтверждений, что сохранение СР препятствовало прогрессированию пароксизмальной ФП в хроническую форму. До недавнего времени, решение вопроса о контроле ритма или контроле частоты было эмпирическим.

Попытки получить ответ на вопрос о приоритете одной либо другой стратегии, были предприняты в ряде исследований (PIAF, STAF, RACE, AFFIRM). В основном, эти исследования показали отсутствие

превосходства одной из этих стратегий относительно первичных клинических конечных точек, включающих летальность. Мета-анализ результатов этих исследований показал, что стратегия контроля частоты связана со значительным снижением риска смерти от всех причин и тромбоэмболического инсульта (доверительный интервал 0.85, 95 %, CI 0.73–0.98, $P=0.03$), однако это не касается результатов по кровотечению и системной эмболии. Хотя в этих исследованиях не наблюдалось статистически значимых различий между стратегиями контроля частоты и ритма по отношению к общей летальности, тем не менее, была отмечена тенденция к большей летальности при контроле ритма по истечению определенного промежутка времени.

В исследовании AFFIRM, например, летальность от всех причин была ниже при стратегии контроля частоты, однако статистически недостоверна по сравнению с контролем ритма. В этом исследовании в течение 3,5 лет умерло 24 % из группы контроля ритма по сравнению с 21 % пациентов из группы контроля частоты. Было решено, что данный эффект связан с проаритмическими эффектами ААП, применяемых для поддержания СР. Однако дополнительный анализ показал, что большое количество случаев летальности при контроле ритма больше связано с некардиоваскулярными причинами, чем кардиоваскулярными. Пока еще нет точных объяснений увеличению риска некардиоваскулярной смертности среди пациентов стратегии контроля ритма в AFFIRM исследовании. Любому объяснению этих результатов препятствует дизайн исследования, которое сравнивало стратегии лечения, а не лекарственные препараты.

Выводы из проведенных исследований можно сформулировать следующим образом: у пациентов старших возрастных групп с ФП и факторами риска инсульта контроль ритма не имеет явных преимуществ перед контролем частоты; имеется тенденция к увеличению смертности при контроле ритма; более высокая частота госпитализаций и возникновения побочных эффектов препаратов наблюдается в группе контроля ритма.

Контроль частоты эквивалентен или предпочтителен контролю ритма у: пожилых пациентов с инсультом, в тех случаях, когда симптомы контролируются ЧСЖ. Вместе с тем, результаты, полученные в этих исследованиях, можно экстраполировать лишь на выделенные группы пациентов при определении долгосрочной терапии. В конечном счете, эти исследования не пытались показать, что поддержание СР фактически лучше, чем наличие ФП. Так, в исследовании AFFIRM 62,6 % пациентов при стратегии контроля ритма удерживали СР в течение 5 лет по сравнению с 34,6 % пациентов стратегии контроля часто-

ты. Среди пациентов, восстановивших СР в результате КВ, данные подгруппы исследования AFFIRM показали, что наличие СР являлся самостоятельным маркером или маркером других факторов, связанных с выживаемостью [19,20].

Эти данные сопоставимы с результатами более раннего исследования (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide), где ААП оказалась более эффективной по сравнению с плацебо в восстановлении и поддержании СР у пациентов с ФП, наблюдалось улучшение клинического результата (снижение риска госпитализаций по поводу ухудшения течения СН). Вместе с тем, представляется, что до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, стратегия лечения должна быть индивидуальной.

В последние годы получены первые обнадеживающие данные, позволяющие предположить, что “синусовый ритм рождает синусовый ритм”. Преимущества восстановления СР не вызывают сомнения: восстановление физиологического контроля над ритмом, сохранение “вклада” систолы предсердий в сердечный выброс, улучшение сердечной гемодинамики, восстановление нормальной электрофизиологии, предотвращение развития дилатации левого предсердия и дисфункции ЛЖ. Сохранение СР может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию ЛЖ.

Лечение пароксизмальных форм ФП

Основная цель лечения пациентов с пароксизмальной формой ФП — исчезновение или уменьшение симптомов аритмии и минимизация риска тромбоэмболических осложнений. Восстановление СР у пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формами ФП возможно с помощью электрической или медикаментозной КВ. Необходимость в КВ может быть непосредственной, когда аритмия — основной фактор, ответственный за острую СН, гипотензию или “ухудшение” стенокардии у пациентов ИБС. Однако проведение КВ ассоциировано с риском возникновения тромбоэмболии, если профилактическая антикоагуляция не начата до проведения КВ, и этот риск увеличивается при длительности ФП свыше двух суток. На сегодняшний день не выявлено различий в риске тромбоэмболии при фармакологической или электрической КВ. Рекомендации по антикоагулянтной терапии одинаковы для обоих методов восстановления СР [4].

В данном пособии не рассматриваются вопросы методики и техники проведения электрической КВ, они достаточно хорошо изложены в специальной литературе. Вместе с тем, представляется целесообразным привести, согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC-2006 по диагностике и лечению ФП, показания для проведения электрической КВ:

Электрическая кардиоверсия.**Класс I.**

1. В случае отсутствия быстрого ответа со стороны желудочков на проводимую фармакологическую терапию у пациентов с ФП, а также при начинающейся ишемии миокарда, стенокардии, гипотензии, фибрилляции желудочков рекомендована немедленная синхронизированная с зубцом R электрическая КВ (уровень доказательности С).

2. Для пациентов с ФП и наличием дополнительных путей проведения в случае очень высокой тахикардии или нестабильной гемодинамики показана немедленная электрическая КВ (уровень доказательности В).

3. Кардиоверсия рекомендуется для пациентов ФП со стабильной гемодинамикой, для которых неприятны симптомы ФП. В случае рецидива ФП после КВ, последующая процедура может быть предпринята после назначения антиаритмических средств (уровень доказательности С).

Класс IIa.

1. Электрическая КВ может использоваться для восстановления ритма как часть долгосрочного ведения пациентов с ФП (уровень доказательности В).

2. Следует принимать во внимание предпочтение пациента в выборе нечасто повторяемых КВ для лечения клинической или повторной ФП (уровень доказательности С).

Класс III.

1. Не рекомендуется частое повторение электрической КВ для пациентов с короткими периодами СР между приступами ФП, рецидивирующей после множественных КВ, несмотря на профилактический прием антиаритмических препаратов (уровень доказательности С).

2. Электрическая КВ противопоказана пациентам с дигиталисной интоксикацией или гипокалиемией (уровень доказательности С).

Фармакологическое усиление электрической кардиоверсии.**Класс IIa.**

1. Предварительное лечение амиодароном, флекаинидом, ибутилидом, пропафеноном или соталолом может использоваться для повышения успеха электрической КВ и предотвращения рецидива ФП (уровень доказательности В).

2. У пациентов с рецидивом ФП после успешной КВ электроимпульсное лечение может быть повторно после предварительного профилактического применения антиаритмических препаратов (уровень доказательности С).

Класс IIb.

1. Пациентам с персистирующей формой ФП показано назначение бета-блокаторов, дизопирамида, дилтиазема, дофетилида, прокаинамида или верапамила, однако использование этих средств с целью по-

вышения успеха КВ или предотвращения раннего рецидива ФП пока не достаточно изучено (уровень доказательности С).

2. Внегоспитальное начало антиаритмической медикаментозной терапии показано пациентам без кардиальной патологии с целью повышения успешности КВ при ФП (уровень доказательности С).

3. Внегоспитальное назначение антиаритмических препаратов с целью повышения успешности КВ показано пациентам ФП с наличием достоверно установленной кардиальной патологии и чувствительностью к лечению антиаритмическими препаратами (уровень доказательности С).

Фармакологическую и электрическую КВ не сравнивали напрямую, но фармакологический подход представляется более простым, но менее эффективным. Фармакологический подход имеет ряд преимуществ: простота и удобство, нет потребности в анестезии и связи с приемом пищи. Необходимо помнить, что успех КВ сомнителен при наличии следующих маркеров уменьшения вероятности достижения и/или поддержания СР: левое предсердие увеличено более 50 мм; хроническая ФП (более 12 месяцев); тяжелая левожелудочковая недостаточность, болезнь митрального клапана, ревматическое поражение сердца, болезни легких, пожилой возраст, дисфункция СУ, множественная предшествующая лекарственная устойчивость.

Целью антиаритмической терапии являются: а) снижение частоты пароксизмов; б) уменьшение продолжительности пароксизмов; в) снижение опасности пароксизмов; г) минимизация проаритмических и органо-токсических эффектов. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой ФП используется: а) для восстановления СР; б) повышения эффективности электрической КВ за счет снижения порога дефибрилляции; в) профилактики ранних рецидивов ФП после КВ; г) поддержания СР после КВ; д) облегчения трансформации ФП в трепетание предсердий, которое может быть купировано чреспищеводной кардиостимуляцией.

Медикаментозные средства играют большую роль в восстановлении СР и в настоящее время определены ААП с доказанной эффективностью восстановления СР. Так, в ряде исследований была показана высокая (более 80 %) купирующая эффективность различных ААП, но группы пациентов были разнородными, при этом не учитывались особенности клинического течения этих эпизодов. Поскольку в этих исследованиях купирующий эффект обычно оценивался через 12–24 часа, эффективность различных классов ААП оказывались сходными.

Представляется, что некоторые определенные факторы должны приниматься в учет при сравнении купирующего эффекта ААП и оценки реальной раз-

Таблица 3

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП до 7 дней

Препарат	Путь введения	Класс рекомендации	Уровень признака
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	Перорально	I	A
Флекаинид	Перорально или в/в	I	A
Ибутилид	в/в	I	A
Пропафенон	Перорально или в/в	I	A
Амиодарон	Перорально или в/в	IIa	A
Менее эффективные и недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	в/в	IIb	B
Прокаинамид	в/в	IIb	B
Хинидин	Перорально	IIb	B
Препараты запрещенные к применению			
Дигоксин	Перорально или в/в	III	A
Соталол	Перорально или в/в	III	A

ницы между ними: способ назначения, время наступления эффекта, продолжительность ФП, функция ЛЖ и наличие или отсутствие органического поражения сердца. Следует также учитывать и такой важный фактор, как эффект плацебо [19].

Согласно Guidelines ACC/AHA/ESC-2006 года для фармакологической кардиоверсии ФП рекомендуются:

Класс I.

Для фармакологического восстановления ритма при ФП показано назначение флекаинида, дофетилида, пропафенона или ибутилида (уровень доказательности A).

Класс IIa.

1. Для фармакологической КВ оправдано назначение амиодарона (уровень доказательности A).

2. Единичная болюсная пероральная доза пропафенона или флекаинида ФП ("таблетка в кармане") может применяться для купирования персистирующей формы ФП вне стационара или в больнице у определенных пациентов без дисфункции СУ или АВ узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или заболеваний сердца со структурными изменениями. Перед началом назначения антиаритмических препаратов IC классов в ряде случаев следует ввести пациенту бета-адреноблокатор или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов для предотвращения возможного быстрого проведения импульсов по АВ узлу в случае наличия у больного трепетания предсердий (уровень доказательности C).

3. В том случае, когда немедленное восстановление ритма не является необходимым, в амбулаторных условиях оправдано назначение амиодарона для купирования приступа персистирующей формы ФП (уровень доказательности C).

Класс IIb.

Для фармакологической кардиоверсии ФП могут использоваться хинидин и прокаинамид, однако в настоящее время применение этих лекарственных

средств имеет недостаточную доказательную базу (уровень доказательности C).

Класс III.

1. Для фармакологического купирования приступов ФП назначение дигоксина и соталола может быть опасным и поэтому не рекомендуется (уровень доказательности A).

2. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид или дофетилид не должны использоваться для купирования ФП вне стационара (уровень доказательности B).

Знание патофизиологических факторов позволяет наметить точки приложения фармакологических вмешательств. В настоящее время определены факторы, способствующие возникновению и поддержанию ФП. Поскольку ФП характеризуется множественным повторным входом волны, которая распространяется по предсердиям, согласно Рекомендациям следует использовать ААП удлиняющие РП предсердий или нарушающие проведение. ААП с такими свойствами могут уменьшать число распространяющихся волн, прекращать и предотвращать повторный эпизод ФП. Кроме того, они могут угнетать аномальный автоматизм, который также вовлекается в развитие ФП. Следовательно, используемые ААП для купирования ФП, должны обладать свойствами препаратов IA, IC и III классов. Фармакологическая КВ наиболее эффективна в случае, если она начата в течение 7 дней после начала ФП. У большей части пациентов с впервые возникшей ФП происходит спонтанная КВ в течение 24–48 часов. Доза, путь введения и кратность назначения влияют на купирующую эффективность препарата [21].

В совместных рекомендациях ACC/AHA/ESC-2006 по диагностике и лечению ФП все ААП, рекомендуемые для медикаментозной КВ пароксизмальной и устойчивой форм ФП разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью, менее эффективные и недостаточно изученные препараты и препараты, запрещенные к приме-

нению (табл. 3). Кроме того, выбор ААП в первую очередь зависит от функции ЛЖ.

При возникновении пароксизмальной ФП продолжительностью менее 7 дней у пациентов с нормальной функцией ЛЖ приоритет в назначении имеют ААП IC класса пропafenон и флекаинид. Их эффективность составляет около 80 % в течение 6–8 часов, со средним временем купирования 3 часа. Эти ААП возможно назначать как внутривенно, так и перорально. Болюсные дозы пропafenона при внутривенном введении составляют 2 мг/кг (в течение 5–15 мин), с продолжаемой длительной инфузией 0,007 мг/кг в 1 мин. Учитывая соотносимую эффективность препаратов при пероральном и внутривенном введении, была предпринята попытка разработки стратегии, получившей название “таблетка в кармане”.

Разработка такого подхода [22] была обусловлена тем, что среди многообразных форм эпизодов ФП существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей терапии. У этой группы пациентов отмечаются редкие, хорошо переносимые пароксизмы ФП, тем не менее, требующие госпитализации. Пероральная протекторная терапия не является методом лечения первой линии для таких пациентов. Поэтому альтернативный метод лечения — “таблетка в кармане”, при котором пациент принимает однократную дозу ААП в момент начала ФП.

Таким образом, основа стратегии “таблетки в кармане” состоит в приеме однократной пероральной дозы лекарственного средства (в данном случае пропafenона или флекаинида) вскоре после начала симптоматической ФП, чтобы улучшить качество жизни и уменьшить случаи госпитализации. Рекомендации для внебольничного использования ААП различны для пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [23].

У больных с пароксизмальной ФП, цель лечения состоит в том, чтобы купировать эпизод или предотвратить рецидив. У больных с персистирующей ФП цель лечения — достигнуть фармакологической КВ, устраняя потребность электрической КВ, либо увеличить ее успех, понижая порог дефибриляции и предотвращая ранний рецидив ФП.

У больных с ФП без структурных заболеваний сердца, препараты IC класса могут быть назначены вне стационара. Для многих пациентов без признаков дисфункции синусового или АВ узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или структурной болезни сердца, назначение “таблетки в кармане” пропafenона вне больницы становится выбором, как только лечение оказалась безопасным в больнице. В ряде случаев, прежде чем начать применение этих средств, рекомендуются бе-

та-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция для предотвращения быстрого АВ проведения в случае трепетания предсердий. Если АВ проведение узла не ухудшено, бета-блокаторы короткого действия или недигидропиридиновые блокаторы кальция нужно дать, по крайней мере, за 30 минут перед приемом препарата IC класса.

Поскольку завершение пароксизмальной ФП может быть связано с брадикардией, вследствие дисфункции синусового и АВ узла, начальное конверсионное исследование должно быть предпринято в больнице прежде, чем пациент начнет использование пропafenона или флекаинида на амбулаторном этапе для преобразования последующих рецидивов ФП.

Стратегия “таблетки в кармане” представляется выполнимым и безопасным методом для определенных пациентов с ФП, но решение начать терапию при выписке из больницы должно быть тщательно индивидуализировано.

По собственным данным [24], время от начала пароксизма до приема пропafenона (ПРОПАНОРМ®, PRO.MED.CS Praha) составило 5–10 минут. Схема назначения: для купирования эпизода ФП пропанорм принимался внутрь в разовой дозе в соответствии с весом пациента (600 мг при весе пациента 70 кг и более, 450 мг при весе менее 70 кг). Пропанорм принимался однократно (может потребоваться дополнительная доза, но общая суточная доза не должна превышать 900 мг).

Препарат был эффективен в 115 из 153 (75 %) эпизодов ФП. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило 210 ± 63 минут. В 3 случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема пропанорма, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 5 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества 153 эпизодов ФП в 7 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более 8 часов (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двух больных регистрировался ускоренный сердечный ритм, возникший после приема препарата, и также не требовавший дополнительного лечения. В оставшихся случаях необходима была госпитализация для продолжения лечения.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии пропанормом не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось. Даже притом, что пароксизмальной форме ФП присуще спонтанное восстанов-

ление СР, более раннее купирование ФП нивелирует симптоматику, устраняет потребность в использовании блокаторов АВ для контроля частоты, уменьшает вероятность тромбоэмболии, предотвращает связанную с тахикардией КМП, уменьшает предсердную механическую дисфункцию и электрофизиологическое ремоделирование. Поэтому, чем раньше произошло купирование ФП, тем меньше шансов развития ремоделирования, изменения рефрактерности и эффекта “оглушенности”.

Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов были отмечены у 3 из 41 пациента, принимавших пропанорм. В одном случае только на третьем пароксизме ФП на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий 1:1, что потребовало добавления бета-адреноблокаторов с последующим хорошим эффектом. У остальных пациентов регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения.

Сравнение купирующего эффекта хинидина, этацизина и пропанорма через 4 и 6 часов после приема болюсных доз (рис.2) показало, что наиболее выраженный эффект отмечался у группы пациентов, принимавших пропанорм. По данным исследования “Прометей” [25] при пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропанорма СР был восстановлен у 84 % пациентов. Время восстановления СР составило в среднем 220 ± 60 минут. Купирующий эффект пропанорма в первые 4 часа от приема препарата наступил у 64 % больных. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы были обнаружены у 6 % пациентов: нарушение внутрижелудочковой проводимости — у 3 % больных, атриовентрикулярная блокада II степени — у 3 %, диспепсические явления — у 0,9 % больных. Снижение артериального давления до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 10 % случаях. Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Таким образом, стратегия “таблетка в кармане” значительно снизила количество обращений за медицинской помощью, что способствовало улучшению психологического статуса больных. Во время наблюдения аритмические эпизоды и сопутствующее лечение пропанормом оценивалось по основным симптоматическим проявлениям аритмии.

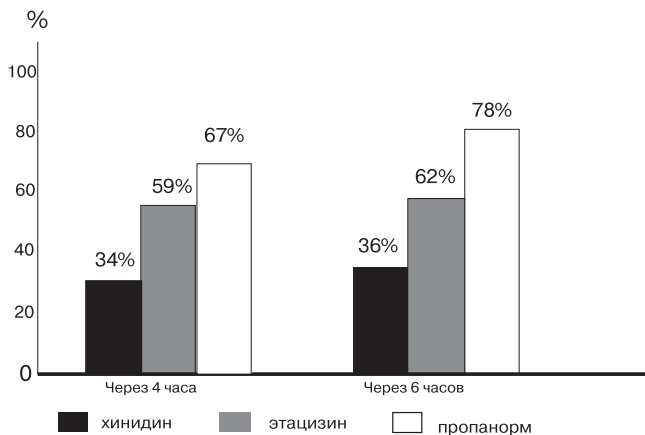


Рис. 2. Купирование ФП через 4 и 6 часов.

В целом можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым клиническим признакам и результатам стационарной терапии.

