



**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.
Задонченко 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)
Ревшвили 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 Cepelak (Пльзень, Чехия)
Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (71)

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, глав-
ный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, тел. 918-7284;
e-mail: cardio-15@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 4** Крылов В.В., Филатов А.А., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л., Гордеев И.Г.
Поражение коронарного русла и изменения фракции выброса левого желудочка сердца у больных с первичным инфарктом миокарда “без зубца Q”
- 12** Олесин А.И., Смолин З.Ю., Коновалова О.А., Шабров А.В.
Клиническая оценка использования чреспищеводной электрокардиостимуляции для купирования впервые выявленного трепетания предсердий I типа
- 18** Мазур В.В., Калинин А.М., Замораев О.А., Мазур Е.С.
Ремоделирование сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях хронической сердечной недостаточности
- 22** Фрид С. А., Карпов А.А., Туктарова И.А., Курчатова Н.Н.
Изучение иммунного статуса и апоптоза лимфоцитов у женщин с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями
- 27** Громнацкий Н.И., Громнацкая Н.Н.
Липидный спектр крови у детей и подростков с артериальной гипертензией
- 29** Гиляревский С.Р., Андреева И.Г., Балашова Н.В., Пронина В.П., Федорова С.И.
Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией 1 степени
- 35** Петросян К. Р., Автандилов А. Г.
Структурно-функциональные изменения артерий у курящих мужчин в возрастном аспекте

ORIGINAL ARTICLES

- 4** Krylov V.V., Filatov A.A., Lebedeva A.Yu., Klykov L.L., Gordeev I.G.
Coronary artery pathology and left ventricular ejection fraction changes in patients with primary non-Q wave myocardial infarction
- 12** Olesin A.I., Smolin Z.Yu., Konovalova O.A., Shabrov A.V.
Clinical assessment of transoesophageal electrostimulation in first-diagnosed Type I atrial flutter
- 18** Masur V.V., Kalinkin A.M., Zamoraev O.A., Masur E.S.
Heart remodeling in patients with post-infarction cardiosclerosis at various stages of chronic heart failure
- 22** Frid S.A., Karpov A.A., Tuktarova I.A., Kurchatova N.N.
Immune status and lymphocyte apoptosis in women with arterial hypertension and metabolic disturbances
- 27** Gromnatsky N.I., Gromnatskaya N.N.
Lipid profile in children and adolescents with arterial hypertension
- 29** Gilyarevsky S.R., Andreeva I.G., Balashova N.V., Pronina V.P., Fedorova S.I.
Autonomous regulation of cardiovascular system in healthy people and patients with Stage I arterial hypertension
- 35** Petrosyan K.R., Avtandilov A.G.
Age-related changes of arterial structure and function in smoking men



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- | | |
|--|--|
| 41 Котляров А.А., Александрова Т.С., Грибанов А.Н., Карякина Т.Н.
Влияние метаболической терапии на результаты кардиоверсии при персистирующем мерцании предсердий | 41 Kotlyarov A.A., Aleksandrova T.S., Gribanov A.N., Karyakina T.N.
Metabolic therapy effects on cardioversion results in persistent atrial fibrillation |
| 45 Медведев И.Н., Гамolina О.В.
Влияние лизиноприла на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе | 45 Medvedev I.N. Gamolina O.V.
Lisinopril effects on platelet activity in patients with arterial hypertension and impaired glucose tolerance |
| 49 Краснова Н. М., Калашникова Т. П., Венгеровский А. И., Идрисова Е. М., Кулагина И. В., Суслова Т. Е., Груздева О. В., Кремено С. В., Желтоногова Н. М., Шишкина А. А., Карпов Р.С.
Влияние комбинаций верапамила с эналаприлом и индапамидом на плазменный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и биохимические маркеры дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом | 49 Krasnova N.M., Kalashnikova T.P., Vengerovsky A.I., Idrisova E.M., Kulagina I.V., Suslova T.E., Gruzdeva O.V., Kremeno S.V., Zheltonogova N.M., Shishkina A.A., Karpov R.S.
Effects of verapamil combinations with enalapril or indapamide on plasma, vascular and platelet hemostasis and biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome |

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

METHODIC MANUAL

- | | |
|---|---|
| 55 Татарский Б. А.
Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий (ч. II) | 55 Tatarsky B.A.
Paroxysmal atrial fibrillation (part II) |
|---|---|

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW ARTICLES

- | | |
|--|---|
| 65 Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О.
Синдром ночного апноэ и факторы риска сердечно-сосудистой патологии | 65 Volov N.A., Shaydyuk O.Yu., Taratukhin E.O.
Sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors |
| 71 Шарипов Р.А.
Артериальная гипертензия и сахарный диабет | 71 Sharipov R.A.
Arterial hypertension and diabetes mellitus |
| 76 Гуревич М.А., Архипова Л.В., Бувальцев В.И.
Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности | 76 Gurevich M.A., Arkhipova L.V., Buvaltsev V.I.
Diuretics in chronic heart failure management |

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

- | | |
|---|--|
| 82 Кардиологические журналы Европейских национальных обществ кардиологов. Предпосылки к созданию, цели и задачи Клуба Редакторов | 82 European National Society Cardiovascular Journals. Background, Rationale and Mission Statement of the "Editors Club" |
|---|--|

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНОГО РУСЛА И ИЗМЕНЕНИЯ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА “БЕЗ ЗУБЦА Q”

Крылов В.В., Филатов А.А., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л., Гордеев И.Г.

Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова, 2-е кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии, Москва

Резюме

Проведен анализ результатов коронароангиографии, выполненной 90 больным с острым “не-Q” инфарктом миокарда” в возрасте от 32 до 78 лет — 68 мужчинам и 22 женщинам. Средний возраст больных — $64,5 \pm 2,2$ лет.

При проведении эндоваскулярных процедур использовалась транслюминарная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий, баллонные катетеры и стенты В x Sonic корпорации “Johnson and Johnson”. Всем больным проводилась стандартная терапия аспирином, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, антикоагулянтами, клопидогрелем.

Проведено сопоставление характера поражения коронарного русла и изменения ФВ левого желудочка. Наиболее часто у пациентов с инфарктом миокарда “без зубца Q” встречается однососудистое поражение; частота встречаемости двух- и трехсосудистого поражения у этих пациентов приблизительно одинакова. В 8,9 % случаев не выявлено гемодинамически значимого поражения коронарного русла.

Ключевые слова: инфаркт миокарда “без зубца Q”, коронароангиография, фракция выброса левого желудочка сердца, стеноз, коронарные артерии, вентрикулография левого желудочка сердца.

В XXI веке во всем мире, включая Россию, наблюдается тенденция к увеличению числа больных молодого возраста с острым коронарным синдромом, который является одним из вариантов течения ИБС. Из всех больных, перенесших инфаркт миокарда, более 10 % составляют лица молодого возраста и, в основном, мужчины. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда “без зубца Q” составляет 54,3 на 100000 человек [5].

Несмотря на большое количество работ, посвященных инфаркту миокарда, ангиографическая картина инфаркта миокарда “без зубца Q” на ЭКГ, встречается в научных трудах крайне редко [4], поэтому актуальность данной темы не вызывает сомнения.

В настоящее время у врачей — кардиологов отсутствует единое мнение не только о роли эндоваскулярных методов лечения, но и о целесообразности раннего ангиографического обследования этой категории пациентов. Преимущество проведения коронароангиографии и проведения по показаниям эндоваскулярного лечения инфаркт — зависимой артерии в острый период ИМ без подъема сегмента ST и у больных с ранней постинфарктной стенокардией очевидно. В этих случаях выполнение КАГ рекомендуется через 6 месяцев после ИМ. Интенсивное развитие эндоваскулярных технологий и появление стентов с лекарственным покрытием существенно расширили возможности и показания к раннему эндоваскулярному лечению у больных, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ [1–4, 6].

Актуальным и недостаточно освещенным в современной научной литературе является вопрос, каким образом выполненное в госпитальном периоде эндоваскулярное лечение влияет на частоту рецидивов стенокардии, частоту повторного инфаркта миокарда, динамику фракции выброса левого желудочка сердца, на показатель выживаемости в отдаленные сроки после вмешательства у этих пациентов [4].

Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда “без зубца Q” остаются одной из наиболее сложных категорий для инвазивного лечения, что требует систематизации накопленного опыта и выработки алгоритма ведения таких больных. С одной стороны, перенесенный “не-Q инфаркт миокарда”, как правило, свидетельствует о наличии атеросклеротического коронарного поражения коронарных артерий, с другой стороны, наличие сохранного миокарда требует определения оптимальной тактики для предотвращения повторных инфарктов и улучшения отдаленного прогноза. Отсутствие зубца Q на ЭКГ после перенесенного острого коронарного синдрома свидетельствует об отсутствии трансмуральных изменений миокарда [4,6, 9,10,11]. Тем не менее, отдаленный прогноз пациентов с перенесенным инфарктом миокарда “без зубца Q” остается неудовлетворительным и связан с повышенным риском повторных коронарных осложнений [4]. У больных с достигнутой реперфузией остается морфологический субстрат поражения (стенозирующая атеросклеротическая бляшка) и жизнеспособный миокард в бассейне кровоснабжения

инфаркт-связанной артерии. Как правило, наличие гемодинамического поражения в коронарном сосуде и сохранный миокард в бассейне его кровоснабжения — причина сохранения постинфарктной стенокардии. Инфаркт миокарда “без зубца Q” не настолько обширен и не столь часто вызывает летальный исход в раннем постинфарктном периоде, по сравнению с инфарктом миокарда “с зубцом Q”, но он чаще вызывает нестабильность миокарда, что ведет к повышению частоты повторных инфарктов и рекуррентной стенокардии [4, 9].

Материал и методы

В исследование были включены 90 больных острым “Q-необразующим” инфарктом миокарда в возрасте от 32 до 78 лет — 68 мужчин, 22 женщины. Средний возраст больных составил $64,5 \pm 2,2$ лет.

Анамнез ИБС в среднем составил от 0 до 8 лет. При поступлении оценивались клинические и биохимические показатели крови (креатинфосфокиназа и ее изоферменты, тропонин Т), динамика на ЭКГ. В течение 2-х — 30 дней после госпитализации всем больным была проведена коронароангиография. При рецидиве болевого синдрома проведение коронароангиографии осуществляли в течение суток. Все пациенты получали стандартную терапию: дезагреганты, антикоагулянты, бета-блокаторы, антагонисты Са, ингибиторы АПФ, нитраты, клопидогрель.

По критериям ВОЗ, при постановке диагноза острого инфаркта миокарда использовали наличие двух из трех следующих признаков: характерная клиническая картина боли за грудиной, динамика на серии ЭКГ и повышение — с последующим снижением — кардиальных ферментов в плазме (креатинфосфокиназа и ее изоферменты, тропонин Т).

Больных разделили на группы по срокам проведения эндоваскулярных процедур и характера поражения коронарного русла.

1. Группа: 25 больных с реваскуляризацией миокарда до 2-х суток инфаркта миокарда “без зубца Q”, которым проведена пластика и/или стентирование коронарных артерий. В группу были включены 19 мужчин (76 %) и 6 женщин (24 %).

2. Группа: 38 больных с реваскуляризацией миокарда позже 2-х суток инфаркта миокарда “без зубца Q”, которым проведена пластика и/или стентирование коронарных артерий. В группу были включены 27 мужчин и 11 женщин.

3. Группа: 19 больных с тяжелым поражением коронарного русла, которым выполнена операция аортокоронарного шунтирования: 16 (84,2 %) мужчин и 3 (15,8 %) женщины.

4. Группа: 8 больных без гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (стеноз менее 50 %): 4 мужчины и 2 женщины.

Коронароангиография и левая вентрикулография. Селективная коронароангиография и левая вентрикулография выполнялась всем больным в течение госпитализации по методике Judkiens (1967) на аппарате “Bicor-TOP” фирмы Siemens. Профилактика возможных осложнений достигалась следующими обязательными мероприятиями:

- мониторинг ЭКГ, АД, оценка клинического состояния больного
- инфузия нитроглицерина 0,4 — 0,6 мг/час для профилактики спазма коронарных артерий
- премедикация проводилась введением 2 % раствора промедола за 20 — 40 минут до процедуры
- внутриапериальное введение 5 тысяч единиц гепарина с целью профилактики тромбоза
- для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий внутрикороноарно вводился нитроглицерин в дозе 0,2 мг.

Исследование проводилось в присутствии врачей — анестезиолога, реаниматолога и кардиолога.

Введение катетера осуществлялось путем чрескожной пункции бедренной артерии по модифицированной методике Сельдингера. Пункция бедренной артерии осуществлялась в асептических условиях под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина, односекционной остроконечной иглой размером 18 inch под углом 45° к длинной оси сосуда. Чаще всего проводили пункцию правой бедренной артерии. Использовались интрадьюсеры размером 6 — 7 F.

Для проведения селективной коронароангиографии использовались катетеры Джадкинса. В качестве контрастного вещества использовался 76 % урографин (Shering) или Омнипак 350 мг/мл (Nycomed).

Оценка степени восстановления коронарного кровотока по данным коронарографии, предложенная в исследовании TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)

Степень	Данные коронарографии
0	Отсутствие кровотока: контрастное вещество не проходит ниже места окклюзии
1-я	Минимальный кровоток: контрастное вещество просачивается ниже места окклюзии коронарного сосуда, но не заполняет сосудистое русло
2-я	Частичный кровоток: контрастное вещество проходит через место окклюзии и заполняет сосудистое русло, однако это происходит медленнее, чем в нормальных сосудах
3-я	Полное восстановление кровотока: контрастное вещество заполняет сосуд ниже места закупорки так же быстро, как это происходит выше места окклюзии; контрастное вещество быстро покидает сосуд

При анализе стенотического поражения коронарных артерий использовалась классификацию Петросяна Ю.С. — Зингермана Л.С. (1973г).