После обзора 21 контролируемых исследований [26,27] был сделан вывод, что, основываясь на эффективности и безопасности, единичная доза пропафенона, принятая перорально, является терапией первой линии в конверсии ФП с недавним началом. Возможная проаритмия во время лечения с помощью пропафенона или флекаинида — трепетания предсердий с проведением 1:1, которое было выявлено менее чем у 0,5 % пациентов. Авторы подчеркивают, что несомненным преимуществом использования пропафенона, был низкий уровень возникновения побочных эффектов.

Таким образом, у пациентов с ФП препарат IC класса пропанорм целесообразно использовать при: а) отсутствии структурных заболеваний сердца; б) минимальных структурных изменениях сердца при отсутствии факторов, приводящих к проаритмии; в) артериальной гипертензии без выраженной гипертрофии или ишемии.

При наличии противопоказания для лечения ААП IC класса (например, блокада ножек пучка Гиса, ИБС) рекомендуется применение препаратов III класса.

Окончание в следующем номере

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА АНГИОГЕНЕЗА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

¹Сисакян А.С., ²Оганян В.А., ²Семерджян А.Б., ¹Петросян М.В., ²Сисакян С.А., ³Гуревич М.А.Ереванский государственный медицинский университет — кафедра пропедевтики внутренних болезней ¹; кафедра медицинской биологии и генетики², Ереван; Московский областной клинический НИИ им. А. Владимирского³, Москва

Резюме

В эксперименте на белых крысах показано, что при внутривенном введении VEGF-164 перед окклюзией левой коронарной артерии на 7-й день отмечалось развитие поврежденного очага миокарда. В перинекротической зоне, а также в дистальных отделах миокарда наблюдалось более плотное расположение капилляров и увеличение их обменной поверхности по сравнению с контрольными животными, перенесшими только окклюзию коронарной артерии.

Таким образом, препарат VEGF-164 стимулирует ангиогенез миокарда, что может снизить повреждающее воздействие ишемии и этим ограничить некротический очаг и последующую структурную реорганизацию миокарда.

Ключевые слова: экспериментальный инфаркт миокарда, терапия VEGF-164, крысы.

В настоящее время терапевтические возможности лечения ИБС включают влияние на клиническую симптоматику заболевания и снижение риска развития инфаркта миокарда, сердечной смерти путем снижения дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его, профилактики прогрессирования заболевания, восстановления коронарного кровотока путем ангиопластики коронарных артерий или реваскуляризации миокарда. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ИБС, уровень смертности от данного заболевания остается высоким, что требует разработки новых подходов в терапии ИБС. Генная терапия, в частности, с применением ангиогенных факторов роста является потенциально новым методом лечения сердечно-сосудистых заболеваний. За последние годы были проведены многочисленные экспериментальные исследования по изучению факторов ангиогенеза и первые клинические исследования у больных с ИБС и периферическими заболеваниями сосудов [3;5]. Ангиогенез представляет собой сложный многоступенчатый процесс образования новых сосудов путем отпочковывания или с помощью трещин (splitting) из уже существующих [2;4]. Ангиогенез состоит из нескольких последовательных этапов: 1) вазодилатации, 2) миграции с адгезией и пролиферацией эндотелиальных клеток и 3) собственно формирования сосудистой стенки новой трехслойной сосудистой трубки, которая развивается по мере восстановления циркуляции [4]. Для образования сосудов более крупных, чем капилляры, необходима миграция гладкомышечных клеток, а также их адгезия к вновь образованному матриксу новых сосу-

дов. В эксперименте модификацией этих стадий можно стимулировать и подавлять ангиогенез. Среди ряда факторов, участвующих в регуляции ангиогенеза, наиболее важным является сосудистый эндотелиальный фактор роста СЭФР (Vascular endothelial growth factor — VEGF) и его гомологи [4]. VEGF, являясь основным индуктором ангиогенеза, представляет собой гликопротеин, увеличивающий сосудистую проницаемость, селективно оказывающий митогенный эффект на эндотелиоциты, он продуцируется самими эндотелиальными клетками в условиях гипоксии [1;3]. Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза — таких, как яичники, матка, кожа (рост волос). Высокий уровень VEGF в легких у взрослых может быть связан с эндотелиальными фенестрациями [3]. Однако экспрессия VEGF может реактивироваться при определенных условиях — таких, как наличие ишемии миокарда, сетчатки, воспалительного процесса, опухоли [1;9;10;12].

Капиллярная сеть миокарда играет важную роль в транспорте кислорода и питательных веществ к кардиомиоцитам. Повышенная капиллярная плотность в миокарде обеспечивает более высокую активность миокарда и кровотока, перфузии и метаболизма миокарда в условиях ишемии. Изменение плотности и обменной поверхности капиллярной системы микроциркулярного русла может быть индуцировано процессом ангиогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния VEGF-164 на рост и развитие, а также

состояние гемомикроциркуляции поврежденного миокарда, вызванного окклюзией передней нисходящей ветви коронарной артерии в периинфарктной и отдаленной от инфарктного очага зонах миокарда в эксперименте.

Материал и методы

Эксперименты поставлены на 22-х белых беспородных крысах самцах массой 200–250 гр. Первую группу животных составили 6 интактных крыс, вторую группу ($n=8$) – контрольные подопытные животные, которым производили окклюзию передненисходящей коронарной артерии. Третьей группе подопытных животных ($n=8$) предварительно внутривенно вводили препарат VEGF-164 в дозе 0,3 мкг/кг и производили окклюзию коронарной артерии.

Препарат VEGF, представляющий из себя полипептид, состоящий из 164 аминокислот, вводили в дозе 0,3 мг/кг после растворения в 1 мл буферного раствора и центрифугирования в течение 5 мин. Препарат вводили интрамиокардиально.

Экспериментальный некроз миокарда воспроизводился путем окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии (ЛКА) при левой стернотомии под нембуталовым наркозом (внутрибрюшинно, 40 мг/кг) в условиях искусственной вентиляции легких. Перед проведением анестезии животным проведена инъекция атропином 0,04 мг/кг с целью предотвращения отека слизистой при интубации трахеи. Декапитацию производили на 7-й день после окклюзии в условиях нембуталовой анестезии.

Для изучения морфологического состояния миокарда использовался общепринятый метод окраски гематоксилин-эозином.

Гемомикроциркуляторное русло изучалось на микроскопических препаратах миокарда, обработанных модифицированным методом Гомори по С.А.Сисакину [7]. С помощью окуляр-микрометра измерялся средний диаметр капилляров (d), рассчитывались плотность (общая длина – L), обменная поверхность капилляров (ОПК) и емкость капиллярного русла (ЕКР) на 1 мм³ миокардиальной ткани.

Статистическая обработка данных проводилась по t -критерию Стьюдента.

Результаты

Полученные нами данные показали, что на 7-й день после окклюзии в очаге некроза обнаруживались значительное количество некротических элементов и единичные фрагменты капилляров, тогда как после введения VEGF сосудистая реакция была более выражена.

При исследовании микроциркуляторного русла миокарда у интактных животных были выявлены параллельно расположенные и равномерно наполнен-

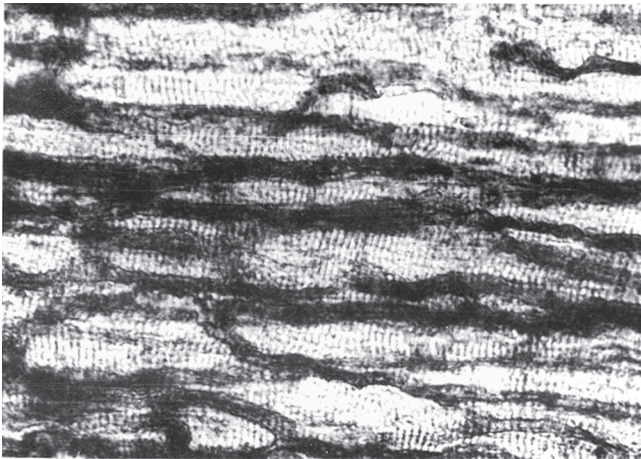


Рис. 1. Миокард интактных животных. Параллельно расположенные капилляры и поперечная исчерченность мышечных волокон. 7 x 40.

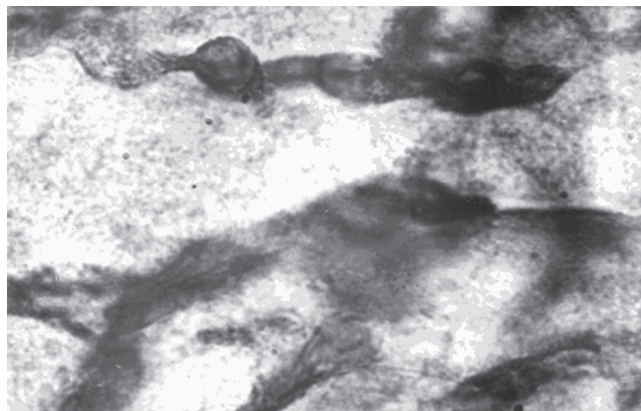


Рис. 2. Окклюзия левой коронарной артерии. Паранекротическая зона. Контуры капилляров неровные, окраска стенок неравномерная, капилляры образуют микроаневризматические расширения. 10 x 40

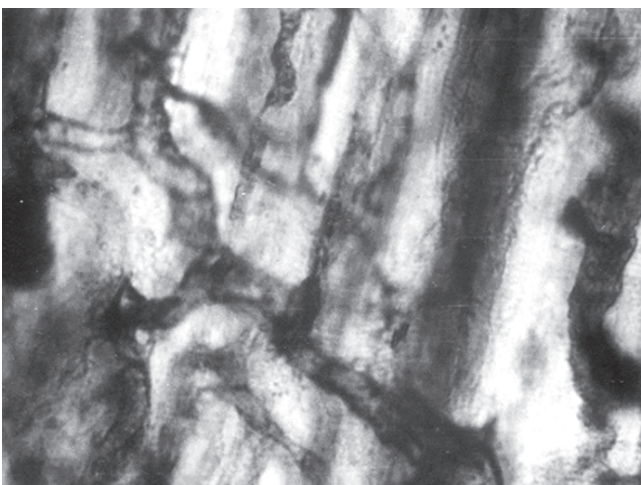


Рис. 3. Сформировавшаяся капиллярная сеть в участках миокарда, прилегающего к некрозу на 7-й день после окклюзии коронарной артерии. 10 x 40.

Таблица 1

**Морфометрические изменения микроциркуляторного русла миокарда
в перинекротической зоне при окклюзии ЛКА и применении VEGF**

Параметры МЦР миокарда	Интактные животные	Окклюзия ЛКА	VEGF+окклюзия
d (мкм)	6,48 ± 0,2	6,7 ± 0,19	6,9 ± 1,2
L (мм)	2035 ± 85	2300 ± 87,4*	3060 ± 75,6*
ОПК (мм ²)	42,64 ± 1,1	48,53 ± 3,2*	64,76 ± 5,3*

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность разницы с интактными животными; ** $p < 0,01$ – достоверность разницы между животными с окклюзией ЛКА и животными, дополнительно получившими VEGF.

ные капилляры, а также поперечная исчерченность кардиомиоцитов (рис. 1).

У контрольных животных было характерно наличие многочисленных светлых полей, лишенных сосудистых элементов. В соседних с некрозом участках миокарда выявлялись густо расположенные и неравномерно заполненные капилляры. Одновременно с этим стенки капилляров окрашивались более интенсивно, многие из них извитые, с неравномерными контурами. Во многих полях зрения полностью отсутствовала поперечная исчерченность мышечных волокон (рис. 2). В миокарде животных, получивших VEGF обнаруживалось более плотное расположение капилляров, анастомозирующих друг с другом и образующих своеобразную капиллярную сеть в участках, непосредственно прилегающих к некрозу (рис. 3). В более отдаленных от некроза участках капилляры располагались параллельно друг к другу, имея правильный ход с ровными контурами.

При морфометрической оценке капиллярной системы перинекротической зоны средний диаметр капилляров почти не отличался от такового у контрольных животных в пределах достоверности (3,3 %, $p > 0,1$). Отмечалось увеличение плотности функционирующих капилляров (14,7 %, $p < 0,05$) и ОПК (12,1 %, $p < 0,05$) в этих участках (табл.1). В более отдаленных отделах миокарда капилляры располагались параллельно друг к другу, их средний диаметр и количество функционирующих капилляров в пределах достоверности не отличались от таковых в перинекротической зоне.

В группе животных, получивших предварительную инъекцию VEGF-164, отмечалось более плотное расположение капилляров как в перинекротической зоне (увеличение на 24,8 %, $p < 0,01$), так и в отдаленных от него участках. Морфометрические измерения показали отсутствие изменения среднего диаметра капилляров от таковых у контрольных крыс (2,8 %, $p > 0,1$), однако при этом число функционирующих капилляров достигало достоверно больших значений как в перинекротической зоне (24,8 %, $p < 0,01$), так и отдаленных от него участках. Именно благодаря увеличению количества функционирующих капилляров наблюдалось значительное увеличение ОПК (25,1 %, $p < 0,01$).

Обсуждение

Одним из перспективных направлений в экспериментальной кардиологии является лечение ишемии миокарда путем неоваскуляризации сердца с помощью так называемых “ангиогенов”, медиаторов индуцирующих образование сосудов. Миокардиальный ангиогенез имеет место в организме и может быть стимулирован при острой ишемии, ишемическом прекондиционировании [1;6]. При этом процесс индукции ангиогенеза сопровождается активацией ряда факторов транскрипции — Staf 3; SP-1 Pax-5 [4]. Ряд исследований показал, что коллатеральная сосудистая система защищает ишемизированный миокард при острой коронарной окклюзии.

В настоящее время имеется много нерешенных вопросов относительно методов введения VEGF с целью терапевтического ангиогенеза. Результаты проведенных исследований при применении факторов ангиогенеза противоречивы. В исследовании FIRST отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке при интракоронарном введении белка основного фактора роста фибробластов (b -FGF) у больных старше 65 лет с выраженной стенокардией. В рандомизированном исследовании REVASC при сравнении 2-х групп больных с тяжелой стенокардией введение гена VEGF -121 в составе аденовируса в стенку ЛЖ после миниторанотомии наблюдалось улучшение данных тредмил-теста (увеличение времени до появления болей) и до возникновения депрессии сегмента ST более 1мм) было отмечено через 26 недель [8]. Внутривенное введение или введение в “дистальный артериальный кровоток” ангиогенных факторов роста может послужить причиной системных реакций, например, роста сосудов в невыявленных опухолях, гипотензии [2;3]. В связи с этим представляет интерес влияние интрамиокардиальной инъекции VEGF во избежание ряда системных нежелательных побочных эффектов. Учитывая вышеизложенное, мы в наших экспериментах апробировали именно данный метод введения VEGF.

Капиллярная сеть играет ключевую роль в транспорте кислорода энергетических субстратов и кардиомиоцитах. Повышенная капиллярная плотность в миокарде, наблюдаемая при ишемии, указывает на физиологическую значимость гипоксии индуцирован-

ного увеличения уровня эндотелиальных митогенов и их рецепторов [2;10]. В частности, уже через 24 ч. после наложения лигатуры на левую коронарную артерию в экспериментальных условиях на моделях животных наблюдалось достоверное увеличение уровня VEGF [12]. Известно, что активация эндогенной экспрессии VEGF является ранним ответом на миокардиальную ишемию. Этот ответ, осуществляемый на молекулярном уровне, является одним из первых адаптационных механизмов миокарда на ишемию [1;3;13].

На модели экспериментального некроза и терапии фактором ангиогенеза VEGF нами установлено, что терапия названным фактором активирует процесс ангиогенеза как в перинекротической зоне, так и в отдаленных от некроза зонах путем повышения количества функционирующих капилляров и обменной

поверхности капиллярного русла. Выраженность сосудистой реакции на 7-й день эксперимента, плотное расположение капилляров и наличие множества анастомозов указывает на активацию коллатерального кровообращения в перинекротической зоне у крыс контрольной группы. Указанные изменения являются адаптивно-приспособительным механизмом при острой ишемии миокарда и описаны в многочисленных экспериментальных исследованиях по моделированию инфаркта миокарда и у больных ОИМ. Одним из возможных механизмов данных изменений является активация эндогенного ангиогенеза в сердце с участием ряда факторов роста. Предварительное введение VEGF, в отличие от контрольных животных, приводило к увеличению плотности сосудистой системы не только в перинекротической зоне, но и в отдаленных от неё участках.

Литература

1. Bollano E, Tian F, Shao R. Hypoxia –induced myocardial angiogenesis preserves myocardial function after infarction in mouse// Eur. J. Echocardiography, vol 6, suppl Dec 2005 S 34; 279.
2. Dishart K.L., Work L.M., Denby L. et al. Gene therapy for cardiovascular disease// J. Biomed Biotechnol. 2003;2:138–148.
3. Fam N.P., Verma S., Kutryk M. et al. Clinician guide to angiogenesis // Circulation 2003; 108: 2613–2618.
4. Fukuda S. Angiogenic signal triggered by ischemic stress induced myocardial repair in rat during chronic infarction // J. Mol. Cell Cardiology. 2004 Apr 36(4): 547–59.
5. Kleiman N.S., Califf R.M. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. American College of Cardiology // J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36:310–325.
6. Sasaki H., Fukada S. Otani H. et al. Hypoxic preconditioning triggers myocardial angiogenesis: a novel approach to enhance contractile functional reserve in rat with myocardial infarction // J. Mol. Cell. Cardiol. 2002; Mar; 34(3), 335–48.
7. Sisakyan S.A. Investigations of capillary network in the myocardium, skeletal muscles and other organs by modified Gomori's method for determination of acid phosphatase activity //Cor. Vasa. – 1977. – Vol. 19. – N 4–5. – P. 363–369.
8. Stewart D.J., A phase 2, randomized, multicenter, 26-week study to assess the efficacy and safety of BIOBYPASS (Ad_{GV} –VEGF 121.10) delivered through minimally invasive surgery versus maximum medical treatment in patients with severe angina, advanced coronary artery disease, and no options for revascularization // Circulation 2002; 106:2986-a: Abstract.
9. Symes JF, Losordo DW, Vale PR. Gene therapy with VEGF for inoperable coronary artery disease. Ann Thorac. Surg. 1999; 68; 830–6.
10. Voisine P., Bianchi C., Ruel M. Inhibition of the cardiac angiogenic response to exogenous vascular endothelial growth factor // Surgery 2004; 136:2:407–415.
11. Yin R., Feng J., Chen D. Serum levels of VEGF in patients with angina pectoris and acute myocardial infarction // Chin Med. Sci 2000 Dec; 15 (4) 205–9.
12. Yin R., Feng J. Dynamic changes of serum VEGF levels in a rat myocardial infarction model // Chin. Med. Sci 2000 Sep. 15 (3); 154–6.
13. Zheng N, Brown MD, Brack TA, et al. Bradycardia – induced coronary angiogenesis is dependent on VEGF// Circ. Res. 1999; 85; 192–8.

Abstract

In laboratory white rats, intravenous VEGF-164 injection and left coronary artery occlusion resulted in myocardial infarction development by Day 7. In perinecrotic zone and distal areas, the increase in capillary density and exchange surface area was observed, comparing to control animals with coronary occlusion only.

Therefore, VEGF-164 agent stimulated myocardial angiogenesis, with potential anti-ischemic effect, decreased necrosis area, and reduced myocardial structure reorganization.

Keywords: Experimental myocardial infarction, VEGF-164 therapy, rats.

Поступила 3/12-2007

ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Люсов В.А.¹, Харченко В.И.¹, Какорин В.А.¹, Корякин М.В.², Вирин М.М.³, Потиевский Б.Г.⁴, Видьманова И.Е.⁴
 Российский государственный медицинский университет¹; Лечебно-реабилитационный центр Росздрава²; Академия экономики, финансов и права³; Центральная клиническая больница Гражданской авиации⁴, Москва

“Лечить надо не болезнь, а больного”

М.Я.Мудров

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов, который существенно увеличивает смертность и ухудшает прогноз жизни [1]; адекватная терапия АГ, напротив, приводит к снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни [2]. Это положение является аксиомой и не имеет принципиальных возражений. Одним из важных моментов терапии АГ является снижение повышенного артериального давления (АД) и достижение в результате проводимого лечения так называемых “целевых уровней” (ЦУ) АД.

В Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003) дается такое определение ЦУ АД: “Можно рекомендовать снижение как САД, так и ДАД менее 140/90 мм рт. ст. и даже до более низких цифр при хорошей переносимости у всех больных АГ и менее 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом (СД)” [3].

Такие же критерии ЦУ АД даны и в “Седьмом отчете Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США” (JNC VII) — 2003 год [4–6], и в последних Российских рекомендациях (второй пересмотр): “Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии” (ВНОК, 2004), в которых сформулировано: “ЦУ АД при лечении АГ принят < 140/90 мм рт. ст. для всех больных АГ. При хорошей переносимости назначенной терапии полезно снижение АД до более низких значений, при сочетании АГ и СД или поражении почек рекомендуется снижение АД < 130/80 мм рт. ст. При антигипертензивной терапии следует иметь в виду, что трудно достичь уменьшения САД < 140/90 мм рт. ст. у пожилых больных. При достижении ЦУ АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения АД до 110 мм рт. ст. — САД и 70 мм рт. ст. — ДАД.” [7].

Подобной точки зрения придерживаются представители крупнейших кардиологических учреждений страны.

С.А. Шальнова и соавт., ссылаясь на авторитетных исследователей [3,4], пишет: “Полученные данные недвусмысленно свидетельствуют о том, что основным условием влияния на исходы АГ является достижение так называемых “целевых уровней” (ЦУ) АД, которые составляют для всех больных АГ < 140/90 мм рт. ст., а для отдельных категорий и более низкие значения” [8]. Подобную точку зрения разделяют многие исследователи и в России, и за рубежом.

Ценное и важное для лечения больных АГ разъяснение, определяющее ЦУ АД в зависимости от возраста, дано в статье И.Е. Чазовой и Л.Г. Ратовой:

“Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только “жесткий” контроль АД может достоверно снизить частоту ССО — ИМ, ОНМК, ХСН у пациентов с АГ. С учетом результатов этих исследований были определены желательные целевые уровни АД. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ и МОАГ (1999) [10,11], целевым уровнем АД для лиц молодого и среднего возраста, а также для больных СД признаны величины, не превышающие 130/85 мм рт. ст., а для лиц пожилого возраста — 140/90 мм рт. ст.” [9].

К сожалению, разделение ЦУ АД для разных возрастных групп больных АГ “не прижилось” в научной российской литературе, в частности такого определения нет и в последних рекомендациях ВНОК, 2004 [9].

Ценные для клинической практики положения содержатся в “Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов”, 2003 [3]: “Цель, к которой следует стремиться, так же, как и реально достигнутая, может существенно зависеть от исходного уровня АД, особенно САД, тогда как снижение последнего менее 140 мм рт. ст. может оказаться сложной задачей, особенно у пожилых пациентов. Целевые уровни АД не являются столь жесткими, как это было представлено в предыдущих рекомендациях [12,13], настоящие рекомендации являются гибкими, оставляют врачу больше свободы и ответственности в принятии решения по конкретному пациенту” [3].

Мы считаем, что тезис об уровнях ЦУ АД требует весьма серьезного уточнения и разъяснения, исходя

из особенностей клинического течения АГ у конкретных больных.

С помощью современной комбинированной терапии можно снизить АД до ЦУ < 140/90 мм рт. ст. у большинства больных АГ разной степени тяжести [9]. Однако возникает вопрос: будет ли при таком уровне АД обеспечена адекватная (оптимальная) перфузия жизненно важных органов?

Целевые уровни АД при лечении АГ различной степени тяжести

Целевые уровни АД в зависимости от особенностей клинического течения АГ.

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели требует коррекции всех модифицируемых факторов риска, включая курение, дислипидемию, диабет, а также адекватное лечение ассоциированных клинических состояний наряду с собственно снижением АД [3].

Согласно европейским рекомендациям 1994 и 1998 гг. и рекомендациям ВОЗ/МОАГ 1999 г. [10,11], рекомендовалось начинать лечение АГ у больных 1–2 степени тяжести. Однако в 2003 году в “Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г.” [3], заявлено, что “сохраняя уважение к вышеуказанным рекомендациям, нынешние не ограничиваются больными АГ степени 1–2, но распространяются на пациентов с высоким нормальным АД [5].

Однако в “Рекомендациях” подчеркнуто, что они созданы Комитетом экспертов, назначенных ЕОАГ и ЕОК на основе лучших имеющихся доказательств по всем основным пунктам и носят скорее образовательный, чем регламентирующий характер [3].

Целевые уровни АД при лечении мягкой АГ

Ю.А.Карпов приводит данные клинических исследований INVEST, 2003; EUROPA, 2003; ACTION, 2004; PEACE, 2004; CAMELOT, 2004 в которых изучалось снижение АД с помощью разных антигипертензивных препаратов (АГП) с плацебо-контролем у больных стабильной ИБС, которая в каждом исследовании сочеталась с АГ у 100–27% больных [14].

В этих исследованиях исходное АД в среднем по группам было 159/93–129/78 мм рт. ст.; достигнутое в результате лечения АД (верапамил, атенолол, периндоприл, и др. АГП с плацебо-контролем) снизилось до 131/77 – 124/75 мм рт. ст.; снижение на 19/10 – 4/4 мм рт. ст. [14]. Как видим, у большинства больных отмечалось наличие мягкой гипертензии или даже нормальное АД (129/78 мм рт. ст.), поэтому закономерно, что во всех группах леченных больных удалось достичь в среднем по группе нормального уровня АД (т.е. был достигнут целевой уровень < 140/90 мм рт. ст.) [14].

Эти данные убедительно доказывают, что у больных мягкой АГ безопасным целевым уровнем АД являются показатели < 140/90 мм рт. ст. Этот показатель может быть уточнен. Например, у больного с мягкой гипертензией в возрасте 18 лет, у которого АД начало впервые увеличиваться во время экзаменационной сессии, целевым уровнем АД может быть уровень АД 110/70 – 115/80 мм рт. ст., который отмечался у данного пациента до повышения АД. У пожилых больных с мягкой АГ целевым уровнем может быть 139/89 мм рт. ст. или ниже, если при этом пациент себя хорошо чувствовал. Снижение АД до более низкого уровня у пожилых больных также возможно, если он указывает на то, что традиционно, многие годы оптимальным АД для них (при котором они себя хорошо чувствуют и наиболее физически активны) является 130/80 мм рт. ст. и если снижение АД до этого уровня с помощью назначенной врачом терапии подтверждает это утверждение больного.

Мы считаем, что тезис об уровнях ЦУ АД требует весьма серьезного уточнения и разъяснения, исходя из особенностей клинического течения АГ у конкретных больных.

С помощью современной комбинированной терапии можно снизить АД до ЦУ < 140/90 мм рт. ст. у большинства больных АГ разной степени тяжести [9]. Однако возникает вопрос: будет ли при таком уровне АД обеспечена адекватная (оптимальная) перфузия жизненно важных органов для всех больных?

В крупнейшем российском исследовании РОСА 2 [14а], в котором приняли участие 20 центров из 19 городов России, полностью завершили исследование 1181 больной (87,2 %). В группе больных А, которые получали ступенчатую комбинированную гипотензивную терапию, через 16 недель лечения ЦУ АД (< 140/90 мм рт. ст.) достигли 97,2 % [14а]. Однако обращают на себя внимание исходные цифры АД у больных этой группы до начала лечения: 163,1±11,6/97,5±7,4 (135–208/60,0–126) мм рт. ст.; через 16 недель лечения был достигнут уровень АД 129,3±7,3/80,8 ±5,3 мм рт. ст.; дельта АД 0–16 = -33,8±11,8/-16,7±7,2 мм рт. ст. (p < 0,0001) [14а]. Т.е., исходя из средних цифр исходного АД до лечения, большинство больных по тяжести АГ можно отнести к мягкой гипертензии или к АГ 1–2 степени по классификации ВНОК, 2004 [7].

Целевые уровни АД при лечении тяжелой АГ.

Более сложен вопрос о цифровых величинах целевого уровня АД у **больных с тяжелой АГ** (3–4 стадии по классификации JNS-5 и 3 степени по классификациям JNS-6 [15] и ВНОК, 2004) [7], что соответствует II–III стадии ГБ по классификации, принятой Росздравом [15] и, тем более, у больных злокачественной АГ.

Немало больных ГБ, как правило, с длительным

анамнезом гипертонии, у которых АД находится на высоких цифрах, например 180/120 мм рт. ст. или выше, которое может подниматься до еще более высоких цифр, если заболевание протекает с гипертоническими кризами.

В порядке дискуссии возникает вопрос: следует ли считать АД 140/90 мм рт. ст. целевым уровнем АД при лечении данного больного?

Теоретически у таких больных с помощью комбинированной многокомпонентной терапии АД может быть снижено до целевого уровня < 140/90 мм рт. ст., и такой подход процитирован выше [9], однако определенная часть таких больных отметит, что не может существовать на столь низком для них АД из-за головокружения, головной боли, резкой мышечной слабости, появления болей в сердце, сердцебиения и т.п. Снижение АД до таких цифр может сопровождаться у таких больных клинической картиной утяжеления стенокардии, клиникой динамического нарушения мозгового кровообращения, нарастанием показателей остаточного азота в крови. Многие из таких больных чувствуют себя удовлетворительно при АД, например, 160/100 мм рт. ст. или 160/110 мм рт. ст. Иногда такой уровень АД называли “рабочим” давлением. В таком случае врачи говорили, что больной “адаптирован” к АД 160/100 или 160/110 мм рт. ст. Это очень хорошо известно в кардиологической и терапевтической практике.

Возникает вопрос: следует ли считать указанное **реально достигнутое** минимальное АД, удовлетворительно переносимое больным АГ, целевым уровнем АД для данного больного при последующей его госпитализации в стационар с более высоким давлением?

Что касается злокачественной АГ, то ЦУ АД наиболее реально, по нашему мнению, устанавливать после операции пересадки почки.

Целевые уровни АГ при лечении ИСАГ

Как считает О.Д.Остроумова, целевой уровень САД для больных ИСАГ с сосудистой деменцией (СД) составляет менее 140 мм рт. ст., а для всех остальных пациентов независимо от возраста — менее 140 мм рт. ст. Необходимо помнить, что особенно у пожилых пациентов АД следует снижать медленно и достигать целевого уровня АД постепенно, в среднем в течение месяца (кроме ситуаций с гипертоническими кризами), в противном случае можно спровоцировать развитие ишемии головного мозга [16]. Нормализация уровня САД сопровождается у больных СД улучшением или стабилизацией показателей интеллектуальных функций, тогда как в аналогичных случаях без контроля АД эти показатели ухудшаются [16].

По мнению О.Д.Остроумовой, лечение ИСАГ — очень непростая задача, поскольку нормализовать

уровень САД труднее, чем уровень ДАД. Так, при использовании одной и той же схемы лечения целевой уровень ДАД < 90 мм рт. ст. был достигнут примерно у 73–96 % больных, целевой уровень САД < 140 мм рт. ст. был достигнут всего лишь у 34–67 % пациентов [16]. При ИСАГ в отношении САД и ДАД была отмечена другая зависимость. О.Д.Остроумова пишет: “ИСАГ повышает риск смерти от БСК, а также риск развития таких серьезных осложнений, как ИМ, МИ, ПН, ХСН и сосудистая деменция (СД). Снижение САД до целевого уровня позволяет уменьшить риск развития всех этих осложнений. Повышение САД, в том числе изолированное, даже при нормальном ДАД является важным фактором риска развития ССО, в том числе церебральных, и ХПН” [16].

Предостережения об опасности неадекватно низкого для конкретного человека снижения АД.

Наличие и выраженность поражения органов мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) ограничивают уровни снижения АД у больных с тяжелой АГ.

ЦУ АД при окклюдующем (стенозирующем) атеросклерозе коронарных артерий.

Ю.А. Карпов пишет: “Как показали результаты крупных клинических исследований с применением АГП, значительное снижение САД и ДАД не только не ухудшало, но и улучшало прогноз больных стабильной стенокардией как сопутствующей АГ, так и без нее. Но следует иметь в виду, что есть данные и о повышении риска коронарных осложнений при значительном снижении АД. В исследовании SHER у пожилых больных с ИСАГ было показано, что ДАД менее 55–60 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением частоты развития основных ССО, включая инфаркт миокарда [14, 17]. Больные с выраженным (окклюдующим) поражением коронарных артерий и/или ГЛЖ имеют более высокий риск коронарных осложнений при низком ДАД. К аналогичным выводам пришли и авторы других крупнейших работ по данному вопросу [18–20]. Существование J-образной зависимости между коронарными осложнениями и интенсивным снижением АД у курящих, больных АГ, было подтверждено в 2003 году в исследовании HOT [21].

Взаимосвязь уровня САД и перфузии головного мозга при различной патологии сосудов, питающих головной мозг, отмечена в работах неврологов [22] (подробное изложение ниже).

Согласно Европейским “Рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии” [3], у большинства больных следует ожидать наличия других факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных состояний, что будет определять выбор препарата. Более того, большинству пожилых пациентов требуется проведение двухкомпонентной и более терапии, особенно в связи с трудностью дос-

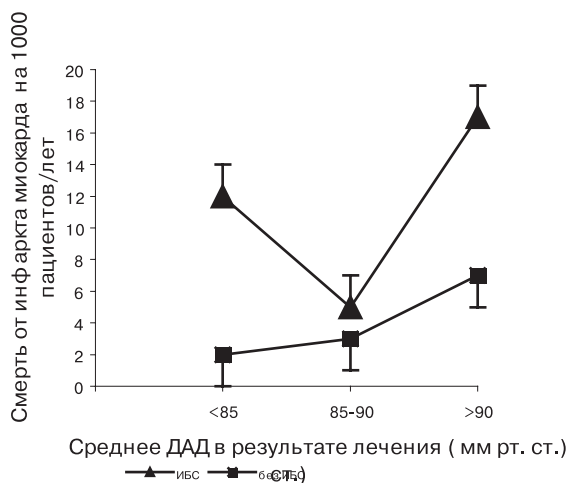


Рис. 1. Соотношение между уровнем смертности от инфаркта миокарда у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ИБС с уровнем снижения АД под влиянием лечения (согласованные с возрастом) [20].

тижения целевых значений САД менее 140 мм рт. ст. Оптимальный уровень ДАД менее понятен. При анализе историй болезней после выписки из стационара, группа исследователей SHER оценивала роль ДАД на фоне терапии у больных с ИСАГ [17]. Они пришли к заключению, что достижение уровня АД менее 70 мм рт. ст. и особенно менее 60 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска и имеет плохой прогноз. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, которые прояснили бы вопрос, насколько значимо может быть снижен уровень ДАД у пациентов с ИСАГ и трудностью нормализации САД [3].

Известный российский геронтолог Л.Б.Лазебник и соавт. пишут:

“Если у пациента с артериальной гипертонией нет ишемической болезни сердца (ИБС), то в отношении такого больного верно утверждение — чем ниже АД, тем больше продолжительность жизни” [24]. То есть, возможно снижение АД до нормы. Значительное снижение АД при наличии ИБС может вызвать ухудшение коронарного кровообращения. Риск развития инфаркта миокарда наиболее низок при поддержании диастолического АД в пределах 90 мм рт. ст. и начинает расти при его более высоком или более низком уровне. Темп снижения АД также имеет важное значение. При неотложных состояниях следует стремиться к снижению АД в течение 24 часов. В остальных случаях обычно нет оснований принимать экстренные меры. Для больных пожилого и старческого возраста допустимо снижение АД до целевых значений в течение 3–4 недель, что уменьшает риск развития осложнений и улучшает переносимость лекарственных препаратов.

Лечение больных, страдающих одновременно ИБС и АГ, требует комплексного подхода, то есть од-

новременного воздействия на оба состояния. Перво-степенной задачей лечения является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности за счет предупреждения ИМ, мозгового инсульта и хронической почечной недостаточности, обратного развития поражения органов-мишеней [3–6,25,26].

В качестве задач второго ряда следует рассматривать уменьшение клинических проявлений и улучшение качества жизни, а именно: уменьшение частоты и продолжительности приступов стенокардии, а также предотвращение ее прогрессирования [26].

Задачей собственно антигипертензивной терапии является достижение и стабильное поддержание АД на целевом уровне (ниже 140/90 мм рт.ст.) [25, 3-6], [24].

ЦУ АД при неврологической патологии

Мы считаем, что для лечения больных с ЦВБ, в том числе перенесших инсульт, оценки клинических особенностей течения заболевания, в частности поражения ЦНС и артерий, питающих головной мозг, и современной адекватной терапии нужны специальные знания.

Управлять артериальным давлением таких больных должны, в первую очередь, врачи-неврологи или неврологи совместно с кардиологами.

Это связано с тем, что, по данным Симоненко В.Б. и соавт., среди ассоциированных состояний у больных АГ, у которых в анамнезе не было инсульта (500 больных, средний возраст — $64,8 \pm 6,2$ года), ИБС отмечалась у 63 % исследованных; у больных, перенесших мозговой инсульт (467 больных, средний возраст — $66,2 \pm 4,3$ года) ИБС была диагностирована в 82 % случаев [27].

Таким образом, для больных с ЦВБ в 63–82 % случаев характерно сочетание этого заболевания с ИБС, и этот факт необходимо учитывать кардиологам при определении оптимального ЦУ АД у таких больных.

Как пишет известный российский невролог В.И.Скворцова, АГ отмечается у большинства больных, перенесших мозговой инсульт (МИ): “Результаты эпидемиологического мониторинга МИ методом Национального регистра, проводившегося в 2001–2004 году в 25 регионах РФ под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, показали, что АГ представлена у 92,5 % больных, перенесших МИ. Достоверных различий в частоте выявления АГ при разных типах МИ не было: она составляет при ишемическом МИ 92,3 %, при геморрагическом — 92,6 %” [28].

По мнению академика РАМН Е.И.Гусева и члена-корреспондента РАМН В.И.Скворцовой, неадекватная агрессивная антигипертензивная терапия является вторым ведущим фактором риска развития МИ [29,28].

При наличии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) антигипертензивные препараты надо назначать индивидуально, с осторожностью, с постепенным подбором оптимальных доз (снижение САД на 15 % и ДАД на 10 %), иначе резко нарастает угроза развития гипоперфузии головного мозга. Особенно постепенно и осторожно следует снижать АД при вертебро-базилярной недостаточности и появлении очаговой неврологической симптоматики; при этом больной должен находиться в горизонтальном положении в связи с возможностью более резкого снижения АД в ортостазе [28].

Так, например, по данным Somes W. et al, при снижении ДАД ниже 50 мм рт. ст. у таких больных риск развития инсульта возрастает в два раза, а при еще большем снижении ДАД риск возрастает до опасных границ! (рис.2) [17].

А.О.Конради, научные работы которой отличаются очень высоким качеством, в одной из своих последних работ делает два очень важных научно-практических вывода:

1. Адекватная антигипертензивная терапия сопровождается существенным снижением риска развития деменции любой этиологии.

2. Полная нормализация АД у пожилых пациентов с длительным анамнезом гипертонии может способствовать углублению хронической ишемии мозга и нарастанию выраженности когнитивных функций. Чрезмерное снижение АД может провоцировать нарастание мнестикоинтеллектуальных нарушений, вызванных снижением мозгового кровотока вследствие нарушения его ауторегуляции. Это еще раз доказывает необходимость более осторожного отношения к назначению антигипертензивной терапии и достижению целевых значений АД у больных с цереброваскулярной патологией [30].