Таблица 1

Характеристика групп больных по возрасту и полу

Показатель	Группа 1 (n-25)		Группа 2 (n-38)		Группа 3 (n-19)		Группа 4 (n-8)	
Пол	19 мужчин	6 женщин	27 мужчин	11 женщин	16 мужчин	3 Женщины	4 мужчин	2 женщины
Возраст, лет	53,7		58,7		62,4		59,5	
Отклонение	53,7±4,6		58,7±6,3		62,4±5,4		59,5±4,7	

Таблица 2

Локализация инфаркта миокарда в группах больных

	Группа 1 (n-25)		Группа 2 (n-38)		Группа 3 (n-19)		Группа 4 (n-8)	
Локализация инфаркта миокарда	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Нижний	8	32,0 %	10	26,3 %	2	10,5 %	2	25,0 %
Передний	14	56,0 %	24	63,2 %	15	78,9 %	4	50,0 %
Нижний боковой	3	12,0 %	4	10,5 %	2	10,6 %	2	25,0 %
Всего	25	100 %	38	100 %	19	100 %	8	100 %

Анализ сократимости левого желудочка проводился автоматически при помощи системы NICOR. Оценивался конечный диастолический, конечный систолический объемы, рассчитывалась фракция выброса.

Результаты и обсуждение

В табл.1 приведены половозрастные характеристики групп больных. Средний возраст больных в первой группе составил 53,7±4,6 лет, во второй – 58,7 ± 6,3 лет, в третьей – 62,4 ± 5,4 лет, в четвертой – 59,5±4,7.

Группы были сопоставимы по возрасту (для критерия Крускала-Уоллиса $p>0,05$) и полу (для критерия $\chi^2 p>0,05$ при парном сравнении групп).

Передний инфаркт наблюдался у 57 больных (63,3 %), нижний – у 22 (24,4 %), нижний боковой – у 11 (12,2 %). Полученные данные согласуются с данными литературы о локализации “не Q” – инфаркта миокарда [4,8,11,14]. Статистически значимые различия групп по локализации поражения отсутствовали

(для критерия $\chi^2 p>0,05$ при парном сравнении групп).

Табл.2 иллюстрирует локализацию инфаркта миокарда в различных группах лечения: в первой группе больных преобладал передний инфаркт. Он был отмечен у 56 % больных. Нижний инфаркт выявлен у 32 %, нижний боковой – у 12 % больных. Сопоставимые данные получены для второй, третьей и четвертой групп. Во всех группах больных преобладал передний инфаркт миокарда

Табл. 3 свидетельствует о том, что по частоте поражения различных коронарных артерий у обследованных больных сохраняются те же закономерности, что и в целом по ИБС: в преобладающем большинстве случаев сосудистая катастрофа происходила в передней межжелудочковой (54,9 %) и правой коронарной (19,9 %) артериях; в огибающей артерии – в 8,5 % случаев, в общем стволе левой коронарной артерии – также в 8,5 % случаев. Поражение ветвей второго порядка мы наблюдали

Таблица 3

Инфаркт-зависимые артерии в группах больных

	Группа 1 (n-25)		Группа 2 (n-38)		Группа 3 (n-19)		Сумма	
Инфаркт-зависимые артерии	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Общий ствол левой коронарной артерии		0,0 %	1	2,6 %	6	31,6 %	7	8,5 %
Передняя межжелудочковая артерия	13	52,0 %	23	60,5 %	9	47,4 %	45	54,9 %
Диагональная ветвь (ПМЖА)			3	7,9 %			3	3,7 %
Огибающая артерия	2	8,0 %	3	7,9 %	2	10,5 %	7	8,5 %
Ветвь тупого края	2	8,0 %	2	5,3 %		0,0 %	4	4,9 %
Правая коронарная артерия	8	32,0 %	6	15,8 %	2	10,5 %	16	19,5 %
Всего	17	100 %	37	100 %	19	100 %	82	100 %

Таблица 4

Локализация поражения в инфаркт- зависимой артерии

Локализация в артерии	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=38)		Сумма	
	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Проксимальное	11	44,0 %	17	44,7 %	28	44,4 %
Среднее	13	52,0 %	20	52,6 %	33	52,4 %
Дистальное	1	4,0 %	1	2,6 %	2	3,2 %

относительно редко: ветвь тупого края — 4,9 % случаев, диагональная ветвь — 3,7 % случаев.

В четвертой группе больных после проведения коронароангиографии не выявлено гемодинамически значимого поражения инфаркт — зависимой артерии. В этой группе инфаркт-зависимые артерии распределились следующим образом: передняя межжелудочковая артерия — 50,0 % случаев, огибающая артерия — 12,5 % случаев, правая коронарная артерия — 37,5 % случаев. Следует отметить, что в 91,4 % случаев поражены магистральные артерии и только в 8,6 % случаев локализация поражения — ветви второго порядка.

Преобладающее поражение инфаркт-зависимых артерий у больных 1-й группы — в проксимальной и средней частях с высокой степенью стеноза (≥ 90 %).

Среднее количество пораженных артерий у больных 1-й группы составило $1,12 \pm 0,25$. Сочетанное поражение коронарных артерий отмечалось у 3-х (12 %) пациентов: в 2-х случаях это было сочетание передней межжелудочковой и правой коронарной артерии, в одном случае — правой коронарной и огибающей артерий.

В первые сутки инфаркта миокарда “без зубца Q” было проведено 9 (36,0 %) эндоваскулярных процедур, во вторые сутки — 16 (64,0 %).

Наиболее часто в первой группе пациентов (48 %) встречалось изолированное поражение передней межжелудочковой артерии. Особо следует отметить, что при оценке кровотока по TIMI, у 8 (32 %) больных определяется снижение кровотока, наличие спазма инфаркт — зависимой артерии, который купируется после введения внутрикороноарно 0,1 % спиртового раствора нитроглицерина — 11 (44 %) больных.

Характер поражения инфаркт — зависимой артерии у пациентов в 2-й группы отличался практически равным поражением как проксимального отдела артерии, так и среднего ее отдела (44,7 % и 52,4 % соответственно). Частота встречаемости стенозов — более 75 % и более 90 % — была примерно одинаковой.

Среднее количество пораженных артерий составило $1,57 \pm 0,27$. Во второй группе пациентов боль-

Таблица 5
Инфаркт-зависимые артерии и сочетанные поражения в 3-й группе больных

Инфаркт-зависимые артерии и сочетанные поражения в 3-й группе больных.	Число случаев	%
Ствол ЛКА	6	31,6 %
ПМЖВ	9	47,4 %
ПМЖВ+ПКА+ОВ	11	57,9 %
ПКА+ОВ	4	21,1 %
ОВ	2	10,5 %
ПКА	2	10,5 %

шее разнообразие видов сочетанного поражения инфаркт — зависимых артерий по сравнению с больными первой группы. Во второй группе сочетанное поражение артерий отмечалось у 21 больного (55,3 % против 12 % в первой группе). В 4-х случаях, это было сочетание передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии. В 5-ти случаях — передней межжелудочковой артерии и огибающей артерии. В 2-х случаях — передней межжелудочковой артерии, огибающей артерии и правой коронарной артерии. В 3-х случаях — передней межжелудочковой артерии и диагональной ветви ПМЖВ. В одном случае сочетание поражения ствола левой коронарной артерии, передней межжелудочковой ветви и огибающей артерии. В 2-х случаях — сочетание поражения огибающей артерии и ветви тупого края. В 4-х случаях — сочетание поражения правой коронарной артерии и огибающей артерии. Во второй группе больных чаще встречается сочетанное поражение коронарных артерий (для критерия χ^2 $p=0,012$, $p<0,05$).