Академик РАМН Н.В.Верещагин и его сотрудники считают, что камнем преткновения в спорах о стратегии и тактике лечения АГ при ЦВБ между терапевтами и неврологами является вопрос о целевом уровне АД [22, 23, 23а]. Сегодня сложились два подхода к определению оптимального уровня снижения АД у больных АГ с целью профилактики развития ССО и цереброваскулярных осложнений. “Кардиологический подход” базируется на результатах контролируемых, многоцентровых исследований, **включающих преимущественно лиц с неосложненной АГ**, и рекомендует врачам достижение для всех больных единого “целевого уровня АД независимо от его исходных показателей”; “неврологический подход” основан на клиническом изучении мозгового кровотока у лиц, страдающих АГ с церебральной патологией [31].

Резюмируя данные литературы, можно сделать вывод об отсутствии единого целевого уровня АД для больных, уже имеющих цереброваскулярную патологию.

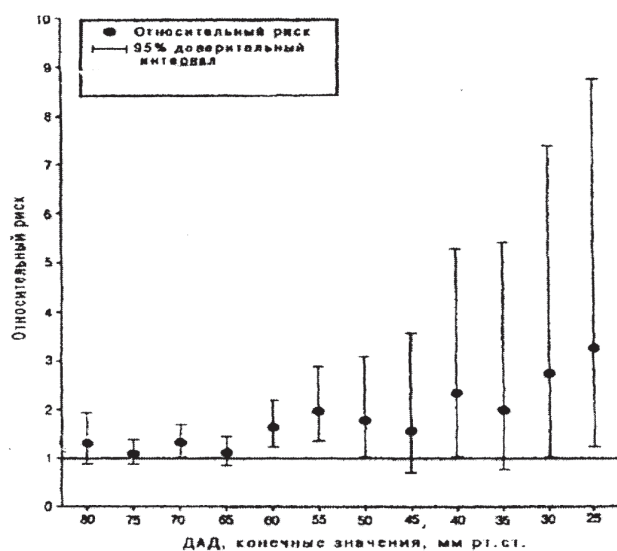


Рис.2. Скорректированные оценки величин относительного риска ССЗ по категориям принятых разделительных точек ДАД [17].

Особенности лечения АГ у больных с церебральными осложнениями обусловлены тем, что эти пациенты имеют различные адаптационные возможности сосудистой системы мозга и мозгового кровотока

Установлено [32], что инцидентность повторного инсульта и его сопряженность с величиной поддерживаемого АД различаются в зависимости от характера уже состоявшегося инсульта (инфаркт мозга или кровоизлияние). Выявлены особенности динамики риска повторного инсульта в зависимости от уровня ДАД при различных подтипах ишемического инсульта. Было обнаружено, что после атеротромботического инсульта наименьшая частота рецидива церебрального события отмечалась при ДАД 85–89 мм рт. ст., а после лакунарного — 80–84 мм рт. ст. Исследования последних лет показали, что уровень не ДАД (как считалось ранее), а САД является более значимым фактором риска ССО, в том числе и инсульта. У больных с окклюзией сонной артерии наименьший риск при САД 140–150 мм рт. ст. В случаях двустороннего стеноза сонных артерий риск инсульта > 70 %, наименьший риск развития инсульта отмечен при САД 160–170 мм рт. ст. [33].

Однако каких-либо сведений о “целевых” уровнях АД для больных с окклюдующим поражением позвоночных артерий, сифона сонной артерии и интракраниальных артерий пока не получено.

С целью оптимизации подходов к лечению АГ при цереброваскулярной патологии в НИИ неврологии РАМН определены маркеры церебральной гипоперфузии при неадекватном снижении АД. При сохранности адаптационного резерва церебральной гемодинамики САД допустимо снижать на 20 % и ДАД — на 15 %. При выраженных нарушениях в системе регу-

Таблица 1

Нормативы для средних величин АД по данным СМАД (J. Staessen, 1998) [41].

Артериальное давление	Нормотония	Гипертония
Суточное АД, мм рт. ст.	<130/80	>135/85
Дневное АД, мм рт. ст.	<135/85	>140/90
Ночное АД, мм рт. ст.	< 120/70	>125/80

ляции мозгового кровотока, т.е. при наличии у больного маркеров гипоперфузии головного мозга снижение САД не должно быть более 15 %, ДАД – 10 % от стартового уровня [23 а, 34].

Хотя, на первый взгляд, предлагаемая степень снижения АД незначительна, на практике она составляет ощутимую величину: например, при АД 200/120 мм рт. ст. достигает 30–40/12–19 мм рт. ст. В то же время известно, что снижение систолического АД на 12 мм рт.ст. а диастолического – на 5 мм рт. ст. обуславливает уменьшение риска повторного инсульта на 34 % [23 а, 34].

Особенности лечения АГ у больных с церебральными осложнениями обусловлены тем, что эти пациенты имеют различные адаптационные возможности сосудистой системы мозга и мозгового кровотока. Поэтому необходимость достижения единого уровня АД в результате антигипертензивного лечения представляется весьма сомнительной. По-видимому, речь должна идти об адекватной относительной редукции АД, которая соответствует возможностям ауторегуляции мозгового кровотока и не приведет к дальнейшему ухудшению церебральной перфузии. Следовательно, у больных АГ даже в случае небольшого, но длительного (в течение 3–5 лет) и стабильного снижения АД можно ожидать значительного улучшения отдаленного прогноза [23 а, 34].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и уровни нормального и оптимального АД.

Необходима информация о ДАД и САД не только утром (после прихода врача к больному после утренней конференции в 9–11 часов, так называемое “офисное” измерение АД, но и мониторирование АД с целью установления его уровня, когда оно может быть самым низким, например в ранние утренние часы. Тем более это необходимо делать при подборе гипотензивного лечения с помощью новых гипотензивных препаратов, на которые реакция АД больного неизвестна.

М.С.Кушаковский считает, что, определяя давление, следует учитывать его суточные колебания, которые у больных ГБ и у здоровых людей имеют одинаковую направленность: наиболее низкое во время сна, АД отчетливо возрастает к утру; у некоторых лиц оно повышается более постепенно, достигая максимума в часы дневной активности. Разница между самыми высокими и самыми низкими цифрами давления в течение суток у здоровых людей редко превы-

шает 33 мм рт. ст. для систолического и 10 мм рт. ст. для диастолического давления; при ГБ эти колебания выражены резче [35]. Нельзя забывать и о различных неточностях в определении АД. В идеальных условиях при нормотонии погрешность метода Короткова равняется ± 8 мм рт. ст. [35].

Однако уровни (параметры) нижней и высшей границ АД у здоровых нормотоников, по данным СМАД, в дневные и ночные часы четко не установлены, особенно с учетом возраста.

В последние годы (2004, 2006 гг.) активно изучается вопрос о так называемой “стресс-индуцируемой гипертонии” [36,37]. Доказано, что проведение нагрузочных психоэмоциональных тестов позволяет выявить лиц с повышенной стресс-реактивностью в виде избыточного прироста САД и ДАД [37]. По данным СМАД, к “стресс-индуцируемой гипертонии” можно отнести не только “гипертонию белого халата”, но и “гипертонию на рабочем месте”. По данным И.В.Осиповой, различие в рабочие и в выходные дни у машинистов локомотивных бригад составило для САД 15 мм рт. ст., для ДАД – 20 мм рт. ст. [36].

Как пишет проф. Е.Е.Гогин, сделана попытка определить оптимальную норму АД [38]. На практике этот уровень оказался предельно сближенным с артериальной гипотонией, а при отсутствии оговоренной нижней границы нормального АД – даже не отделенным от небезопасных форм коллаптоидных реакций. Только позднее в JNS-7 было указано, *что не рекомендуется уменьшать ДАД ниже 55–60 мм рт. ст. из-за повышения (“J-образная” зависимость от уровня АД) риска развития осложнений.*

Однако снижение ДАД до 55–60 мм рт. ст., как мы считаем, с помощью гипотензивных препаратов, когда давление может снизиться и до более низких значений, является небезопасным. Как писал в одной из своих последних работ известный кардиолог и исследователь артериальных гипертензий Г.Г. Арабидзе, нормальным является АД 140/90 мм рт. ст. и ниже; критический уровень АД составляет 60/40 мм [39].

Кроме того, следует вспомнить что артериальной гипотонией считают уровни АД 100/60 мм рт. ст. в возрасте до 25 лет и 105/65 мм рт. ст. у лиц старше 40 лет [40].

Определение ЦУ АД по данным только офисного измерения АД недостаточно обосновано. Необходим контроль АД по данным СМАД и других методов объектив-

Таблица 2

Классификация больных АГ по степени ночного снижения АД (СНСАД) [41].

Название группы	Англоязычное название группы	СНСАД, %	Распространенность, %
Нормальная СНСАД	Dippers	10–22	60–80
Недостаточная СНСАД	Non-dippers	<10	20–25
Избыточная СНСАД	Over-dippers	>22	15–20
Устойчивое повышение ночного АД	Night-peakers	<0	3–5

ного контроля состояния перфузии в жизненно важных органах.

Использование СМАД позволяет более доказательно выявлять АГ и оценивать эффект антигипертензивной терапии [41–43].

Степень ночного снижения АД — важный прогностический и диагностический критерий. Оценивая суточный профиль АД, следует помнить, что у здоровых людей и большинства больных АГ в обычных условиях жизнедеятельности наиболее низкое АД отмечается во время ночного сна, приблизительно в 3 ч ночи. Ближе к утру АД начинает повышаться (особенно быстро между 5-ю и 7-ю часами) и к 10–11 часам достигает максимума. После полудня АД несколько снижается, а затем вновь возрастает, образуя второй “пик” в районе 16–18 часов. Дальше отмечается сначала плавное, а затем выраженное снижение АД, отражающее наступление ночного сна. Описанные изменения АД носят название суточного (циркадного) ритма и отражают циклическое изменение физиологической активности, связанное с чередованием периодов сна и бодрствования [41–43].

На суточном профиле АД отчетливо видны непериодические колебания различной амплитуды и продолжительности, связанные с изменением уровня физических и психоэмоциональных нагрузок в процессе повседневной деятельности человека. Эти колебания принято обозначать термином “вариабельность АД”.

Таким образом, визуальный анализ суточного профиля АД сводится к выделению и оценке трех его составляющих: среднего уровня АД, его суточного ритма и вариабельности [41–43]. Такой же подход используется и при количественной оценке результатов СМАД.

Расчет средних величин АД за все время исследования, а также отдельно для периодов сна и бодрствования, является стандартной процедурой обработки результатов СМАД. Средние величины АД могут ис-

пользоваться как для диагностики АГ, так и для оценки проводимого лечения.

Верхней границей нормального уровня среднесуточного АД большинство авторов считают 135/85 мм рт. ст. Для среднесуточных значений предложен уровень 129/84 мм рт. ст.; средненочных — 120/70 мм рт. ст. [41–43]. По данным Ohkubo T. et al., при среднесуточном АД более 135/80 мм рт. ст. увеличивается риск кардиоваскулярной смертности, а при АД менее 120/65 мм рт. ст. — риск смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [44].

Для анализа суточного ритма обычно рассчитывают показатель степени ночного снижения АД (СНСАД). Классификация больных АГ по степени СНСАД представлена в табл. 2.

По степени ночного снижения АД выделяют следующие основные типы суточного ритма: “Dipper” — с нормальным снижением АД в ночное время на 10–20 %; “Non-dipper” — при недостаточном ночном снижении АД (менее 10 %); “Night-peaker” — с более высоким уровнем давления ночью и “Over-dipper” — при чрезмерном снижении ночного АД (более 20 %) [41–43]. Работы 90-х годов показали, что с поражением органов-мишеней коррелирует как недостаточное, так и чрезмерное ночное снижение АД. Доказано, что при чрезмерном ночном снижении АД увеличивается частота поражения головного мозга, а при недостаточном снижении АД в ночные часы у больных преобладает кардиальная симптоматика. Для определения степени снижения АД ночью чаще используют показатели САД.

Увеличение вариабельности АД у больных АГ является независимым фактором риска поражения органов-мишеней. В частности, большая вариабельность САД в дневные часы ассоциируется с увеличением риска развития атеросклероза и кардиоваскулярных событий. Нормальными показателями вариабельности САД считаются: менее 15,2 за сутки; менее 15,5 днем и менее 14,8 для ночного периода. Для ДАД — <12,3, <13,3, <11,3 соответственно [41–43].

Таблица 3

Показатели вариабельности артериального давления у здоровых лиц в течение суток [41]

Показатель	Сутки	День	Ночь
СО САД мм рт. ст.	<15,2	<15,5	<14,8
СО ДАД мм рт. ст.	<12,3	<13,3	<11,3

Примечание: СО- стандартное отклонение.

Таблица 4

Распределение пожилых больных по степени ночного снижения артериального давления при различных степенях артериальной гипертонии [46]

Группы по СНС, %	Степень АГ			
	ПАГ	АГ I степ.	АГ II степ.	АГ III степ.
Dippers	29,4	41,7	36,3	0
Non-dippers	41,2	29,1	45,5	40
Night-peakers	21,6	16,7	18,2	20
Over-dippers	7,8	12,5	0	40
Дипперы	39,2	37,5	36,4	20
Нон-дипперы	33,3	33,4	54,5	40
Найт-пикеры	17,7	8,3	9,1	40
Овер-дипперы	9,8	20,8	0	0

По мнению экспертов Европейского общества артериальной гипертонии, в настоящее время суточное мониторирование АД становится обязательной методикой для выявления и лечения артериальной гипертонии, в том числе в клиничко-фармакологических работах по оценке эффективности новых гипотензивных средств. Значение СМАД, по мере накопления данных, будет увеличиваться [45].

Колебания АД в течение суток у больных с начальными стадиями АГ по данным СМАД.

По данным Кадниковой Ю.В. и соавт., пограничная АГ (ПАГ) у пожилых больных характеризуется более высокой, нежели при других степенях АГ, распространенностью “гипертонии белого халата” (ГБХ), относительным преобладанием в ее структуре изолированной систолической гипертонии (ИСГ) (табл. 4) [46].

При ПАГ у пожилых больных наблюдается значительная, сравнимая с более высокими степенями АГ, “нагрузка давлением” за счет САД во все временные периоды.

У пожилых больных с ПАГ имеются выраженные разнообразные нарушения суточного ритма — как САД, так и ДАД. Пожилым больным с ПАГ присуща высокая вариабельность АД, преимущественно за счет САД. Обращает на себя внимание преобладание “Non-dippers” по САД, значительное число “Non-dippers” по ДАД и “Night-peakers” по САД и ДАД. Анализ вариабельности АД показал, что 73 % больных ПАГ имели повышенную вариабельность АД, что незначительно ниже этого показателя при АГ 2 (82 %) и 3 степени (100 %), табл. 4 [46].

По данным невролога Симоненко В.Б. и соавт., у больных АГ, угрожаемой развитием мозгового инсульта, отмечено перераспределение суточных профилей АД в пользу “Non-dippers” — “Over-dippers” и “Night-peakers” [27].

В работе невролога Машина В.В. и соавт., изучавшего СМАД при разных типах ишемического инсульта (ИИ), сделаны следующие выводы:

1. По степени снижения ночного АД к группе “Dippers” относилось 36,6 %, “Non-dippers” — 50 %, “Night-peakers” — 6,6 %, “Over-dippers” — 6,6 %;

2. ИИ чаще развивается в утренние часы. Статистически значимо развитие лакунарного ИИ в период с 4 до 10 часов. У всех больных ИИ отмечено недостаточное или чрезмерное снижение АД ночью. Для атеротромботического ИИ характерна высокая степень вариабельности САД в дневное время, для лакунарного — высокая степень утреннего подъема АД. Максимальная скорость утреннего подъема АД отмечена у больных с лакунарным ИИ в группах “Non-dippers” и “Over-dippers” [47]. Данные процитированных нами неврологов еще раз подтверждают наш тезис о том, что коррекцию АД у больных с нарушением мозгового кровообращения, в том числе и в анамнезе, должны проводить неврологи, так как для этого необходимы специальные знания, которыми не располагают терапевты и кардиологи.

До каких уровней снижают АД при лечении АГ под контролем СМАД.

Как видно из табл. 5, уровни ночного ДАД у больных даже с пограничной и мягкой АД не ниже 76 мм рт.ст.

Таблица 5

Диапазоны АД для классификации уровня гипертонии, используемые в программе Dabl [42]

Уровни АД, мм рт. ст., день	Нормотоники			Больные АГ		
	низкое	нормальное	пограничное	мягкая	умеренная	тяжелая
САД	<100	100–135	136–140	141–155	156–170	>170
ДАД	<65	65–85	86–90	91–100	101–110	>110
Уровни АД, мм рт. ст., ночь						
САД	<90	91–120	121–125	126–135	136–150	>150
ДАД	<50	51–70	76–85	76–85	86–100	100>

Таблица 6

95-й перцентиль средних уровней АД (мм рт. ст.) у детей и подростков в зависимости от роста (130–180 см) по данным СМАД [51]

Время суток	АД (мм рт. ст.)			
	САД	ДАД	САД	ДАД
	Мальчики		Девочки	
в среднем за сутки	117–130	75–77	117–124	75–76
день	125–137	85–85	124–131	84–84
ночь	107–122	65–67	109–114	66–66

Проанализируем до каких уровней снижают ДАД современные кардиологи при лечении АГ.

По данным A.F Sanjuliani. et al., полученным с помощью СМАД, снижение среднего дневного ДАД при лечении моксонидином (среднее АД) снижалось с $87,4 \pm 2,6$ мм рт. ст. до $80,9 \pm 2,6$ мм рт. ст., среднее ночное ДАД при этом снижалось до $78,6 \pm 3,2$ мм рт. ст.; до такого же уровня снижали среднее дневное ДАД [48].

М.П.Савенков и С.В. Иванова проводили лечение АГ при патологии шейного отдела позвоночника под контролем СМАД. По данным авторов, до начала лечения ночное САД было $142 \pm 8,5$ мм рт. ст., ДАД — $84 \pm 3,2$; в результате фармакологической терапии САД составило $127 \pm 3,1$ мм рт. ст.; ДАД — $75 \pm 3,0$ мм рт. ст. [49].

В.Б. Мычка, В.П. Масенко, И.Е. Чазова приводят данные СМАД при лечении больных АГ моксонидином на фоне избыточного веса [50]. По степени снижения АД были выделены три группы больных. В группе с минимальными значениями ДАД (дневные часы) было $64,8 \pm 10,4$ мм рт. ст. до лечения и $60,8 \pm 7,0$ мм рт. ст. после лечения; ночные показатели ДАД составили $56, \pm 8,7$ мм рт. ст. и $57,5 \pm 10,9$ мм рт. ст. соответственно (отметим, что исходное АД было низким).

Определенный практический интерес представляют величины САД и ДАД в среднем за сутки, дневные и ночные показатели у детей и подростков по данным СМАД. Например, самые низкие показатели ДАД, которые отмечаются у здоровых детей и подростков в ночное время, у мальчиков колеблются в пределах 65–67 мм рт. ст., у девочек составляют 66 мм рт. ст. [51]. Как видим, у детей и подростков — и у девочек, и у мальчиков — показатели ДАД выше, чем рекомендуемые JNS-7 показатели ДАД (табл. 6).

Известно, что показатели и САД и ДАД у здоровых взрослых выше, чем у детей и подростков.

СМАД позволяет оценить результаты влияния длительной гипотензивной терапии, например, на нормализацию вариабельности АД [52, 53].

Методы контроля перфузии жизненно важных органов при проведении гипотензивной терапии.

С целью оптимизации подходов к лечению АГ при цереброваскулярной патологии в НИИ неврологии

РАМН определены клинические маркеры церебральной гипоперфузии при неадекватном снижении АД: “наличие клинических признаков экстрапиримидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и краниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы. Очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоараоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка сердца, ИБС” [22, 27]. Необходимо доказать безопасность такого снижения, в первую очередь необходимо исключить возможность развития “синдрома обкрадывания” в жизненно важных органах, что чревато развитием инфаркта миокарда и мозгового инсульта, аритмической смерти и т.п.