Аналогично первой группе, во второй группе больных наиболее часто (31,5, % против 48 %) встречалось изолированное поражение передней межжелудочковой артерии. При оценке кровотока по TIMI во второй группе оно определяется у меньшего числа пациентов (18,4 % против 36 % в первой группе) (для критерия χ^2 $p=0,033$, $p<0,05$). Спазм инфаркт — зависимой артерии, который купируется после введения внутрикороноарно 0,1 % спиртового раствора нитроглицерина — имел место у 3-х (7,9 %) больных против 11 (44 %) пациентов в пер-

Таблица 6

Состояние инфаркт-зависимой артерии

Окклюзия		Субтотальный стеноз		Стеноз 2-й степени	
4	6,3 %	30	47,6 %	29	46,0 %

Нарушение кинетики левого желудочка сердца в группах больных

	Группа 1 (n=25)		Группа 2 (n=38)		Группа 3 (n=19)		Группа 4 (n=8)		Всего	
Тип нарушения кинетики	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Гипокинезия	11	44,0 %	14	36,8 %	11	57,9 %	5	62,5 %	41	45,6 %
Акинезия	4	16,0 %	5	13,2 %	5	26,3 %	0	0 %	14	15,6 %
Дискинезия	5	20,0 %	7	18,4 %	2	10,5 %	0	0 %	14	15,6 %
Отсутствие нарушения кинетики	5	20,0 %	12	31,6 %	1	5,3 %	3	37,3 %	21	23,3 %

вой группе (для критерия $\chi^2 p=0,026, p<0,05$). Таким образом, спазм инфаркт – зависимой артерии был более характерен для пациентов первой группы, нежели для второй.

Поражение коронарных артерий в группе 3 представлено в табл. 5.

Среднее количество пораженных артерий в группе 3 составило $3,13 \pm 1,86$ и колебалось от поражения одного сосуда до поражения всех коронарных артерий с вовлечением маргинальных ветвей и поражений сосудов во всех анатомических отделах.

Учитывая поражение коронарного русла, всем больным 3-й группы выполнено аортокоронарное шунтирование: 6-ти (31,5 %) больным операция аортокоронарного шунтирования выполнена в первые двое суток после перенесенного инфаркта миокарда “без зубца Q”. У всех 6-ти больных выявлен критический стеноз ствола левой коронарной артерии; 13-ти (68,4 %) пациентам операция аортокоронарного шунтирования выполнена в плановом порядке.

Состояние инфаркт – зависимой артерии изучили у 63 (76,8 %) больных. В исследование включено 90 больных, у 19-ти больных выявлено терминальное, множественное поражение коронарного русла; и сравнения третьей группы с другими группами больных не проводили. В 4-й группе больных не выявлено гемодинамически значимого поражения коронарного русла и также сравнения с другими группами не проводили.

Как видно из табл.6, окклюзию инфаркт – зависимой артерии наблюдали в 6,3 % случаев. Была выявлена окклюзия передней межжелудочковой артерии, огибающей артерии, ветви тупого края, правой коронарной артерии. Субтотальный стеноз и стеноз 2-й степени наблюдали примерно в равных количествах инфаркт-зависимых артерий (47,6 % и 46,0 % соответственно).

У 3-х из 4-х больных с окклюзией инфаркт – зависимой артерии, выявлено множественное поражение коронарных артерий.

Окклюзию других инфаркт–связанных артерий мы не наблюдали. Следует отметить, что кроме окклюзий инфаркт – связанных артерий, у 4 (4,1 %) пациентов были выявлены окклюзии коронарных артерий, не имеющих отношения к зоне инфаркта.

Состояние коллатерального кровотока

Из 82-х обследованных больных, у которых выявлены гемодинамически значимые поражения коронарных артерий у 17 (20,7 %) в ходе ангиографического исследования были выявлены коллатерали, через которые происходило ретроградное заполнение дистальных отделов окклюзированной или субтотально стенозированной коронарной артерии.

Из 17-ти больных с ангиографически значимыми коллатералиями у 12 больных «перетоки» соединяли бассейны разноименных коронарных артерий; у 5-ти пациентов соединяли бассейн одноименной коронарной артерии; в 12 случаях коллатеральный кровоток был направлен в сторону субтотально стенозированных, но не окклюзированных коронарных артерий.

Среди больных с окклюзией инфаркт–зависимой артерии «перетоки» встречаются реже, чем у больных с сохраненным просветом данной артерии – соответственно 3 (17,6 %) и 14 (82,4 %), для критерия $\chi^2 p=0,044, p<0,05$.

В первой группе у одного больного выявили наличие коллатерального кровотока к окклюзированной правой коронарной артерии. Во второй группе больных у 11-ти выявили наличие коллатерального кровотока в сроки проведения коронароангиографии (8–30 дней). В 3-й группе коллатеральный кровоток был выявлен у 5-ти больных, во всех случаях к критически измененным коронарным артериям. У больных 4-й группы коллатеральный кровоток не выявлен.

Таким образом, у больных первой группы наличие коллатерального кровотока регистрировалось реже, чем во второй (для критерия $\chi^2 p=0,026$,

Таблица 7

Показатели фракции выброса левого желудочка сердца в группах больных

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n-25	n-38	n-19	n-8
Фракция выброса левого желудочка сердца	59,62±3,23 %	58,84±3,64 %	56,49±3,44 %	58,24±3,18 %

Таблица 8

Показатели фракции выброса левого желудочка сердца и число пораженных артерий

Показатель	Однососудистое поражение	Двухсосудистое поражение	Трехсосудистое поражение
Средний возраст больных	55,78	58,23	62,36
Фракция выброса левого желудочка сердца	58,44 %	57,18 %	56,34 %

$p<0,05$) и третьей (для критерия χ^2 $p=0,006$, $p<0,01$) группах, что обусловлено ранним проведением эндоваскулярного вмешательства. В связи с предполагаемым важным значением коллатерального кровотока в патогенезе инфаркта миокарда «без зубца Q», нами проведена сравнительная оценка больных по срокам выполнения коронароангиографии, длительности ИБС и возрасту. По данным анамнеза, возраста достоверных различий не было получено.

Как правило, ретроградное заполнение пораженных инфаркт — зависимых артерий происходило из артериальных систем, также пораженных стенозирующим атеросклерозом, что может объяснить функциональную неполноценность коллатералей. Коллатерали из интактных коронарных артерий выявлены только в 4 (28,6 %) случаях. В двух случаях это были «перетоки» к окклюзированным коронарным артериям и также два случая образования перетоков к субтотально стенозированным инфаркт — зависимым артериям.

Функциональное состояние миокарда левого желудочка при ИМ «без зубца Q» (по данным контрастной вентрикулографии).

Левая вентрикулография была проведена 90 больным. Оценивали кинетику стенок левого желудочка в 5 сегментах, соответствующих зонам перфузии основных коронарных артерий и показатели внутрисердечной гемодинамики — общую

фракцию выброса левого желудочка, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР).

У большинства больных были выявлены те или иные нарушения сократимости — от гипокинезии до дискинезии миокарда.

Как видно из табл. 6, наиболее характерное нарушение локальной сократимости — гипокинезия, которая достоверно чаще отмечалась у 45,6 % больных (для критерия χ^2 $p=0,038$, $p<0,05$). Акинезия и дискинезия встречались в 15,6 % и 15,6 % случаев. В группе 3 у большей части пациентов (62,5 %) определялась гипокинезия. Нарушение локальной сократимости имеет прямую связь с количеством пораженных коронарных артерий. У 23,3 % больных отсутствовали нарушения кинетики.