Мы считаем, что рекомендации по снижению пожилым больным АГ с ПОМ, АКС, выраженными ФР снижать АД до целевого уровня необходимо под контролем СМАД и непосредственным контролем уровня перфузии жизненно важных органов, в первую очередь — сердца и головного мозга; одновременно со СМАД целесообразно проведение суточного мониторингирования сердечного ритма и динамики сегмента СТ, УЗИ сердца (гемодинамика, зоны гиподискинезии, ишемии), сцинтиграфия миокарда; доплерография сосудов шеи и интракраниальная доплерография, дуплексное сканирование с цветным картированием кровотока, компьютерная томография и ЯМР при необходимости.

Кроме того, мы считаем, что следует, помимо снижения АД в пределах нормальных величин, снижать выраженность и других ФР (например, гиперлипидемии), и проводить эффективное лечение АКС, например, сахарного диабета.

Помимо клинических критериев гипоперфузии мозга, очень ценную информацию об этом состоянии дают и новые объективные методы исследования [54–57]. К ним можно отнести **перфузионную томосцинтиграфию головного мозга**, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) головного мозга с ^{99}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом (ГМПАО) на гамма-камере “Омега 500” [54].

Для оценки и интерпретации результатов методом обратного проецирования формировали 12–16 поперечных срезов толщиной 12 мм, охватывающих последовательно весь головной мозг.

Таблица 7

**Топография гипоперфузируемых зон интереса (ЗИ) у больных АГ
до и после 6 месяцев гипотензивной терапии [54]**

Анатомический регион	Число гипоперфузируемых ЗИ / общее число ЗИ в анатомическом регионе			ЗИ со сниженной перфузией (%) в анатомическом регионе	
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения
Лобная доля	14/180	10/180	0,036	8	6
Теменная доля	11/90	4/90	0,019	12	4
Височная доля	21/180	16/180	0,034	12	9
Затылочная доля	11/90	4/90	0,012	12	4
Всего	57/540	34/540	0,006	11	6

Примечание: p – достоверность различий по сравнению со значениями до лечения.

Для полуколичественной оценки мозгового кровотока выбирали 3 супратенториальных томосреза, на каждом из которых выделяли 6 симметричных зон интереса (ЗИ). Таким образом, у каждого пациента в общей сложности было проанализировано 36 ЗИ. В каждой ЗИ оценивали локальное поглощение РФП веществом мозга по отношению к скорости счета в исследуемой ЗИ к таковой по срезу в целом. За относительно гипоперфузируемые принимали сектора, в которых накопление индикатора составило менее 95 % по сравнению с симметричной ЗИ на контралатеральной стороне.

В контрольной группе достоверных данных за наличие асимметрии церебральной перфузии обнаружено не было, тогда как у всех пациентов с АГ были выявлены участки церебральной гипоперфузии (табл. 7).

Наиболее часто обеднение кровообращения имело место в теменной (12 %), височной (12 %) и затылочной (12 %) долях головного мозга, реже участки гипоперфузии наблюдались в лобной доле (8 %) (табл. 7). Патологические изменения микроциркуляции, наблюдаемые у пациентов с АГ, могут быть вызваны нарушением механизмов регуляции сосудистого тонуса, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, а также разрежением микрососудистой сети.

После 6 месяцев лечения у больных АГ отмечалось достоверное снижение среднесуточных величин САД и ДАД, кроме того, гипотензивная терапия вызывала улучшение церебральной перфузии, о чем свидетельствовало уменьшение общего числа гипоперфузируемых секторов с 57 до 34.

Представленные данные согласуются с результатами работы И.Е. Чазовой, в которой приводятся данные об улучшении перфузии головного мозга у больных АГ после лечения периндоприлом [57].

Гипотензивная терапия в течение 6 месяцев оказывала положительное влияние на когнитивную функцию у обследованных больных.

Целевые уровни АД при лечении АГ — сложный вопрос. На научном симпозиуме, посвященном ком-

бинированной терапии артериальной гипертензии, возникла дискуссия по этому вопросу.

Дискуссия о “целевом” и “рабочем” АД [58].

Профессор В.И.Подзолков “Одна из целей гипотензивной терапии хорошо известна — достигнуть нормального уровня АД. Эти цифры являются ориентировочными. И с каждым пациентом мы должны думать о том, какое АД для него является оптимальным, а какое — “рабочим” [58].

Профессор Б.А. Сидоренко: “Мне хотелось бы оспорить термин “рабочее” давление. Этот термин какой — то примеренческий. При “рабочем” АД больной себя хорошо чувствует, трудоспособен и врач с этим уровнем АД как бы смиряется. Этот термин пришел к нам с тех времен, когда мы не имели эффективных препаратов и точных представлений, к чему может привести мирное сосуществование с АД, например, 160/100 мм рт. ст., а оно может быть мирным в течение 10 лет, а на 11-й год закончиться инсультом. Нужно ли нам мириться с этим “рабочим” давлением или это всего — навсего констатация временной ситуации, когда больной с этим АД живет и с ним примирился, а врач должен преодолевать такое состояние” [58].

Профессор В.И.Подзолков: “... Вопрос о “рабочем” давлении дискуссионен. Если говорить о рекомендациях добиваться “целевого” АД, то лучше не употреблять этот термин вообще. В исследовании NOT было четко показано, что снижение ДАД до 80,6 мм рт. ст. — это профилактика нарушения мозгового кровообращения; от 82,6 до 90 мм рт. ст. — профилактика развития коронарных осложнений, а общая смертность уменьшается при достижении ДАД 86,5 мм рт. ст. Эти цифры являются ориентировочными, к которым мы должны стремиться в своей практической деятельности. Но ряд пациентов, когда мы достигаем этих замечательных цифр, чувствуют себя плохо. Наверное, врачу не хватает терпения адаптировать пациента к новым цифрам АД, не хватает мастерства убедить больного в том, что нужно подождать, пока организм адаптируется к новым цифрам АД [58].

Профессор Ж.Д. Кобалава, обращаясь к профессору В.И.Подзолкову: “Глубокоуважаемый Валерий Иванович, я извиняюсь, но одна из самых распространенных ложных концепций, которую мы должны искоренять — это концепция “рабочего” давления, так же, как концепция целесообразности курсового лечения и так же, как, к сожалению, очень распространенная концепция — предположение об опасности снижения АД у больных ИБС, почечной недостаточностью, цереброваскулярной болезнью и мифические опасения плохой переносимости препаратов в группе пожилых больных [58].

Целевое АД должно заменить в нашем сознании понятие “рабочего” АД. Для большинства больных это уровень 130 и 85 мм рт. ст. Для пожилых больных и для группы лиц с пограничной АГ — это уровень менее 140 мм рт. ст. для систолического АД. В группе минимального риска в качестве целевого АД определены значения менее 150 мм рт. ст. для САД и менее 95 мм рт. ст. — для ДАД.” [58].

Обращаясь к материалам приведенной нами дискуссии, мы считаем, **что целевым уровнем АД при лечении АГ у большинства больных АГ является уровень 140/90 мм рт. ст. и менее.**

Термин “рабочее” АД применяется, если больные с тяжелым и длительным высоким АД фактически не могут существовать при АД 140/90 мм рт. ст. (головноекружение, слабость, потеря равновесия, возможны падения и т.п.). Мы считаем, что этот термин может рассматриваться как временное понятие, на что указывает и Б.А.Сидоренко, которое распространяется на отрезок времени, когда врачи стремятся достигнуть целевой уровень АД 140/90 мм рт. ст. и менее у таких больных, если его удастся достигнуть вообще. Напомним, например, что по данным О.Д.Остроумовой, при лечении больных ИСАГ, при использовании одной и той же схемы, целевой уровень ДАД < 90 мм рт. ст. был достигнут, примерно, у 73–96 % больных, целевой уровень САД < 140 мм рт. ст. был достигнут всего лишь у 34–67 % пациентов [16].

Уважаемый профессор Б.А.Сидоренко выражает тревогу:

“Мирное сосуществование с АД, например, 160/100 мм рт. ст. может быть мирным в течение 10 лет, а на 11-й год закончиться инсультом. Нужно ли нам мириться с этим?” Зададимся вопросом, если у этого больного имеет место стенозирование крупной артерии, питающей головной мозг, являющейся причиной плохой переносимости более низкого АД? Не приведет ли снижение АД у этого больного до 140/90 мм рт. ст. и менее к инсульту не через 10 лет, а гораздо раньше после такого снижения?

Уважаемой Жанне Давидовне Кобалава мы хотим ответить, что “рабочее” давление — это не цель лечения и не достижение лечащего врача, основанное на

его убеждении, что именно таковым, а не ниже, оно должно быть. Достигнутое “рабочее” давление — это “беда” для больного, так как высокое АД — весомый фактор риска мозгового инсульта, инфаркта миокарда и т.п. и чувство глубокой неудовлетворенности у лечащего врача, так как рекомендованных в руководствах по лечению АГ цифр целевого АД в течение сравнительно длительного периода лечения не удалось достичь, так как больной отмечает резкое ухудшение качества жизни и категорически отказывается от снижения АД до такого уровня.

Отметим, что большинство кардиологов с помощью комбинации современных гипотензивных препаратов могут достигнуть АД 140/90 мм рт. ст. у большинства больных с высоким АД.

Мы согласны с Ж.Д.Кобалава, что курсовое применение гипотензивных препаратов — нонсенс, так как больной АГ должен быть ориентирован на пожизненный прием этих препаратов. Однако синдром обкрадывания у больных с выраженным стенозированием артерий в жизненно важных органах, при неадекватно низком для данного больного снижении АД, что нередко бывает при лечении, например, мощными вазодилататорами и ведет при этом к значительному снижению перфузии — к сожалению, не миф, а суровая реальность.

Напомним, что иАПФ, например, противопоказаны больным со злокачественной АГ при стенозе почечной артерии, так как возможно резкое снижение АД и резкое ухудшение перфузии почки на стороне стенозированной артерии.

От чрезмерной напористости при назначении гипотензивных препаратов пожилым больным предостерегают ведущие руководства по лечению АГ и по геронтологии.

В статье академика А.П.Голикова сообщается, что при перепадах АД может наступить ухудшение коронарного или мозгового кровообращения, поэтому при внутривенном введении клофелина для купирования гипертонического криза необходим более строгий контроль за динамикой АД. Эналаприл оказывает более плавное гипотензивное действие, не приводя к гипотонии [59].

Причины, по которым не достигаются целевые уровни у больных АГ разной степени тяжести, зависят от многого.

Р.Г. Оганов и соавт., на основе анализа данных зарубежных исследований и собственных данных пишет, “Несмотря на достижения в лечении АГ, связанные с появлением современных антигипертензивных препаратов, контроль АД в популяции далек от идеального. По данным исследований, проведенных во многих странах, количество больных, у которых удается контролировать АД на уровне 140/90 мм рт. ст. и ниже, составляет меньше 1/3. Самые лучшие показате-

тели получены во Франции — 27 %, Бельгии — 25 % и США — 24 %. Наихудшие показатели отмечаются в Великобритании — 6 % и в России — 5,7 %. Промежуточное положение занимают Чехия — 17,8 %, Шотландия — 17,5 % и Канада — 26 %” [60].

Причинами такого явления в популяции, где больные с мягкой АГ составляют основную часть этих больных, авторы считают недостаточную мотивацию к лечению больных мягкой гипертензией, низкую приверженность к лечению, преимущественное использование для лечения АГ монотерапии, отсутствие адекватного контроля АД и др. [59]. Мы также считаем, что в России одним из факторов достижения лишь у 6 % целевого уровня АД в популяции является низкий жизненный уровень населения. Старые препараты типа клофелина, адельфана, эффективны и недороги, но резко ухудшают качество жизни и обладают серьезными побочными явлениями, поэтому больные АГ, особенно молодого возраста, принимают их неохотно. Современные эффективные гипотензивные препараты, например, ренитек, норваск и др. эффективны, но дороги и фактически недоступны по этой причине для большинства неработающих пенсионеров и других малообеспеченных граждан России. Другим фактором является крайне нездоровый образ жизни значительной части россиян: чрезмерное потребление алкоголя, высокий уровень стрессового воздействия высокой интенсивности и т.п.

Что касается больных АГ с тяжелой, длительно существующей АГ, резистентной к лечению, то мы считаем, что необходимо на основе объективных данных ответить на вопрос, почему некоторые больные с тяжелой длительно существующей АГ хорошо себя чувствуют при достижении с помощью антигипертензивной терапии “рабочего” давления, например, 160/100 мм рт. ст., но плохо себя чувствуют, а иногда и теряют работоспособность при достижении “целевого” АД — менее 140/90 мм рт. ст.? Не лежит ли в основе плохого самочувствия при достижении целевого АД неадекватное снижение ниже потребности перфузии жизненно важных органов? Не следует ли еще до снижения АД от “рабочего” уровня до “целевого” объективно оценить у таких больных перфузию жизненно важных органов, в первую очередь головного мозга, сердца, почечных артерий? Не следует ли сначала восстановить перфузию этих органов (например, путем операции хирургического лечения стенозов), а после этого с уверенностью снижать АД до целевого уровня, не опасаясь синдрома обкрадывания в сосудистом бассейне дистальнее стеноза артерии (артерий)?

Мы согласны с Л.Б.Лазебником, что значительное снижение АД при наличии ИБС может вызвать ухудшение коронарного кровообращения. Риск развития инфаркта миокарда наиболее низок при поддержа-

нии диастолического АД в пределах 90 мм рт. ст. и начинает расти при его более высоком или более низком уровне. Темп снижения АД также имеет важное значение. При неотложных состояниях следует стремиться к снижению АД в течение 24 часов. В остальных случаях обычно нет оснований принимать экстренные меры. Для больных пожилого и старческого возраста допустимо снижение АД до целевых значений в течение 3–4 недель, что уменьшает риск развития осложнений и улучшает переносимость лекарственных препаратов [18].

Достигнутое целевое АД должно быть безопасным для больного АГ в плане развития “синдрома обкрадывания” с возможным ухудшением течения ЦВБ и ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда, инсульта, может приводить к тяжелым нарушениям сердечного ритма вплоть до фибрилляции желудочков сердца.

Известные исследователи артериальной гипертензии, среди которых В.С. Моисеев и Ж.Д. Кобалава, считают, что целесообразно производить СМАД в течение 48 часов:

“У большинства больных характеристики суточного ритма на протяжении 2-х суток остаются неизменными. Вариабельность АД не изменялась у всех больных, что свидетельствует о высокой стабильности этого показателя. Однако при 48-часовом мониторинге устойчиво недостаточное снижение ночного АД было обнаружено у 28 % больных. Если же относить больных к группе нон-дипперов по результатам мониторинга лишь за первые сутки, то численность этой группы высокого риска составит 43 %. Таким образом, 15 % больных могут быть ошибочно отнесены к группе высокого риска поражения органов мишеней и подвергнуты излишне “агрессивному” лечению” [61].

При достигнутом целевом АД должна быть наиболее адекватная перфузия жизненно важных органов. Качество жизни должно быть выше, чем до достижения ЦУ АД.

При лечении больных с высоким нормальным АД, как и при достижении ЦУ у больных с тяжелой АГ, особенно пожилого возраста, с наличием выраженных ФР, ПОМ, АКС целесообразно не допускать снижения ДАД ниже 85–90 мм рт. ст. В тяжелых случаях ИСАГ снижение САД может быть приостановлено на уровне 160 мм рт. ст., исходя из самочувствия больного. Кроме того, при проведении гипотензивной терапии таким больным необходим строгий объективный контроль адекватности перфузии жизненно важных органов: головного мозга, сердца с помощью СМАД, мониторинга сердечного ритма, сцинтиграфии головного мозга и т.п.

Приоритет в установлении целевых уровней АД у больных с выраженными окклюзирующими пораже-

ниями артерий, питающих головной мозг, у больных с транзиторными ишемическими атаками, у перенесших нарушение мозгового кровообращения и, особенно, при остром нарушении мозгового кровообращения, должен принадлежать неврологам.

Целевые уровни АД у больных АГ с сопутствующими ИБС и ЦВБ следует согласовывать с неврологами, исходя из объективных данных о состоянии артериального русла головного мозга.

Причиной невозможности достижения целевого уровня АД у многих больных АГ чаще всего является плохое самочувствие больного при АД 140/90 мм рт. ст. и ниже. Как правило, это больные с длительно существующим, плохо леченным или вовсе нелеченым заболеванием с высокими цифрами АД, что приводит к необратимым изменениям в головном мозге.

В цикле исследований, выполненных в НИИ неврологии РАМН [23а], а также по данным зарубежных исследований, приводимых известным российским неврологом Скворцовой, установлено, что

— АГ индуцирует процессы гипертрофии и ремоделирования, характеризующиеся уменьшением внутреннего диаметра сосудов. Возникает комплекс деструктивных, адаптивных и репаративных реакций, вовлекающих сосуды любого диаметра, что приводит к развитию очаговой ишемии мозга и формированию малых глубинных (лакунарных) инфарктов или зон неполного некроза ткани мозга в артериальных сосудах головного мозга

— по данным электронной и световой микроскопии, морфологическим признаком ремоделирования церебральных сосудов являются уменьшение их просвета, достоверное усыхание мышечного слоя, достоверное уменьшение ядер эндотелиальных клеток [23а,28].

В результате происходят деструктивные изменения сосудистой стенки, к первичным из которых относят ее плазматическое пропитывание, которое может достигать степени массивных плазморрагий, приводящих к набуханию стенки с резким сужением или облитерацией просвета сосуда (гипертонический стеноз).

В бассейне стенозированного или облитерированного сосуда резко снижается кровоток, что приводит к развитию очаговой ишемии мозга и формированию

малых глубинных (лакунарных) инфарктов или зон неполного некроза ткани мозга.

Дегенерация стенки артериол с отложением гиалина под базальной мембраной и в межклеточном веществе средней оболочки является проявлением необратимых системных изменений при АГ и может считаться признаком гиалинового артериолосклероза [23а, 28].

Повреждение нервного аппарата клетки происходит ранее и в большей степени, чем других структур сосудистой стенки. В результате денервации сосуда развиваются соответствующие функциональные нарушения, в частности повышение чувствительности к катехоламинам. Разрыв стенки денервированных сосудов может стать источником кровоизлияния в мозг [23а, 28].

Обнаружено значительное нарушение микроциркуляции у больных АГ, зависящее от давности и выраженности заболевания и связанное с ухудшением реологических свойств крови [62].

То есть, ведущие неврологи страны высказывают мнение, с которым нельзя не согласиться, что целевые уровни АД нельзя навязывать всем больным “по уставу” — 140/90 мм рт. ст. и ниже: “необходимость достижения единого уровня АД в результате антигипертензивного лечения представляется весьма сомнительной. По-видимому, речь должна идти об адекватной относительной редукции АД, которая соответствует возможностям ауторегуляции мозгового кровотока и не приведет к дальнейшему ухудшению церебральной перфузии” [23а, 34].

Заключение

Исходя из вышеизложенного, мы считаем: чтобы снизить число больных с тяжелой АГ, которых выписывают из стационара или длительно наблюдают в поликлинике с “рабочим”, а не с рекомендуемым в руководствах по лечению АГ целевым АД, которого не удалось достигнуть, следует производить выявление больных АГ на ранних стадиях заболевания с последующим эффективным пожизненным управлением АД у этих больных.

Мы согласны с профессором В.И.Подзолковым, что определение целевого уровня АД у конкретного больного АГ является непростым дискуссионным вопросом [58], и призываем коллег к продолжению дискуссии на эту тему на страницах РЖ.

Литература

1. Stokes J, Kannel W, Wolf P, et al. Blood pressure, as a risk factor for cardiovascular disease/ The Framingham Study-30 years of follow-up // *Hypertension* 1989;13 (Suppl.1):13–80.
2. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients // *blood pressure* 2001;10:62–73
3. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии. Европейское общество кардиологов // *Артериальная гипертензия* - 2003, Том 10, № 2 с.65–90. (*J. Nuyertens* 2003;21:1011–53.)
4. The Seventh Report of the Joint National Committee on // NIH Publication, 2003; № 03–5233.
5. Шляхто Е.В., Конради А.О. Анализ “Седьмого отчета Совместной национальной комиссии по предупреждению, выявлению, оценке и лечению высокого артериального давления США” (JNC V11.) // *Сердце* - 2005, том 4, № 3 (21), с. 154–155.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, avaluation and treatment of high blood pressure. The JNS 7 report//*JAMA*, 2003; V.289; p.2560–2572.
7. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М.: ВНОК, 2004
8. Шальнова С.А. Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;2005,34 (4), с. 11–15.
9. Чазова И.Е. Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. с 655–676. В кн. *Руководство по артериальной гипертензии* / Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой- М.: Медиа Медика, 2005.-с.784
10. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–83.
11. Рекомендации ВОЗ и Международного общества гипертензии (МОГ). Артериальная гипертензия. практическое руководство для первичного звена здравоохранения / Под ред. Р.Г.Оганова, 1999, с.18.
12. Pyorala K, De Backer G, Grabam I et al. Prevntntion of coronary heart disease in clinical practise. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology; European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // *Eur. Heart. J.* 1994;15:1300–1331.
13. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevntntion of coronary heart disease in clinical practise.. Recommendations of the Second Joint Task Forse of European and other Societies on Coronary. Prevntntion // *Eur. Heart. J.* 199;19:1434–1503.
14. Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией: особенности течения и лечения. с. 434–453. В кн. *Руководство по артериальной гипертензии* / Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой - М.: Медиа Медика, 2005.-с.784.
- 14а. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА-2) два года наблюдения. Что в итоге? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005,4 (6) ч.1, с. 4–14.
15. Шляхто Е.В., Конради А.О. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума (обзор) // *Артериальная гипертензия*. 2004, том10, № 2. с. 98–103.
16. Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия у пожилых. с. 490–507. В кн. *Руководство по артериальной гипертензии* // Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой// М.: Медиа Медика, 2005.-с.784
17. Somes GW, Pabor M, Sborr RI et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension // *Arch Intern Med* 1999;159:2004–9.
18. Zanchetti A. What Blood Pressure level Should Be treated? P. 1967–1983. In. *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis, and Management* / Edited by J.H.Laragh and B.M.Brener. Raven Press, Ltd., New York,1990.
19. Zanchetti A. Systolic, diastolic and 24-hour blood pressure: which should be treated? In: Hansson L, ed. *Hypertension annual*. London: Gower Academic Journals, 1988;3–19.
20. Cruickhank JM, Thorp JM, Zacharias F.J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure// *Lancet*, 1987;1:581–583
21. Zanchetti A., Hansson I, Clement D et al. On behalf of the HOT Study Group/ Benefits anl riscs of the more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers?// *Hypertens.* 2003;21: 797–804.
22. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Актуальные вопросы и рациональный подход к лечению артериальной гипертензии при сосудистой патологии мозга// *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005,4 (3), ч.1, с.82–87.
23. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фонакин А.В. и др. Церебральная перфузия у больных артериальной гипертензией и хроническими формами сосудистой патологии головного мозга// *Тер. Архив* 2003; 12: 32–36.
- 23а. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему// *Кардиология* 2004, № 3., с.4 –8.
24. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Лечение артериальной гипертензии у больных старших возрастов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений// *Росс. кардиол. ж.* 2006, № 5 (61). С. 82–87.
25. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, ВНОК и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1) // *Русский мед. ж.*, 2000, том 8, № 8, с.318–346.
26. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina)// *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36:970–1062.
27. Симоненко В.Б., Фисун А.Я., Широков Е.А. и др. Артериальная гипертензия с угрозой развития мозгового инсульта: клинические особенности, суточные профили артериального давления и терапия антагонистами рецепторов ангиотензина-11 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005,4 (3) ч.1, с. 29–34..
28. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. с. 217–246 В кн. *Руководство по артериальной гипертензии* / Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой- М.: Медиа Медика, 2005.-с.784
29. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
30. Конради А.О. Артериальная гипертензия у больных, перенесших инсульт // *Сердце*. 2006, том5,;4, (28) с.184–186.
31. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. артериальная гипертензия и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога - Атмосфера // *Нервные болезни*. 2004; 4:2–13.
32. Irie K, Yamaguchi T, Minetatsu K et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence // *Stroke* 1993; 24:1844–9.
33. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in hatients with symptomatic carotil occlusive lisease // *Stroke* 2003;34:2583–92.
34. Шарыпова Т.Н., Гераскина Л.А., Суслина З.А. и др. Церебральная перфузия на фоне антигипертензивной терапии у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Материалы конференции “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии”. М.:2001; с.-209.
35. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. М.: Медицина 1977.
36. Осипова И.В. Зальцман А.Г. Воробьева Е.Н. и др. Распространенность факторов риска и особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной ги-

- пертонии у мужчин трудоспособного возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006, 5 (2) ч.1, с. 10–14.
37. Шабалин А.В. Гуляева Е.Н. Веркшанская Э.М. и др. Клиническая значимость оценки стресс реактивности у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004, 3 (1) ч.1, с. 28–35.
 38. Гогин Е.Е. История изучения проблемы артериальной гипертензии и классификации гипертонической болезни. с.21–41. В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой- М.: Медиа Медика, 2005.-с.784.
 39. Арабидзе Г.Г. Основные принципы современной гипотензивной терапии // Ангиология и сосудистая хирургия. 1996, 31, с.130–139.
 40. Сметнев А.С., Тополянский В.Д. Гипотензия артериальная. БМЭ / Под ред. Б.В.Петровского, М., “Сов. энциклопедия”. 1977, том 5. с.633–634.
 41. Артериальная гипертензия: Практическое руководство для врачей Центрального федерального округа РФ. Москва, 2003.-с.112. В кн. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой- М.: Медиа Медика, 2005.-с.784.
 43. Кокорин В.А., Волон Н.А. Современные аспекты методики измерения артериального давления // Российский кардиологический журнал. Июнь 2006 г., (юбилейный номер), с.117–122.
 44. Ohkubo T., Imai Y., Tsuiji I. et.al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion. The Ohasama Study // Hypertension, 1998; 32: 255–259.
 45. World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension/ J. Hypertens. 1999; 17: 151–183.
 46. Кадникова Ю.В. Шутимова Е.А. Масленников О.А. и др. Суточный профиль артериального давления у пожилых больных с пограничной артериальной гипертензией // Кардиолог. 2005, № 6, с. 32–36.
 47. Машин В.В. Белова Л.А., Гришук Д.В. и др. Характеристика суточного профиля артериального давления при различных подтипах ишемического инсульта // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(96), ч.11, с. 27–31.
 48. Sanjuliani A.F., V.G.Abreu, J.U.Braga et al. Влияние моксонидина на симпатическую нервную систему, артериальное давление, активность ренина плазмы. Альдостерон плазмы, лептин и метаболический профиль препарата у больных артериальной гипертензией с ожирением. Обзоры клинической кардиологии. 2006, № 3, с. 48–59.
 49. Савенков. М.П., Иванова С.В. Артериальная гипертензия при патологии шейного отдела позвоночника // Российский кардиологический журнал. 2006, июнь, (Юбилейный выпуск), с. 65–69.
 50. Мычка, В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия на фоне избыточного веса: особенности терапевтического подхода / Обзоры клинической кардиологии. 2006, № 5, с. 13–20.
 51. Soergel M., Kirschtein M, Busch c et.al. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects // J. Pediatrics 1997; 130: 178–84.
 52. Мухин Н.А. Фомина И.Г., Люсов В.А. и др. Динамика показателей суточного ритма артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией на фоне лечения новой формой нифедипина-нифедарда XL // Российский кардиологический журнал. 2003, № 6, с. 38–42.
 53. Маркова Л.И., Евдокимова Е.В., Радзевич А.Э. и др. Суточный профиль артериального давления и мозгового кровотока у больных артериальной гипертензией на фоне длительной терапии рилминидином // Российский кардиологический журнал. 2004, № 5, с. 47–50.
 54. Ефимова И.Ю., Ефимова Н.Ю., Трисс С.В., Лишманов Ю.Б. Влияние гипотензивной терапии на состояние мозгового кровообращения и когнитивной функции у больных артериальной гипертензией // Кардиолог, 2006, № 1. с. 27–31.
 55. Синицын В.Е. Лучевые методы обследования пациентов с артериальной гипертензией с.344–371. В кн. Руководство по артериальной гипертензии/ Под. ред. Е.И.Чазова и И.Е.Чазовой- М.: Медиа Медика, 2005.-с.784
 56. Евсиков Е.М., Байкова О.А., Отарова С.М. и др. Значимость изменений мозгового кровотока в патогенезе артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом // Кардиолог, 2006, № 6, с. 17– 25.
 57. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика // Consilium Medicum/ репринт, 2003; 5 (2): 3–6.
 58. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Научный симпозиум в рамках V1 Российского национального конгресса “Человек и лекарство” // Кардиология 1999, № 8. с. 84–96
 59. Голиков А.П. Сравнительная оценка купирования гипертонических кризов эналаприлом и клонидином // Кардиология 2004, № 11, с. 77–79.
 60. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН // Кардиология 2004, № 3, с. 66–69.
 61. Котовская Ю.В., Дмитриева А.А., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Устойчивость двухфазного ритма артериального давления при 48-часовом мониторингировании // Кардиология 2002, № 11, с. 28–31.
 62. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология, 2003, № 5, с. 67.

Поступила 23/02-2008

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА

Спринджук М.В.

В обзоре кратко освещаются вопросы, касающиеся нарушения функции печени, поджелудочной железы и почек у больных после операции Фонтена.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, единственный желудочек, одножелудочковое сердце, операция Фонтена.

Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком изменилось с момента широкого внедрения операций каваппульмонарного шунта, смысл которых заключается в обходе недоразвитого желудочка и направлении крови полых вен в прямо в легочную циркуляцию. Операции двунаправленного анастомоза Гленна (модификация Haller J.), так называемая операция гем-и-Фонтена, разработанная Marshall Jacobs — выдающимся кардиохирургом, оперирующим сегодня одножелудочковое сердце с нулевой госпитальной летальностью, предполагают выполнение верхнекавапульмонарного анастомоза, а современные модификации оригинальной операции Фонтена, которые выполняются после названных операций, создают перенаправление крови нижней полых вен в легочные артерии, либо посредством внутрипредсердного тоннеля (модификация M.R. de Leval), либо с помощью кондуита (метод Humes R.A. и C.R. Marcelletti); рис. 1–3.

В настоящее время исследуются результаты выполнения операции шунта между нижней полых вен и легочной циркуляцией без кондуита по методу Hvass U., McKay R., Dearani J. [13, 14]. Общей гемодинамической чертой операций венозно-легочного анастомоза является так называемый парадокс Фонтена: венозная гипертензия и легочная гипотензия. Сегодня изучаются нарушения функции эндотелия у пациентов после операций каваппульмонарных ана-

стомозов [3], функция легких, неврологические исходы и качество жизни пациентов [6, 7, 8, 9].

Нарушения функции печени, поджелудочной железы и почек после операции Фонтена являются наименее изученными осложнениями за 40 лет исследования пациентов с единственным желудочком.

По данным системы MEDLINE, имеется всего несколько публикаций по этим темам, причем только одна, посвященная нефропатиям у пациентов, перенесших операцию Фонтена.

Этиология и патогенез дисфункции органов пищеварения и мочеиспускания и взаимосвязь осложнений.

У пациентов с циркуляцией Фонтена центральные венозные давления повышены по причине отсутствия подлегочного насоса, что разделяет системную и легочную циркуляции на отдельные круги. Печень, вклиненная между повышенным давлением центральной венозной системы и портальной венозной циркуляцией, составляет дополнительное капиллярное русло, помимо легочного и интестинального артериального русла; сердечный выброс также значительно снижен, представляя, таким образом, идеальный субстрат для развития гепатоцитарной гипоксии, конгестии и стимуляции фибротического ответа. Дополнительно, во время сокращения предсердий, наблюдается значительный реверс кровотока с глубоким внутрипеченочным рефлюксом, который ассоциируется с растяжением печеночных вен, вызывая растяжение стромы и сдавление прилежащих пластов

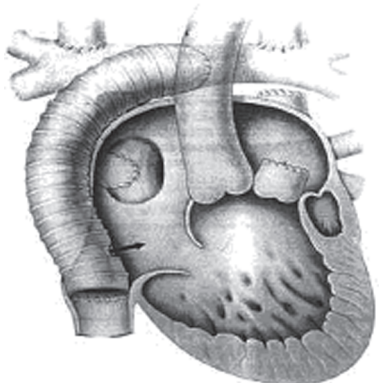


Рис. 1. Выполненные операции двунаправленного шунта Гленна и Фонтена с экстракардиальным кондуитом у пациента с билатеральными верхними полыми венами.

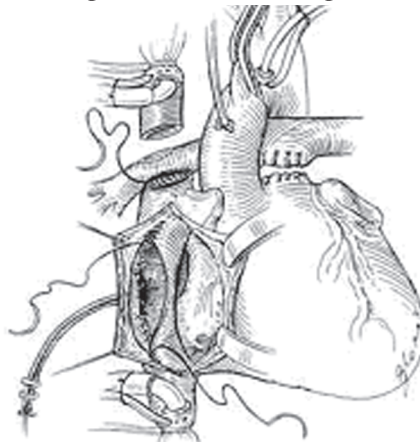


Рис. 2. Одномоментное выполнение операции Гленна и внутрипредсердного тоннеля Фонтена.

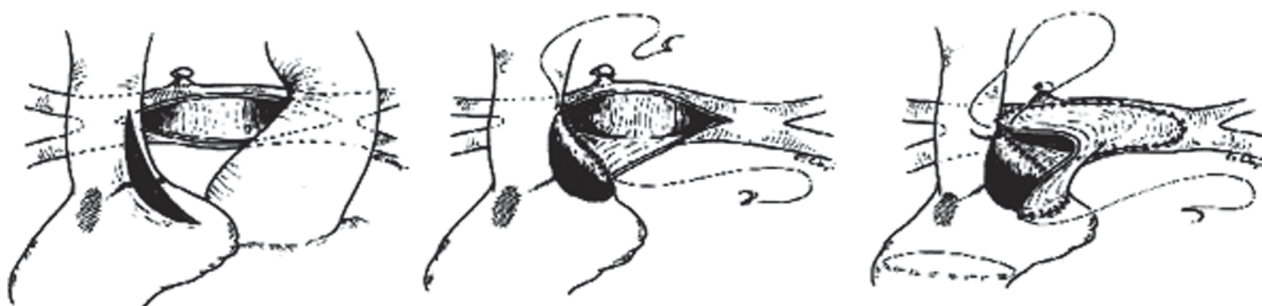


Рис. 3. Выполнение операции геми-Фонтена [17].

гепатоцитов. Механодеструкция, ассоциированная с растяжением и компрессией, может быть потенциальным индуктором и/или модулятором фиброза печени.

Kaulitz R., Bergmann P., Luhmer заметили влияние повышенного предсердного и системного давлений на функцию печени и почек [9–11]. Патологические нарушения ферментов печени были выявлены у пациентов после операции Фонтена и у других больных с высокими венозными давлениями [15, 19].

Помимо самой циркуляции Фонтена, на функцию органов пищеварения и мочевыделения и на морфологические изменения в тканях оказывают влияние перенесение пациентом глубокой гипотермической остановки циркуляции и кардиопульмонарного байпасса, а также интоксикация медикаментами: анестетиками, антиаритмиками, варфарином, аспирином (как известно, с ним у детей ассоциируется синдром Рейе). Считается, что больные с кавапульмонарной циркуляцией особенно предрасположены к панкреатиту с показателем смертности в 50 % — патологии, которая нередко развивается у взрослых пациентов после операций с применением кардиопульмонарного байпасса (КПБ).

Syed A.U. et al. пришли к заключению, что нарушенная вентрикулярная релаксация и сниженный сердечный выброс до операции предсказывают повышенный риск развития панкреатита у пациентов с циркуляцией Фонтена [18]. Ben-Sahchar G. et al. сообщали о развитии панкреатита у пациента с обструкцией кондуита, что привело к смерти [2].

В 2004 г. Tomita H. et al. сообщили о случае развития респираторного дистресса, острой почечной недостаточности и геморрагического панкреатита у пациента с сдавлением кондуита медиастинальной гематомой также со смертельным исходом [21].

Anne P. et al. исследовали группу из 21 пациента, перенесших операцию Фонтена 11,4+–6,5 лет назад с историей нормальной УЗИ и сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на функцию почек [1]. Список медикаментов, которые получали пациенты, включал аспирин (14 пациентов), коумадин (8), эналаприл (8), лизиноприл (10), дигоксин (11), диуретики (5), бета-блокаторы (5). Четыре пациента

имели водитель ритма. У всех отмечалось нормальное давление и уровень клубочковой фильтрации. У 9 пациентов (43 %) наблюдалось патологическое отношение микроальбумина к креатину (больше 20 мкг/мг). Основной находкой исследования являлся факт, что у пациентов, которые принимали лизиноприл-эквивалентную дозу ингибитора АПФ в количестве более 0,4 мг/кг/сутки патологической микроальбуминурии не наблюдалось, что свидетельствует о нефропротекторном эффекте этой группы препаратов [1]. Интересно отметить, что в одном исследовании ингибиторы АПФ не показали свою эффективность как средство, улучшающее переносимость физической нагрузки у пациентов с циркуляцией Фонтена [12].

Микроальбуминурия является самым ранним индикатором гломерулопатии и рутинно применяется для мониторинга начала и прогрессирования болезней почек. У пациентов с диабетом присутствие микроальбуминурии связывается с увеличением сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости от двух до четырех раз. Данные исследования позволяют считать, что повреждение почек связывается с повышенным центральным венозным давлением, которое известно как фактор, повышающий эфферентное артериальное давление и снижающий афферентный артериальный кровоток, что повышает фильтрационное давление внутри клубочка и приводит к микроальбуминурии. Этот феномен был показан в эксперименте Doty J. et al. Другими причинами потери белка могут быть низкий сердечный выброс и повреждение почек кардиопульмонарным байпасом и нефротоксическими медикаментами. Однако в указанном исследовании наблюдалась нормальная вентрикулярная функция, а острое повреждение почек имело место только у одного пациента. Эти факты снижают вероятность значимости других причин, кроме высокого центрального давления в патогенезе микроальбуминурии [1].

Патологическая анатомия повреждения печени

Повреждение печени, которое может быть распространенным у пациентов этой группы, связано с продолжительностью функционирования циркуляции Фонтена и давлением печеночных вен. Печеноч-



Рис. 4. Гистологическая картина печени у пациента после выполнения операции Фонтена [11].

А – значительная синусоидальная дилатация, атрофия клеток и область рубцевания с соединением порталных трактов и неразличимой печеночной веной.

В – диффузный паттерн синусоидального фиброза, неравномерно располагающегося через весь ацинус.

ный фиброз и цирроз с риском развития желудочно-пищеводных варикозных узлов и регенеративных печеночных узлов – предшественник гепатоцеллюлярной карциномы, что является обычным у этих пациентов (рис. 4) [16, 19, 20].

Диагностические данные

Chaloupecky V. et al. документировал, что почти у половины пациентов после выполнения тотального кавапульмонарного анастомоза имелись лабораторные признаки умеренного холестаза. Сниженный синтез печенью прокоагулянтных факторов наблюдался, но у отобранных пациентов с хорошим исходом общий коагуляционный гомеостаз выявлялся сбалансированным [4].