Из 90 больных наиболее часто (37—61,4 %) встречались нарушения кинетики в области верхушки (III сегмент), передне-перегородочной области (29 %), задне-диафрагмальной (28,2 %), задне-базальной (22,4 %) и передней (22,6 %) стенок левого желудочка. Зоны нарушения кинетики коррелировали с количеством, степенью стеноза и видом инфаркт — зависимых артерий (для критерия Спирмена $r=0,34$, $r=0,27$, $r=0,44$, $p<0,05$).

В работе мы рассмотрели также состояние насосной функции левого желудочка на основании значений фракции выброса (по данным левой вен-

Таблица 9

Фракции выброса левого желудочка сердца в зависимости от степени обструкции инфаркт — зависимой артерии

Показатель	Стеноз 2-й степени	Субокклюзия	Окклюзия	Без поражения
Фракция выброса левого желудочка сердца	55,83 %	54,84 %	52,80 %	58,24 %

Таблица 10

Изменения фракции выброса левого желудочка сердца в зависимости от наличия коллатералей

Показатель	С коллатеральями	Без коллатералей
Фракция выброса левого желудочка сердца	57,30 %	52,10 %

кулографии). Полученные при обследовании 90 больных данные представлены в табл.7.

В среднем ФВ ЛЖ составила $58,29 \pm 3,84$ % и колебалась от 34 % до 72 %. В первой группе ФВ ЛЖ ниже 50 % была у 5 (20 %) пациентов, во второй группе — у 3 (7,9 %), в третьей группе — у 5 (26,3 %), в четвертой группе — у 1-го (12,5 %) пациента. Статистических различий между группами по указанному признаку не наблюдалось (для критерия Крускала-Уоллиса $p=0,544$, $p>0,05$).

Согласно данным таблицы 8, фракция выброса левого желудочка сердца не зависит от количества пораженных артерий (для критерия Спирмена $r=0,00014$, $p>0,05$).

Мы также рассмотрели влияние на изменение ФВ ЛЖ степени обструкции инфаркт — зависимой артерии (табл.9). Статистически подтвердить наличие коррелятивной связи не удалось (для критерия Спирмена $r=0,024$, $p>0,05$). Оказалось, что у больных со стенозом II степени и субтотальным стенозом, показатели ФВ ЛЖ статистически не различаются (для критерия Крускала-Уоллиса $p=0,446$, $p>0,05$).

В то же время, наличие развитого коллатерального кровотока благотворно влияет на сократительную функцию миокарда, о чем свидетельствуют более высокие в данном случае значения ФВ ЛЖ, что отражается в более высоком значении последнего у больных второй группы, в которой коллатеральный кровоток более развит (табл.10).

Выводы

1. Частота встречаемости поражения инфаркт-зависимой коронарной артерии у больных инфарктом миокарда “без зубца Q” с субтотальным стенозом и стенозом 2-й степени примерно одинаковая (соответственно 47,6 % и 46,6 %). Чаще (52,4 % слу-

чаев) имеет место локализация атеросклеротического поражения в среднем отделе инфаркт-зависимой артерии. Локализация в проксимальном отделе инфаркт-зависимой артерии составила 44,4 % случаев. Локализация атеросклеротического поражения в дистальном отделе инфаркт-зависимой артерии встречается редко — в 3,2 % случаев.

2. Наиболее часто у пациентов с инфарктом миокарда “без зубца Q” встречается однососудистое поражение (43,3 %), частота встречаемости двух- трехсосудистого поражения у этих пациентов приблизительно одинакова (23,3 % и 24,4 % соответственно). В 8,9 % случаев не выявлено гемодинамически значимого поражения коронарного русла.

3. В первые — вторые сутки ИМ коллатеральное кровообращение не развито; при оценке кровотока (TIMI) по инфаркт-зависимым артериям снижение кровотока в первые сутки преобладает и определяется у 36 % больных, тогда как после вторых суток инфаркта миокарда “без зубца Q” это снижение имеет место у 18,4 % больных.

4. Сократительная способность миокарда левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда “без зубца Q” снижается незначительно и в среднем составляет 54,20 %.

5. Распространенным типом нарушения кинетики миокарда при инфаркте миокарда “без зубца Q” является гипокинезия (45,6 % случаев), акинезия и дискинезия встречаются значительно реже (15,6 % и 15,6 % соответственно). Наличие развитого коллатерального кровотока сопровождается увеличением сократительной способности левого желудочка сердца, о чем свидетельствуют более высокие в данном случае значения фракции выброса левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка при инфаркте миокарда “без зубца Q” не зависит от количества пораженных артерий.

Литература

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Коломбо А., Бузиашвили Ю.И. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца 2002г. стр. 226 — 262.
2. Грацианский Н.А. «Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: пришло ли время изменить рекомендации? Consilium Medicum. Экстравыпуск. XIV Национальный конгресс «Человек и лекарство» 2007г. стр. 3—6.
3. Грацианский Н.А. «Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения» // Кардиология. 1996г № 11 стр. 4—15.
4. Иоселиани Д.Г., Танхилевич Б.М. Клинико-ангиографическое обоснование целесообразности прямой реваскуляризации миокарда нетрансмуральном инфаркте миокарда. Автореферат. 1992г.
5. Люсов В.А. Инфаркт миокарда (по материалам актовой речи на заседании Ученого совета Российского государственного медицинского университета, посвященного 100-летию юбилею П.Е.Лукомского) //Кардиология. — 1999. — № 9. — С.8 — 12.
6. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Люсов В.А. Болезни сердца 2006г. стр. 439—518.
7. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъемов сегментов ST //Consilium medicum. — 2001. — № 10 — С.472 — 479.
8. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. 2003г. стр. 487—502.
9. Langer A., Goodman G., Topol J. et al. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study: prognosis in patients with non — Q wave myocardial infarction//J Am Coll Cardiol. — 1996. — № 27. — P.1327 — 1332.
10. Liebson P.R., Klein L.W. The non — Q wave myocardial infarction revisited: 10 years later//Prog. Cardiovasc. Dis. — 1997. — Vol.39, № 5. — P.399 — 444.
11. Torp-Pedersen G., Pedersen O.D., Camm A.J. Importance of congestive heart failure and interaction of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patient with acute myocardial infarction.//Am. J Cardiol. — 1996. — № 78. — P.1124—1128.

Abstract

Coronary angiography was performed in 90 patients with acute non-Q wave myocardial infarction (non-Q MI) — 68 men and 22 women aged 32–78 years (mean age $64,5 \pm 2,2$ years).