По данным Narkewicz M.R. et al., аномальная функция печени, преимущественно тображающая холестаза, присутствовала у 21 пациента, которые находились под наблюдением сравнительно длительный период времени ($p < 0,01$). Синтез протеинов был нормальным почти у всех пациентов. Коагуляционный профиль показал аномалии у 22 пациентов. “Прокоагулянтные” аномалии – такие, как сниженный плазминоген и активность протеина С, были отмечены у 11 и пяти пациентов соответственно. Масштаб этих нарушений был меньше у пациентов в более отдаленные сроки наблюдения. Антикоагулянтными аномалиями являлись недостаточность пятого фактора у 16 пациентов и седьмого фактора – у 17, приводя к пролонгированному протромбиновому времени у 19 пациентов. 13 пациентов имели как про- так и антикоагулянтные аномалии.

Протромботическое состояние имелось у пяти пациентов со сравнительно более длительным интервалом времени с момента операции ($p = 0,05$). Таким образом, хотя индивидуальные прокоагулянтные показатели снижаются с увеличением срока с момента выполнения операции, протромботическое состоя-

ние выявляется именно у пациентов в наиболее отдаленные сроки наблюдения. Авторы пришли к выводу, что умеренный холестаз присутствовал преимущественно у пациентов с циркуляцией Фонтена, которые подвергались длительному наблюдению. Наряду с лабораторными прокоагулянтными аномалиями, показывающими протромботическое состояние, диагностировались и антикоагулянтные нарушения. Коагуляционный профиль варьировал в различные интервалы времени после операции. Согласно наблюдениям, наиболее распространенным биохимическим нарушением функции печени являлось удлинение протромбинового времени и низкий уровень пятого фактора. Имелась тенденция к прогрессирующему нарушению показателей протромбинового времени с увеличивающимся интервалом с момента выполнения операции Фонтена.

У большинства обследуемых пациентов, однако, отмечались нормальные уровни аминотрансферазы плазмы или только немного повышенные при длительном наблюдении. Уровни гамма – глутамил – транспептидазы зачастую были немного повышены, в то время как билирубин был нормальным у всех обследуемых пациентов [16]. В исследовании Cheung Y.F. et al. 29 % пациентов имели уровни билирубина крови, превышающие верхнюю границу нормы. С другой стороны, сообщалось о нормальных значениях альбумина плазмы, аспартат-амино-трансферазы, аланин-амино-трансферазы и щелочной фосфатазы [5].

Лечение и профилактика

Сосудорасширяющая терапия потенциально может уменьшить транспеченочный и транслегочный градиент. Недавно силденафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа) и бозентан – неселективный блокатор рецепторов эндотелия – показали эффективность благоприятного модулирования легочного со-

судистого сопротивления, и в контексте циркуляции Фонтена могут улучшить чрезпеченочные перфузионные давления. Их эффект на сопротивление сосудов печени неизвестен, но исследователи считают, что состояние пациентов с болезнью печени наверняка улучшится выполнением фенестрации. Однако эта идея требует проспективной оценки до возможности общих рекомендаций.

Нам не удалось найти в литературе сообщений об опыте применения стандартных медикаментов для лечения нарушения функции печени у пациентов с единственным желудочком (таких, как эссенциальные фосфолипиды, адметионин, липоевая кислота, экстракты расторопши, урсодезоксихолиевая кислота, адсорбенты, лактулоза, витамины и минеральные воды, пираретам и пентоксифиллин для улучшения кровообращения и детоксикации). Можно предположить, что применение указанных препаратов окажет положительное влияние на самочувствие пациентов и на рост, развитие, неврологический статус и повлияют на снижение смертельных тромбоэмболий и, что самое главное, улучшат качество жизни выздоравливающих.

Литература

1. Anne Premchand, Wei Du, Tej K. Mattoo et al. Nephropathy in patients after Fontan palliation. // Int. J. Cardiol. xx (2008) xxx—xxx.
2. Ben-Shachar G., Nicoloff D.M., Edwards J.E. Separation of neointima from Dacron graft causing obstruction. Case following Fontan procedure for tricuspid atresia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1981. — Vol. 82, № 2. — P. 268—271.
3. Binotto M.A., Maeda N.Y., Lopes A.A. Evidence of endothelial dysfunction in patients with functionally univentricular physiology before completion of the Fontan operation. // Cardiol. Young.. — 2005. — Vol. 15, № 1. — P. 26—30.
4. Chaloupecky V., Svobodov I., Hadacov I. et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid term follow up // Heart. — 2005. — Vol. 91, № 1. — P. 73—79.
5. Cheung Y.F., Chay G.W., Chiu C.S. et al. Long-term anticoagulation therapy and thromboembolic complications after the Fontan procedure. // Int. J. Cardiol. — 2005. Vol. 20, № 102(3). — P. 509—513.
6. Fredriksen P.M., Therrien J., Veldtman G. et al. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure // Heart. — 2001. — № 85. — P. 295—299.
7. Jahangiri M., Shore D., Kakkar V. et al. Coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure and its modifications. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.. — 1997. — Vol. 113, № 6. — P. 989—992.
8. Jahangiri M., Kreutzer J., Zurakowski D. et al. Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.. — 2000. — Vol. 120, № 4. — P. 778—782.
9. Kaulitz R., Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts// Arch. Dis. Childhood. — 2005. — Vol.90, № 7. — P. 757—762).
10. Kaulitz R., Luhmer I., Bergmann F. et al. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. // Heart. — 1997. — Vol. 78, № 2. — P. 154—159.
11. Kiesewetter C.H., Sheron N., Vettukattill J.J. Hepatic changes in the failing Fontan circulation // Heart. — 2007. — № 93. — P. 579—584.
12. Kouatli A., Garcia J.A., Zellers T.M. et al. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure // Circulation. — 1997. — Vol. 96, № 5. — P. 1507—1512.
13. McKay R., Dearani J.A. Extracardiac Fontan with direct cavopulmonary connections // Ann. Thorac. Surg. — 2008. — Vol. 85, № 2. — P. 669—671.
14. Marshall L. Jacobs, Glenn J. Pelletier, Kamal K. Pourmoghadam et al. Protocols associated with no mortality in 100 consecutive Fontan procedures // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. xxx (2008) xxx—xxx.
15. Malgorzata P., Kolcz J., Januszewska K. et al. Coagulation abnormalities and liver function after hemi-Fontan and Fontan procedures— the importance of hemodynamics in the early postoperative period // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. — 2006. — № 30. — P. 923—929.
16. Narkewicz M.R., Sondheimer H.M., Ziegler J.W. et al. Hepatic dysfunction following the Fontan procedure // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 36, № 3. — P. 352—357.
17. Ohye R.G., Bradley D., Law I. et al. Primary surgical prevention of post-operative atrial re-entry tachycardia. // Progr. Pediatr. Cardiol. — 2002- № 14. — P. 223—228.
18. Syed A.U., Border W.L., Michelfelder E.C. et al. Pancreatitis in Fontan patients is related to impaired ventricular relaxation // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 75, № 1. — P. 153—157.
19. van Nieuwenhuizen C., Peters M., Lubbers L. et al. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure // Heart. — 1999. — Vol. 82, № 1. — P. 40—46.
20. Veldtman G.R., Sivaprakasam M.C., Kendall T. Hepatic changes in the failing Fontan circulation // Heart. — 2007. — Vol. 93. — P. 579—584.
21. Tomita H., Yamada O., Ohuchi H. et al. Coagulation profile, hepatic function, and hemodynamics following Fontan-type operations// Cardiol. Young. — 2001. — Vol. 11, № 1— P.62—63.

This review focuses on liver, pancreas, and kidney dysfunction in patients after Fontaine operation.

Keywords: Congenital heart disease, single ventriculum, monoventricular heart, Fontaine operation.

Поступила 4/02-2008

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Ахметзянова Э.Х.¹, Алтынбаева Г.Р.¹, Бакиров А.Б.¹, Байкова О.А.²

Башкирский государственный медицинский университет, кафедра терапии последиplomного образования; Республиканская клиническая больница 232¹, Уфа; Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1²

Хроническая болезнь почек (chronic kidney disease) — это наличие повреждения почек или снижение уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза; стадии болезни зависят от выраженности снижения функции почек [56]. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов прогрессирования хронических заболеваний почек. Распространенность АГ при заболеваниях почек превышает аналогичный показатель в популяции в 2 — 3 раза [27], и зависит от нозологической формы, развития почечной недостаточности, возраста больных [12, 27].

Почечная гипертензия — самая большая группа среди вторичных гипертензий [42], артериальная гипертензия встречается при хроническом гломерулонефрите (ХГ) до 60 — 70 % случаев, реже при тубулоинтерстициальном нефрите 35 %, у больных почечнокаменной болезнью в 18,3 % [80]. Различие частоты регистрации АГ зависит также и от морфологического варианта хронического гломерулонефрита. Данные о частоте АГ при различных морфологических вариантах хронического гломерулонефрита противоречивы [12, 13, 45, 50, 63, 69, 80]. По данным И.М. Кутыриной с соавт., АГ при хроническом гломерулонефрите регистрировалась в 77,2 % случаях, наибольшая частота определялась при мезангиокапиллярном (96,6 %) и диффузном фибропластическом (83,9 %) вариантах [27]. Высокую частоту АГ при мембранозной нефропатии (77,3 %) и мезангиопролиферативном гломерулонефрите (72 %) авторы объясняют высокой активностью заболевания. По данным N. Ridao et al., частота АГ максимальна при мезангиокапиллярном гломерулонефрите (83 %) и при фокальном сегментарном гломерулосклерозе (77 %) [80], а по данным M. Kheder et al., частота АГ при фокальном сегментарном гломерулосклерозе была в 2 раза меньше [69].

Б.Р. Джанаалиев с соавт. исследовали частоту морфологических форм первичной гломерулопатии за 30 лет по данным биопсийного материала почек нефрологических больных (анализ 4440 биоптатов) [12, 13]. Клинические формы, проявляющиеся гипертензией (нефротически-гипертоническая, нефротически-гипертоническая с гематурией и гипертоническая) наиболее часто встречались при диффузном фибропластическом (42,3 %), минимально (14 %) при мезангиопролиферативном гломерулонефрите [12, 13]. Учитывая, что диффузный фибропластичес-

кий гломерулонефрит редкий морфологический вариант (4,8 %), а мезангиопролиферативный встречается в 10 раз чаще (48,9 %), вероятно, АГ наиболее часто встречается при мезангиопролиферативном гломерулонефрите. Ряд авторов считают, что наиболее частой причиной хронической почечной недостаточности является ХГ при латентном течении и гипертонической формой [15].

АГ при хроническом гломерулонефрите значительно ухудшает прогноз болезни как ведущий фактор прогрессирования почечной недостаточности [24, 65]. Степень снижения функции почек — важный фактор учащения АГ [2], но обращает на себя внимание и высокая частота АГ у лиц с хроническим гломерулонефритом без нарушения выделительной функции почек. По мнению И.М. Кутыриной и А.А. Михайлова, “между характером поражения почек и выраженностью почечной АГ нет строго параллелизма, хотя обострение хронического гломерулонефрита, развитие нефросклероза чаще сопровождаются нарастанием гипертонии” [24, 37]. При некоторых состояниях выделяют особенности нефрогенной АГ. Например, характерной чертой АГ при ишемической болезни почек является резистентность ее к терапии и преимущественно систолический характер, что может рассматриваться, по мнению Н.А. Мухина с соавт., в качестве маркера ишемической болезни почек [36]. Как считает Cutler J.A., систолическое АД — один из наиболее достоверных прогностических признаков, свидетельствующих о возможности тяжелых поражений почек [61].

В настоящее время показана зависимость частоты АГ от морфологического варианта нефрита с преобладанием форм, сопровождающихся активным иммунным воспалением и выраженными склеротическими изменениями, причем контроль АГ (АД менее 140/90) при хроническом гломерулонефрите достигается только в половине случаев (55,4 %) [27]. Важный практический вопрос, до какого уровня надо снижать АД при хронических заболеваниях почек, до настоящего времени не имеет однозначного ответа [52]. По данным М. Швецова и С. Мартынова, среди больных хроническим гломерулонефритом с АГ уровень АД менее 125/75 мм рт.ст., рекомендованный больным с выраженной протеинурией, отмечался только у 4 % пациентов [52].

По мере снижения функции почек частота АГ резко возрастает, достигая 85 — 90 % в стадии почечной

недостаточности, вне зависимости от нозологии почечного процесса [1, 27], а прогрессирование хронических заболеваний почек неизбежно ведет к увеличению числа больных, получающих заместительную почечную терапию [47]. По данным Б.Т. Бикбова и Н.А. Томилиной [7], в составе гемодиализных больных в Российской Федерации в 2003 г. гломерулонефрит являлся ведущим диагнозом вне зависимости от возраста (57,4 %), на втором месте был хронический пиелонефрит (13,9 %) и по сравнению с предыдущими годами отмечен рост доли пиелонефрита. По мнению А.В. Смирнова и соавт., “до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрикации различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, но и одинаково понимаемая терминология в данной области. Даже понятие хронической почечной недостаточности многими нефрологами как у нас в стране, так и за рубежом трактовалось, да и сейчас нередко трактуется, с достаточно большими расхождениями” [19, 49, 72]. В настоящее время достигнут консенсус, итогом которого стало принятие определения хронической болезни почек (chronic kidney disease) по рекомендациям Национального Почечного Фонда США [56, 72]. Ведущие нефрологи нашей страны предлагают примеры формулировки диагнозов согласно рекомендациям Национального Почечного Фонда США. А.В. Смирнов и соавт. считают, что термин “хроническая болезнь почек” и классификационные принципы хронической болезни почек должны войти в практику отечественной медицины [49].

Тесная взаимосвязь АГ и поражений почек была отмечена основоположником современной нефрологии F. Volhardom. Связь между АГ и почками представлялась в виде порочного круга, где почки являются одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью. По мнению И.М. Кутириной, эта гипотеза сохранила актуальность и в настоящее время [25]. Во-первых, АГ приводит к снижению кровоснабжения почек и развитию ишемии; последняя сопровождается активацией почечной ренин-ангиотензиновой системы и еще большим снижением почечных функций. Во-вторых, системная АГ вызывает нарушение внутривисцеральной гемодинамики, повышение давления внутривисцеральных капилляров и гиперфильтрацию. Последние два фактора считают ведущими причинами неиммунного прогрессирования почечной недостаточности [27].

Повышение системного АД очень часто определяет не только скорость прогрессирования хронического заболевания почек, но и большую вероятность появления кардиоваскулярных осложнений заболевания [19, 49, 56]. Систолическое и диастолическое АД у больных нефрогенной АГ анализируют в настоящее время раздельно [7]. Например, в отчете по данным

регистра Российского диализного общества, систолическое АД в условиях программного гемодиализа к декабрю 2003 г. было ниже 140 мм рт. ст. у 34,2 % больных, диастолическое — ниже 90 мм рт. ст. — у 54,1 % пациентов. По нашему мнению, и при нефрогенной гипертензии необходимо определять степень АГ согласно ВОЗ/МОАГ (1999), ВНОК (2004) [2]. Этот вопрос обсуждается и в литературе [3].

Контроль нефрогенной АГ — более сложная задача, чем лечение гипертонической болезни. Если при гипертонической болезни в большинстве случаев для достижения целевого АД требуется 2–3 препарата, то при нефрогенной АГ — 3–4 [52]. У впервые начавших лечение гемодиализом больных терапия артериальной гипертензии признана недостаточной, так как в целом к началу лечения АГ выявлялась у 87,4 % пациентов, а к концу года АГ диагностировалась у 75,4 % больных, получающих заместительную почечную терапию [7]. Кроме того, как отмечают Б.Т. Бикбов и Н.А. Томилина, при выявлении 64,4 % больных с АГ в условиях программного гемодиализа ее наличие указано лишь в 28,2 % случаев, что свидетельствует о недостаточном внимании к диагностике и лечению почечной гипертензии [7]. Данные о роли снижения АД в большей или меньшей степени в отношении больных с заболеваниями почек недиабетической этиологии практически отсутствуют. В исследовании НОТ не было выявлено каких-либо отличий в эффектах терапии у больных с уровнем креатинина более 115 ммоль/л и с теми, у кого креатинин превышал 133 ммоль/л в сравнении с более жестким контролем АД (139/82 против 143/85 мм рт. ст.) [81].

Сегодня не вызывает сомнения общность факторов риска и прогрессирования хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек [35, 36, 48, 50]. Наиболее частым изменением сердца при артериальной гипертензии является гипертрофия левого желудочка, которая регистрируется у 30 % больных, частота выявления увеличивается с возрастом, и зависит от применяемого метода исследования [30, 39, 46]. При хронической почечной недостаточности частота регистрации ГЛЖ увеличивается до 45 — 82,9 % случаев.

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние левого желудочка активно изучается у больных гипертонической болезнью; при хронических заболеваниях почек эта проблема изучена недостаточно, можно отметить единичные исследования [5], в нефрологии работы преимущественно посвящены особенностям формирования гипертрофии левого желудочка при хронической почечной недостаточности [4, 5, 6, 22, 23].

В литературе приводятся данные об антигипертензивных препаратах и нефропротекции [14, 26, 51], однако проспективных клинических исследований, по-

священных контролю АД при ХЗП, немного [78, 88]. Влияние на почечную функцию различной антигипертензивной терапии с включением или отсутствием ИАПФ оценено на основании метаанализа 11 исследований [66]. Показано, что достижение уровня АД менее 139/85 мм рт.ст. более выгодно, чем 144/87 мм рт.ст. При этом, по мнению авторов, так и осталось неясным, может ли эффект быть приписан назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [66] или он связан только с достигнутым уровнем АД. В исследовании AASK [55] у афроамериканцев не обнаружено дальнейшего снижения степени прогрессирования почечной дисфункции при снижении АД до 128/78 мм рт.ст. в сравнении со 141/85 мм рт.ст., при этом ИАПФ были несколько более эффективны, чем β -блокаторы в замедлении падения скорости клубочковой фильтрации [55]. В связи с этим складывается впечатление, что при патологии почек, не связанной с сахарным диабетом, назначение ИАПФ является более важным в лечении, чем степень снижения АД. Тем не менее, представляется целесообразным интенсивно снижать АД и у больных без сахарного диабета с нарушенной функцией почек. Вопрос о самостоятельном благоприятном прогностическом значении снижения АД до уровня менее 125/75 мм рт.ст. остается открытым, что обуславливает некоторые различия в рекомендациях по лечению АГ. Тем не менее, во всех рекомендациях 2003 – 2004 гг. целевое АД для больных с хроническими заболеваниями почек установлено ниже, чем при гипертонической болезни [49, 52].

Современные рекомендации по контролю АД основаны на измерениях этого показателя в условиях относительного покоя. Традиционные разовые измерения не всегда отражают истинное АД, оставляя открытым вопрос о корректности диагностики повышения АД [21], поэтому современным методом адекватной оценки изменений артериального давления у больных с артериальной гипертензией является суточное мониторирование артериального давления, которое позволяет выявлять индивидуальные особенности циркадианных колебаний давления. Признанием высокой клинической ценности этого метода явилось его включение в международные и российские рекомендации по ведению больных с АГ [32, 40, 42]. Показаниями к проведению исследования являются уточнение наличия АГ, оценка эффективности гипотензивной терапии, “гипертония белого халата” [74]. На сегодняшний день продолжают разрабатываться нормативные показатели [83] и схемы анализа данных СМАД [38, 42, 43]. По мнению М. Швецова и С. Мартынова, можно ожидать, что мониторирование АД будет шире использоваться для контроля антигипертензивной терапии хронических заболеваний почек и

будут определены целевые цифры АД, полученного этим методом [52].