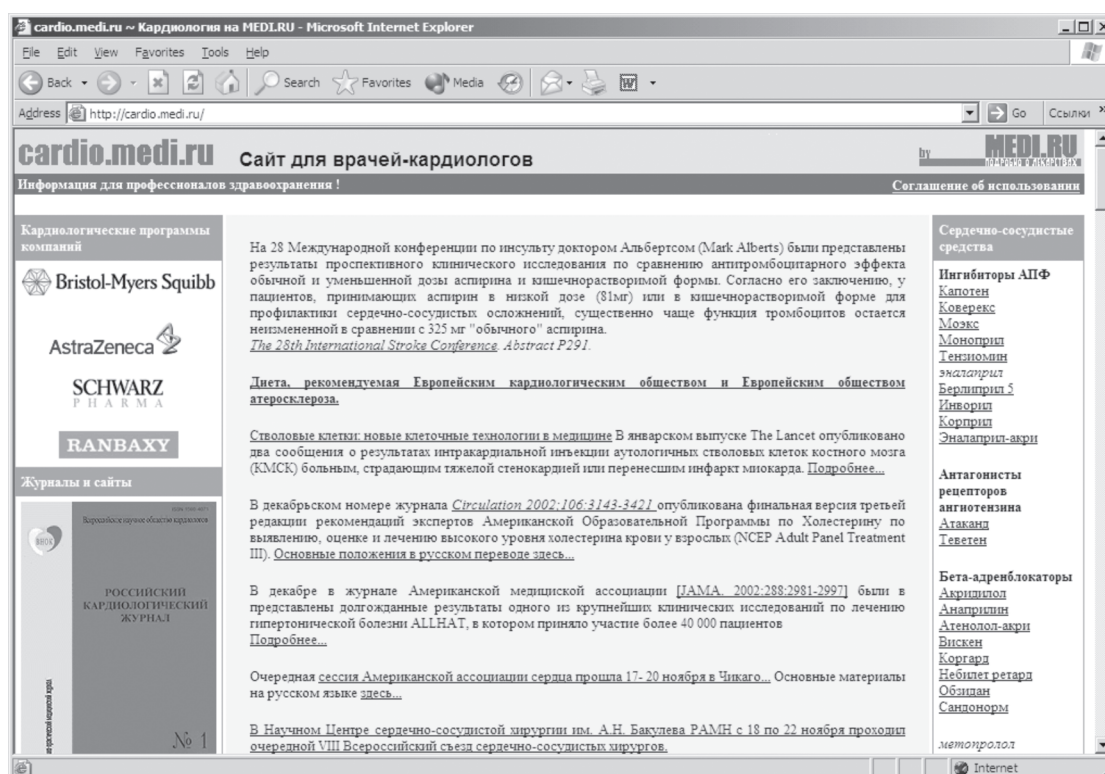
Endovascular intervention included transluminal angioplasty and/or coronary artery stenting, with balloon catheters and Bx Sonic stents (Johnson and Johnson Corp.). All patients received standard therapy of aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors, anticoagulants, and clopidogrel.

For patients with non-Q MI, one-vessel coronary artery pathology was most typical; two- and three-vessel pathology prevalence was similar. In 8,9 % of the cases, no hemodynamically significant coronary artery pathology was observed.

Keywords: Non-Q myocardial infarction, coronary angiography, left ventricular ejection fraction, stenosis, coronary arteries, left ventricular ventriculography.

Поступила 20/06-2008

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



КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ I ТИПА

Олесин А.И., Смолин З.Ю., Коновалова О.А., Шабров А.В.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета с курсом клинической фармакологии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики

Резюме

С 1996 по 2007 гг. наблюдалось 1283 больных ишемической болезнью сердца с впервые выявленными приступами трепетания предсердий (ТП). Всем больным купирование ТП проводили с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭКС). Синусовый ритм при применении ЧПЭКС был восстановлен у 83,48 % больных, причем у 67,33 % при проведении стимуляции без антиаритмической терапии (ААТ), а у остальных — после проведения до ЧПЭКС предварительной ААТ, причем наилучший положительный эффект наблюдался при применении до стимуляции амиодарона или его комбинации с хинидином-дурулес. Только у 2,88 % больных после ЧПЭКС сохранялось ТП или ФП.

Ключевые слова: трепетание предсердий, чреспищеводная электрокардиостимуляция, антиаритмическая терапия.

В международных и Российских рекомендациях 2001 и 2005 гг. по лечению трепетания предсердий (ТП) I типа отмечается, что для его купирования показано использование предсердной стимуляции — внутрисердечной или чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭКС), или электроимпульсной терапии, в том числе у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [6,11]. Однако оценки эффективности использования ЧПЭКС для купирования впервые выявленных приступов ТП I типа у больных ИБС как при монотерапии, так и при применении в комбинации с антиаритмической терапией (ААТ) в зависимости от длительности аритмии до начала лечения, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Цель исследования — проведение упомянутой оценки.

Материал и методы

С 1996 по 2007 гг. наблюдалось 1283 больных ИБС с впервые выявленными, электрокардиографически документированными, приступами ТП I типа в возрасте от 43 до 75 лет (в среднем — $55,4 \pm 3,1$ года). У 963 (75,06 %) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 1195 (93,14 %) — ИБС: стенокардия II-III функционального класса; у 459 (35,78 %) — инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Диагноз гипертонической болезни и ИБС основывался на критериях ВОЗ. Хроническую сердечную недостаточность I-II функционального класса по классификации NYHA диагностировали у 1155 (90,02 %) больных.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, для исключения наличия внутрисердечных тромбов проводили трансторакальную эхокардиогра-

фию с помощью эхокардиографа SIM-5000, а при необходимости — чреспищеводную эхокардиографию по общепринятым методикам [9].

Всем больным, в том числе, перенесших ИМ проводилась базисная антиангинальная терапия, включающая нитраты пролонгированного действия, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Купирование ТП проводили с помощью ЧПЭКС кардиостимуляторами ЭКСР-Д, ЭКСН-04 и УЭКС “Восток” по ранее описанной методике [5]. Стимуляцию начинали с частотой, которая на 10 имп/мин превышала частоту волн f-f ТП, в течение 10–30 {залповая сверхчастая стимуляция (ЗСС) в режиме overdrive pacing} [1,2,11]. Если после прекращения ЧПЭКС ТП сохранялось, то стимуляцию повторяли, причем каждый раз частоту импульсов увеличивали на 10 имп/мин вплоть до восстановления синусового ритма или возникновения фибрилляции предсердий (ФП), или до достижения частоты ЧПЭКС 1200 имп/мин [1,5,12]. В тех случаях, когда ТП сохранялось при применении ЗСС, использовалась медленно нарастающая сверхчастая ЧПЭКС (МНСС) по ранее описанной методике [5], причем исходная частота стимуляции также на 10 имп/мин превышала частоту волн f-f ТП. При длительности ТП до 48 ч в качестве антикоагулянтной терапии использовали гепарин, а более 48 ч — непрямые антикоагулянты (варфарин, фенилин или синкумар) до достижения МНО в пределах 2,0–3,0. Всем больным проводилась урежающая терапия бета-адреноблокаторами (пропранолол, метопролол, атенолол) или антагонистами кальция (верапамил или дилтиазем) в сочетании (по показаниям) с дигоксином.

Таблица 1

Эффективность использования ЧПЭКС для купирования ТП

Эффективность ЧПЭКС	I		II		Всего n=1283	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Терапия						
Урежающая терапия, n=1283	462	36,02	254	19,79	716	55,81
Новокаинамид, n=124	26	20,97	10	8,06	36	29,03
Пропафенон, n=179	52	29,05	34	18,99	86	48,04
Хинидин-дурулес, n = 66	23	34,85	16	24,24	39	59,09
Соталол, n = 86	18	20,93	14	16,27	32	37,21
Амиодарон, n = 166	69	41,57	74	44,58*	143	86,14*
Амиодарон+хинидин-дурулес, n = 14	5	35,71	8	57,14*	13	92,86*
Амиодарон+пропафенон, n = 10	1	10,00	1	10,00	2	20,00
Амиодарон +соталол, n = 10	3	30,00	1	10,00	4	40,00
Всего, n=1283	659	51,36	412	32,11	1071	83,48

Примечание: I – купирование ТП сразу после окончания ЧПЭКС; II – синусовый ритм восстанавливался через период ФП, не превышающей 24 ч; * – достоверность различия показателей в сравнении с ЧПЭКС, проводимой на фоне урежающей терапии (при $p < 0,05$).

На первом этапе всем больным проводилась ЧПЭКС на фоне использования урежающей терапии. Следует отметить, что при длительности ТП менее 48 ч ЧПЭКС проводилась без использования урежающей терапии. При сохранении ТП после первой стимуляции перед повторным проведением ЧПЭКС применяли антиаритмические препараты: при длительности аритмии менее 48 ч внутривенно вводился новокаинамид в дозе 1,0–2,0 г или пропафенон, вводимый внутривенно в дозе 140 мг или используемый перорально в дозе 600–900 мг, а более 48 ч (после отмены урежающей терапии) – пропафенон или хинидин-дурулес в сочетании с верапамилом, или соталол, или амиодарон, а при сохранении ТП после стимуляции комбинировался амиодарон с хинидином-дурулес или пропафеноном, или соталолом, причем дозы используемых препаратов были аналогичны рекомендованным для фармакологической кардиоверсии ФП [10]. При сохранении ТП после ЧПЭКС, при предварительном применении препаратов I класса, перед повторной стимуляцией использовался амиодарон. Для исключения аритмогенного действия ААТ, особенно при применении препаратов Ic подкласса, всем больным до и сразу после ЧПЭКС проводилось суточное мониторирование ЭКГ с помощью аппарата “Кардиотехника-4000” (АОЗТ “Инкарт” НИИ кардиологии МЗ РФ, Санкт-Петербург) [1,2,3,4,6]. Эффективность ЧПЭКС оценивали как положительную, если купирование ТП наблюдалось сразу после окончания стимуляции или восстанавливался синусовый ритм через период ФП после ЧПЭКС, но не превышающий 24 ч (без применения ААТ после стимуляции) [1,2,3,11]. Отсутствием эффекта ЧПЭКС считали, когда после стимуляции наблюдалась устойчивая ФП (продолжительностью более 24 ч) или сохранялось ТП.

Статистическая обработка полученных результа-

тов проводилась на ПЭВМ с использованием критерия “t” Стьюдента, χ^2 и стандартных пакетов программ “Statistica”, версия 11.0.

Результаты и обсуждение

У 462(36,01 %) больных продолжительность ТП до начала лечения составляла 3–48 ч (в среднем – $22,5 \pm 2,7$ ч), а у остальных – от 3 суток до 6 месяцев (в среднем – $3,2 \pm 0,3$ месяца).

Эффективность использования ЧПЭКС для купирования ТП представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, синусовый ритм при применении ЧПЭКС был восстановлен у 1071(83,48 %) из всех обследованных больных. У 716(55,81 %) из 1283 больных после проведения ЧПЭКС (на фоне урежающей терапии) наблюдалось восстановление синусового ритма как сразу после стимуляции, так и через период ФП, в то время как у остальных после стимуляции ТП было переведено в ФП, причем у 175(13,64 %) из них был восстановлен синусовый ритм при проведении фармакологической кардиоверсии (препаратами I и /или III классов), а у 499(38,89 %) больных наблюдалась трансформация ФП в ТП. Следует отметить, эффективность ЧПЭКС у больных с восстановлением синусового ритма сразу после стимуляции при длительности ТП до начала лечения до 48 ч и более 48 ч составила 233(50,43 %) и 229(49,57 %) соответственно ($p > 0,05$). При использовании антиаритмических препаратов перед ЧПЭКС синусовый ритм сразу после проведения стимуляции восстановился у 191(29,25 %) больных, у остальных – через период ФП. Наилучший положительный эффект ЧПЭКС после проведения предварительной ААТ перед стимуляцией наблюдался при применении амиодарона или его комбинации с хинидином-дурулес. У 1027(80,05 %) больных для купирования ТП была использована ЗСС, а у остальных – МНСС, причем при применении последней

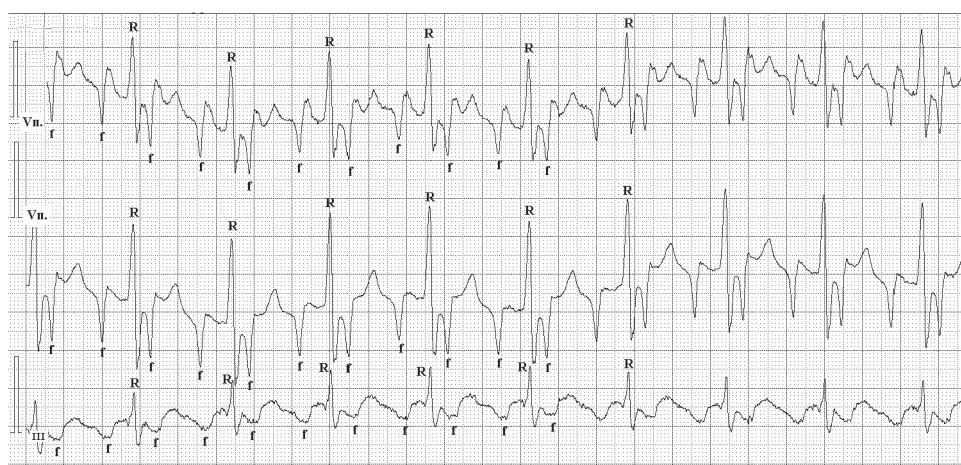


Рис. 1. ЭКГ больного А., 55 лет. ТП с проведением 2:1. Скорость регистрации ЭКГ 50 мм/с.

Vn. – чрепшцеводные отведения ЭКГ, III – третье стандартное отведение ЭКГ; f-f – волны ТП. Частота желудочковых сокращений 130 ударов в минуту, частота волн f-f – 260 в минуту; R – зубец R комплекса QRS.

у всех больных МНСС ТП перешло в ФП. Частота ЗСС у больных с восстановлением синусового ритма сразу после ЧПЭКС составила 326 ± 23 имп/мин, а при восстановлении синусового ритма через период ФП – 369 ± 21 имп/мин ($p > 0,05$), в то время как при сохранении ФП более 24 ч после ЧПЭКС – 578 ± 29 имп/мин соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между частотой волн f-f и восстановлением синусового ритма сразу после ЧПЭКС ($r = -0,93$), причем наибольшее замедление частоты волн f-f наблюдалось после предварительного использования таких антиаритмических препаратов, как амиодарон или его комбинация с хинидином-дурулес. Частота волн f-f и частота стимуляции у больных с восстановлением синусового ритма сразу после ЧПЭКС на фоне урежающей терапии составила 271 ± 21 в минуту и 316 ± 23 имп/мин соответственно (в среднем на 16,61 % больше в сравнении с частотой волн f-f), а на фоне использования ААТ – 266 ± 11 в минуту и 394 ± 29 имп/мин соответственно (в среднем на 48,12 % больше в сравнении с частотой волн f-f). Продолжительность ФП, развившейся после ЧПЭКС, до восстановления синусового ритма была достоверно меньше у больных с ААТ, проводимой до ЧПЭКС, в сравнении с урежающей терапией бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция в сочетании (по показаниям) с дигоксидом и составила в среднем $4,73 \pm 0,14$ ч и $18,12 \pm 0,08$ ч соответственно ($p < 0,001$). Минимальная эффективная частота ЗСС в режиме overdrive pacing у больных с восстановлением синусового ритма сразу после ЧПЭКС отмечалась при появлении или усугублении неравномерного атриовентрикулярного проведения, причем частота стимуляции в среднем на 15,32 % была больше частоты волн f-f ТП. Для иллюстрации на рисунках 1, 2 и 3 представлены ЭКГ больного А., 55 лет: с впервые выяв-

ленным ТП при регистрации чрепшцеводных отведений (рис. 1); стимуляции в режиме overdrive pacing с появлением неравномерного атриовентрикулярного проведения (рис. 2); с восстановлением синусового ритма сразу после ЧПЭКС (рис. 3).