Нормальным уровнем АД предлагается считать среднесуточное менее 135/85 мм рт.ст., ориентировочные границы АД в зависимости от периодов бодрствования и сна предложены для оптимального, нормального и повышенного давления [74]. Учитывая, что офисным значениям АД 140/90 мм рт.ст. соответствуют среднесуточные показатели 125/80 мм рт.ст. последние используются как пороговые значения для диагностики АГ [40, 42, 83]. Для среднесуточных значений предложен уровень 129/84 мм рт.ст. [83], но пороговые значения для дня и ночи установить сложнее, поскольку они существенно зависят от поведения человека [42].

Работы, посвященные суточному мониторингованию АД при хронических заболеваниях почек, недостаточно представлены в литературе. Оценивают АД при различных состояниях (у больных на программном гемодиализе, гломерулонефритом, нефропатией Ig A) или изучают изменения у детей [9, 20, 54, 57, 60, 62].

Возможность изучения нарушений суточного ритма АД при вторичной гипертензии продемонстрировали Lemmer et al. на экспериментальной модели крыс с первичной и вторичной гипертензией [71].

При анализе данных СМАД установлено, что суточные колебания АД имеют двухфазный ритм [21, 93]. Выделяют основные типы суточного ритма АД “dipper” с нормальным снижением АД в ночное время ($10\% < \text{СИ} < 20\%$), “non-dipper” с недостаточным ночным снижением АД ($0 < \text{СИ} < 10\%$), “night-peaker” с гипертензией в ночное время ($\text{СИ} < 0$), “over-dipper” больные с чрезмерным снижением АД ночью ($20\% < \text{СИ} < 22\%$) [21, 38, 43, 93]. Ночное снижение АД и суточный индекс (перепад “день – ночь”) имеют криволинейную взаимосвязь с возрастом, отношение “день – ночь” зависит от уровня АД меньше в сравнении с ночным падением давления, поэтому предпочтителен для оценки суточного индекса [86]. Суточный ритм значительно меняется в сторону недостаточного снижения в ночное время при синдроме злокачественного течения АГ, вазоренальной гипертензии, хронической почечной недостаточности [24].

В ранних исследованиях, когда впервые было обнаружено, что нарушение суточного ритма АД чаще встречается больных с вторичными формами АГ, предполагалось, что этот показатель может служить эффективным критерием при дифференциальной диагностике некоторых вторичных форм АГ и гипертонической болезни. В последующем это положение не подтвердилось, поскольку нарушение суточного ритма артериального давления обнаруживается у зна-

чительной части больных гипертонической болезнью [18]. По данным некоторых авторов недостаточное ночное снижение АД взаимосвязано с увеличением поражения органов мишеней, при наличии почечной недостаточности у больных с недостаточным ночным снижением ДАД отмечалось более выраженное ухудшение почечной функции, чем в группе больных “dipper” [31, 67, 85]. Нарушения суточного ритма АД, возможно, более важны для формирования гипертрофии левого желудочка, чем среднесуточные значения давления при мониторинговании [31]. Ряд исследователей рассматривают нарушенный суточный ритм АД в качестве самостоятельного неблагоприятного прогностического фактора. Люди с недостаточным снижением АД в ночное время имеют повышенный риск цереброваскулярных или кардиоваскулярных осложнений в сравнении с лицами с суточным ритмом “dipper” [85]. Показано, что чрезмерное снижение АД в ночное время увеличивает поражение головного мозга, поэтому у больных преобладает церебральная симптоматика [67]; у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы и ночной гипертензией преобладает кардиальная симптоматика [21]. По данным некоторых авторов, нарушения суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время ассоциируется с выраженностью микроальбуминурии — наиболее раннего маркера поражения почек [41, 93].

В ряде работ поведена оценка распространенности типа суточного ритма [64, 84, 91]. Чрезмерное снижение АД в ночное время может наблюдаться до 15 % случаев среди лиц с АГ, тип “dipper” у 39 % [38], тип ритма “non-dipper” составляет от 17,1 до 40,6 % [64, 84, 91]. Ряд исследователей критически относятся к показателю степени ночного снижения АД в связи с низкой ее воспроизводимостью и чувствительностью к качеству сна, выбранным интервалам времени для оценки ночного АД, степени активности в дневное время. По мнению Perk et al., использование интервала сна исключительно по дневнику пациента также может способствовать неточностям в определении типа суточного ритма: недостаточно учитывается активность в ночное время. Авторы продемонстрировали, что подъем пациента в туалет ночью затрудняет интерпретацию результатов СМАД и способствует увеличению количества ритма типа “non-dipper” [77].

Нарушение суточного ритма выявляют при многих заболеваниях и синдромах [58, 60, 79, 87]. Ночное снижение АД бывает уменьшенным при заболеваниях, которые вызывают увеличение жидкого объема, такие как первичный альдостеронизм [87], токсикоз беременных и почечная недостаточность [58]. Ночная гипертензия или недостаточное ночное снижение АД чаще выявляется при IgA-нефропатии [60]. Csiky et al. предполагают, что недостаточное снижение

ночного АД способствует прогрессированию нефропатии [60]. При анализе показателей суточного мониторингования АД 126 больных с IgA нефропатией 71 из них с АГ принимали монотерапию ингибиторами АПФ или в комбинации с антагонистами кальция. Авторы считают, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция лучше влияют на дневные значения, чем на ночную гипертензию. Тип суточного ритма “dipper” регистрировался в 82 % случаев при нормальном АД у этих больных и только в 7 % случаев при АГ. Rahman et al. показали, что у 59 больных, находящихся на программном гемодиализе чаще регистрируется нарушение суточного ритма АД типа “non-dipper” [79]. Г.А. Игнатенко с соавт. у 20 больных хроническим гломерулонефритом у пациентов с нормальной функцией почек выявили ритм “non-dipper”, а у пациентов со сниженной функцией — “night-peaker” [20]. Следует отметить, что в исследовании было небольшое количество больных, а тип “night-peaker” зарегистрирован только у 3 больных. Бургал Айман при исследовании 61 ребенка с гломерулонефритом установил, что для смешанной формы гломерулонефрита типичны варианты ритма АД “non-dipper” и “night-peaker”, при нефротической и гематурической — “over-dipper” [9]. Н.В. Мосина и соавт. считают, что только при сочетании достаточной степени ночного снижения АД и достижение целевых уровней АД возможно замедление темпов прогрессирования хронической почечной недостаточности [34]. Достаточно сложно сравнивать результаты, полученные исследователями, вследствие небольшого количества наблюдаемых больных, а также различий в возрастном составе и причин хронических болезней почек.

СМАД является единственной неинвазивной методикой, обеспечивающей измерение АД во время сна. Мнения о важности ночной гипертензии оставались достаточно противоречивыми, но данные последних лет подтвердили, что отсутствие адекватного ночного снижения АД в ночные часы (“non-dipper”) является мощным независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена линейная взаимосвязь между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и степенью снижения АД в ночные часы. В целом каждое увеличение соотношения день/ночь (для систолического и диастолического АД) на 5 % ассоциировалось с увеличением риска смерти на 20 %, причем это соотношение сохранялось даже в тех случаях, когда средние за 24 часа значения АД не превышали норму (135/80 мм рт. ст.). Кроме того, показано, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы ассоциируется с повышенной вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней и может быть полезным (хотя и не специфическим) индикатором вторичных форм АГ [43].

Суточный ритм АД считают важным фактором влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность, так как нарушение ритма АД взаимосвязано со снижением функциональной способности почек и изменениями структуры и функции левого желудочка. По мнению Covic et Goldsmith, нарушение суточного ритма может быть связано с функциональными изменениями барорефлексов с аорты и каротидных артерий вследствие уремии [59]. Среди всех параметров суточного мониторинга АД у больных с заболеваниями почек степень ночного снижения АД (суточный индекс) — наиболее обсуждаемый показатель. М. Швецов и С. Мартынов предлагают внести степень ночного снижения АД в целевые показатели для лечения больных хроническими заболеваниями почек [52].

Артериальное давление изменяется в течение суток, в настоящее время отсутствуют единые взгляды на механизмы регуляции и формирования суточной динамики показателей кровообращения [17], большое значение придают вариабельности АД, которая считается перспективным показателем [43, 70, 82].

М. Kikuya et al. в исследовании Ohasama выявили взаимосвязь увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении вариабельности САД в дневное время, подобная тенденция наблюдалась для дневного ДАД и для ночного АД (систолического и диастолического АД) [70].

Единичные авторы показали значение вариабельности для больных с заболеваниями почек. Увеличение индекса вариабельности давления у больных хроническим гломерулонефритом с почечной недостаточностью свидетельствует о высокой вероятности развития сосудистых катастроф [20], которые могут быть связаны с существенным увеличением частоты атеросклеротического поражения сонных артерий у пациентов с повышенной вариабельностью АД [43].

Увеличение вариабельности АД при артериальной гипертензии независимый фактор риска поражения органов мишеней [82, 90]. Вариабельность САД сильный предсказатель фактор риска атеросклероза каротидных артерий [90], вариабельность САД в дневной время лучший показатель для предсказания утолщения стенки интимы сосуда. Увеличение вариабельности САД днем ассоциируется с увеличением относительного риска развития раннего атеросклероза и кардиоваскулярных событий.

Информация, полученная в результате проведения СМАД, не заменяет собой данные стандартного клинического измерения АД [21, 42], но может расцениваться как дополнительные клинические данные, поскольку имеются многочисленные данные о более тесной корреляции между степенью поражения органов-мишеней при АГ и данными СМАД по сравнению с разовыми измерениями

[21]. F. N. Uzdemirli et al., метод суточного мониторинга АД оценивают как более чувствительный в сравнении с клиническим АД для диагностики лиц с АГ [89]. Эти авторы при отборе потенциальных доноров почки для трансплантации методом СМАД в группе лиц с нормальным клиническим давлением выявляли пациентов с гипертензией, а среди лиц с пограничной и мягкой АГ выявляли здоровых.

В большинстве работ артериальная гипертензия оценивается по индексам нагрузки давлением и времени [16, 28, 29, 43], реже используются индексы времени и площади [33]. Индекс времени относится ко второму классу показателей (подтвержденных в клинико-физиологических и/или единичных проспективных исследованиях и некоторых национальных рекомендациях по СМАД). Использование двойного произведения для оценки нагрузки давлением можно найти в рекомендациях Л. И. Ольбинской с соавт. [38], этот показатель используется в единичных работах, посвященных собственно АГ [8, 73]. А.В. Гринчук и А.А. Дзизинский у 20 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита нагрузку давлением оценивали отдельно по временному индексу систолического и диастолического АД [11]. В работе Бургала Айман выявлена взаимосвязь индексов площади и времени гипертонии с выраженностью фибропластических изменений в почечной ткани у детей с гломерулонефритом [9].

Утренний подъем АД определяют в первые два часа после подъема [53], в период с 4 до 10 утра [36], с 6 до 10 часов [21], как разницу между максимальным утренним и минимальным ночным АД [38]. К. Kario et al. при длительном наблюдении выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений [68]. Величина утреннего подъема АД не зависит от тяжести АГ и ее продолжительности [53]. Отмечена умеренно выраженная положительная корреляционная связь между величиной утреннего подъема и возрастом больного. Утренний подъем АД имеет самостоятельное значение, как независимый фактор [53, 68], большой вклад в повышение утреннего подъема АД вносят именно повышенные значения утреннего подъема АД, а не снижение ночного [53]. По данным А.В. Гринчук и А.А. Дзизинского, у больных хроническим гломерулонефритом основная масса краткосрочных колебаний АД зарегистрирована в ранние утренние часы, а также поздние ночные часы [11].

Сложность оценки взаимоотношения ЧСС и АД может быть связана с отсутствием нормативов ЧСС.

По мнению В. Waebler, полностью отсутствуют какие-либо международные рекомендации по измерению ЧСС, это обстоятельство вынуждает в повседневной клинической практике пользоваться значениями ЧСС, измеренной в состоянии покоя в условиях клинического отделения [10]. ЧСС может рассматриваться как фактор, предшествующий развитию артериальной гипертензии, показана линейная зависимость между ЧСС и систолическим АД. Клиническая ЧСС в покое значимо коррелирует с уровнем АД, эта связь более выражена у мужчин и лиц европеоидной расы [76, 92]. Большая ЧСС в покое ассоциируется с повышенным риском развития гипертензии, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью [75]. Единичные авторы ис-

следовали активность вегетативного отдела нервной системы у больных хроническим гломерулонефритом: при спектральном и временном анализе сердечного ритма выявлены лабильные периоды в течении нефрогенной артериальной гипертензии [11].

Таким образом, в настоящее время, оценивая артериальное давление при нефрогенной гипертензии, рассматривают распространенность артериальной гипертензии при хронических заболеваниях почек, зависимость частоты АД от формирования почечной недостаточности, разрабатывают целевые уровни АД при патологии почек и оценивают влияние антигипертензивных препаратов; все шире используется суточное мониторирование АД у больных хронической болезнью почек.

Литература

1. Абрарова Э.Р., Косорукова Н.Н. Некоторые вопросы лечения нефрогенной артериальной гипертензии // Терапевтический архив, 1996, 6, 77-82.
2. Артериальная гипертензия. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по Артериальной Гипертензии (МОАГ) / под ред. Р.Г. Оганова, Д.В. Небиеридзе, Ю.М. Позднякова, М., 1999. 18 с.
3. Ахметзянова Э.Х. Вопросы дифференциальной диагностики артериальной гипертензии в структуре классификаций и терминологии // Российский кардиологический журнал, 2006, 2, 83-87.
4. Бадаева С.В., Томилина Н.А., Борисовская С.В. и др. Эволюция гипертрофии миокарда левого желудочка при хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ, 2005, Т.7, 3, 322-323.
5. Бадаева С.В., Томилина Н.А., Борисовская С.В. и др. Ремоделирование миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности в исходе недиабетических нефропатий // Нефрология и диализ, 2005, Т.7, 3, 321.
6. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Значение способа индексации массы левого желудочка для отдаленного прогноза выживаемости больных на программном гемодиализе // Нефрология и диализ, 2005, Т.7, 3, 323.
7. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2003 гг. // Нефрология и диализ, 2005, Т.7, 3, 204-265.
8. Богачев Р.С., Базина И.Б., Долгинцева С.А. Эффективность и безопасность применения лизиноприла лечения больных артериальной гипертензией // Кардиология, 2002, 6, 55-57.
9. Бургал Айман. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у детей с гломерулонефритом: автореф. дис.... канд. мед. наук, М., 2002. 26с.
10. Вебер Б. ЧСС и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Статьи и комментарии // Международные направления в исследовании артериальной гипертензии, 1997, 1, 11.
11. Гринчук А.В., Дзизинский А.А. Вариабельность ритма сердца и артериального давления у больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ, 2001, Т.3, 4, 420-422.
12. Джаналиев Б.Р., Варшавский В.А., Лауринавичюс А.А. Первичные гломерулопатии: частота, динамика и клинические проявления морфологических вариантов // Архив патологии, 2002, 2, 32 - 35.
13. Джаналиев Б.Р., Варшавский В.А., Проскурнева Е.П. // Клинико-морфологическая характеристика фокально-сегментарного гломерулосклероза\гиалиноза // Нефрология, 2002, Т.4, 1, 33-38.
14. Добронравов В.А., Царькова О. В. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции // Нефрология, 2004, Т.8, 1, 7-21.
15. Думан В. Л., Андреев А. Н., Баранов Т.И. и др. Хроническая почечная недостаточность при хроническом гломерулонефрите // Нефрология и диализ, 2001, Т. 3, 2, 133.
16. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сandomирская А.П. и др. Влияние небиволола на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с мягкой и умеренной гипертензией // Кардиология, 2000, 7, 12 - 15.
17. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы, М., 1991, 320 с.
18. Зелвеян П.А., Буниатян М.С., Ощепкова Е.В. и др. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность // Кардиология, 2002, 10, 55-61.
19. Земченков А. Ю. "К/ДОКИ" обращается к истокам хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ, 2004, Т.6, 3, 204-220
20. Игнатенко Г.А., Мухин, И.В. Пилипенко В.В. и др. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология, 2003, 2, 50 - 54.
21. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение, М., 1999, 234 с.
22. Колмакова Е.В., Сабодаш А.Б., Полякова В.В. Особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных, получающих заместительную терапию гемодиализом // Нефрология и диализ, 2005, Т.7, № 3, 332.
23. Кондратьева Н.И. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ, 2005, Т.7, 3, 333 -334.
24. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии // Нефрология, 2000, 4(1), 112-115.
25. Кутырина И.М., Лившиц Н.Л. Почки и артериальная гипертензия // Клиническая фармакология и терапия, 1995, 4 (2), 46-49.
26. Кутырина И.М., Лифшиц Н.Л., Рогов В.А. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической почечной недостаточности // Терапевтический архив, 1995, 6, 20-23.
27. Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертензия при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения // Терапевтический архив, 2004, 9, 10 - 15.
28. Леонова М.В., Демонова А.В., Белоусов Ю.Б. Гипотензивная эффективность метопролола по данным суточного профиля артериального давления // Кардиология, 2000, 3, 22-26.
29. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренскова Т.В. Клиническая эффективность трандолаприла у больных гипертонической болезнью // Кардиология, 2000, 6, 51-54.
30. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Гипертрофия левого желудочка при артериальных гипертензиях:

- значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов // Клиническая медицина, 2000, 10, 10–17.
31. Мартынов С.А. и соавт. Нарушение суточного ритма артериального давления и их прогностическое значение у больных хроническим гломерулонефритом // Материалы научно-практической конференции, Москва-Тула, 2002, 172.
 32. Метелица В.И., Оганов Р.Г. Шестой доклад Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного кровяного давления // Клиническая медицина, 1999, 1, 47–54.
 33. Милягин В.А., Милягина И.В., Хозяинова Н.Ю. Влияние эднита на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с семейной и несемейными формами артериальной гипертензии. Кардиология, 2000, 6, 55 – 58.
 34. Мосина Н.В., Есаян А.М., Румянцев А.Ш. Суточные ритмы артериального давления и ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология, 2003, Т.7, 4, 29?33.
 35. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Бритов А.Н. и др. Популяционные аспекты почечной артериальной гипертензии // Терапевтический архив, 1997, 8, 77 – 79.
 36. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив, 2004, 6, 39?46.
 37. Нефрология: рук-во для врачей / под ред. И.Е. Тареевой, М.: Медицина, 2000, 688 с.
 38. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М., 1998, 99 с.
 39. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // Кардиология, 2003, 10, 99 – 104.
 40. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, М., 2004, 20 с.
 41. Результаты программы (AASK) по изучению патологии почек и артериальной гипертензии у афроамериканцев / P.R. Rajagopalan, G. M. Baillie. O.E. Etonon и др. // Клиническая медицина, 2004, 4, 76
 42. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г. // Артериальная гипертензия, 2004, Т.10, 2, 65 – 97.
 43. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии, Н. Новгород: ДЕКОМ, 2005, 64 с.
 44. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е. В. и др. / под ред. Арабидзе Г.Г., Атькова О.Ю. // Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы), М., 1997, 46 с.
 45. Рябов С.И., Каюков И.Г., Гадаев А.Г. Морфофункциональные параллели при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевтический архив, 1992, Т. 6, 26 ? 29.
 46. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии // Кардиология, 1998, 5, 80–85.
 47. Смирнов А.В., Добронравов В. А., Каюков И.Г. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек // Нефрология, 2006, Т. 10, № 1, 7–13.
 48. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной // Нефрология, 2005, Т. 9, 3, 7–15.
 49. Смирнов А.В., Есаян А. М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология, 2002, Т.6, 4, 11–17.
 50. Смирнов А.В., Седов В.М., Од-Эрдэне Лхааху Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни // Нефрология, 2006, Том 10, 4, 7–16.
- С остальными источниками литературы (51-90) можно ознакомиться в редакции.*

Поступила 28/12-2007

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