В настоящее время известно, что в основе ТП лежит “масго re-entry”, которое развивается в области кавотрикуспидальной перешейки (истмуса), расположенного между нижней полой веной и кольцом трикуспидального клапана, при котором циркуляция волны “re-entry” отмечается вокруг нижней полой вены [1-4,6-8,11]. Электростимуляцией обычно купируется ТП I типа, а при ТП II типа этот метод неэффективен [1-4,6,11]. Большинство авторов расценивают эффект стимуляции как положительный, если купирование ТП наблюдалось сразу после ее прекращения или восстанавливался синусовый ритм через период ФП, но не превышающей 24 ч (без применения ААТ после стимуляции) [1-4,11].

Соотношение частоты выявления ФП и ТП составляет, по данным разных авторов, 10:1 [1-4,6]. Однако, несмотря на успешное лечение различными кардиохирургическими методами этих аритмий [1-4,6,7], всем больным ИБС с впервые выявленными приступами ТП пока их невозможно применить. Поэтому у всех больных ИБС при выявлении первого приступа ТП I типа для предупреждения развития аритмогенной кардиомиопатии необходимо попытаться купировать эту аритмию или перевести ее в ФП с меньшей частотой желудочковых сокращений, в частности, используя для этого различные виды кардиостимуляции [1-5,7,11,12]. Основным аргументом для раннего купирования первого приступа ТП, может служить тот факт, что эта аритмия при рецидивировании может поддерживаться не только из-за прогрессирующей дилатации предсердий и желудочков, но и вследствие увеличения неравно-

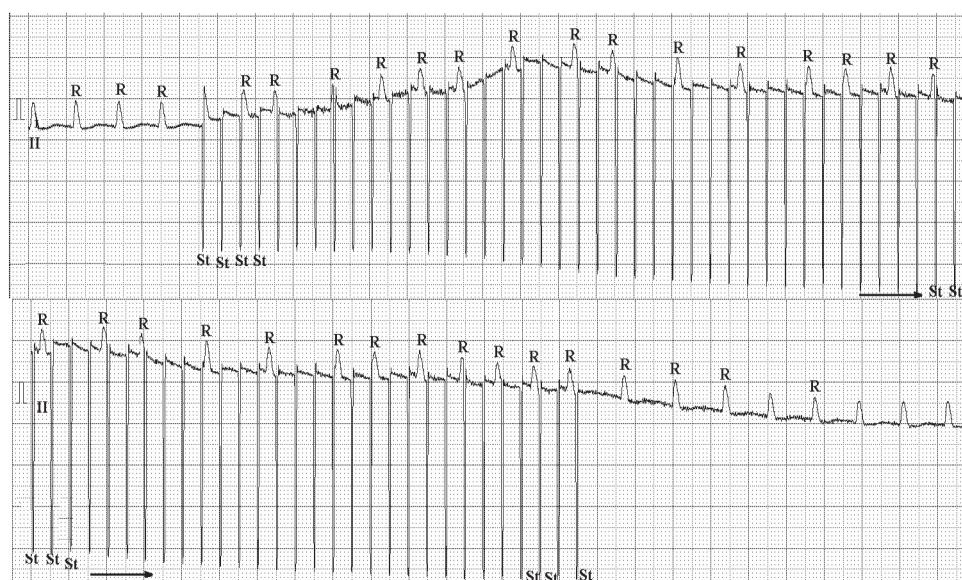


Рис. 2. ЭКГ больного А., 55 лет. ТП с проведением 2:1. Скорость регистрации ЭКГ 25 мм/с. II – второе стандартное отведение ЭКГ. Частота желудочковых сокращений 130 ударов в минуту; R – зубец R комплекса QRS. После проведения сверхчастой стимуляции с использованием ЧПЭКС (St) в режиме overdrive pacing с частотой 293 имп/мин, что на 12,7 % больше частоты волн f-f ТП, отмечается появление неравномерного проведения возбуждения, а при прекращении стимуляции вновь регистрируется исходная электрокардиограмма – ТП с проведением 2:1. Стрелкой указано продолжение регистрации ЭКГ.

мерной рефрактерности сердечной мышцы предсердий [1,2,4,6,8].

На эффективность ЧПЭКС, при ее использовании для купирования ТП I типа у больных ИБС, влияют, с одной стороны, расстояние между электродами и их площадь, длительность импульса и сила тока стимуляции и, с другой стороны, электрофизиологические свойства миокарда предсердий, длительность аритмии до начала лечения [1,2,5]. Вероятно, этим объясняется высокая вариабельность эффективности использования этого метода у больных ИБС с ТП I типа: синусовый ритм восстанавливается в 20–95 % случаев, ТП переводится в ФП с меньшей частотой желудочковых сокращений в 10–70 % случаев и не удается купировать эту аритмию в 7–20 % случаев [1-4, 6, 11]. Кроме того, при проведении ЧПЭКС у больных с ТП I типа достаточно трудно судить по данным ЭКГ эффективна стимуляция или нет. По нашим данным, косвенным показателем эффективности ЧПЭКС при проведении ЗСС в режиме overdrive pacing при ТП является появление или усугубление неравномерного атриовентрикулярного проведения, причем частота стимуляции в среднем на 15,32 % была больше частоты волн f-f ТП. Следует отметить, что появление или усугубление неравномерного атриовентрикулярного проведения у больных ТП при проведении ЧПЭКС может быть связано как с увеличением поступления импульсов через атриовентрикулярный узел из правого предсердия в результате ТП, так и с возбуждением левого предсердия при ЧПЭКС или с появлением конкурентного

проведения импульсов за счет активации левого предсердия при стимуляции.

Результаты настоящего исследования показали, что синусовый ритм при применении ЧПЭКС был восстановлен у 83,48 % больных. У 80,05 % больных для купирования ТП была использована ЗСС, а у остальных – при ее неэффективности – МНСС, причем у всех больных при применении МНСС ТП перешло в ФП. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция между частотой волн f-f и восстановлением синусового ритма сразу после ЧПЭКС, ($r = -0,93$), причем наибольшее замедление частоты волн f-f наблюдалось после предварительного использования (до ЧПЭКС) таких антиаритмических препаратов, как амиодарон или его комбинация с хинидин-дурулес.

Для купирования ТП I типа с помощью кардиостимуляции, по данным разных авторов, необходимо наличие участка невозбудимой ткани, расположенной между движущимся фронтом круговой волны и ее “хвостом” (так называемое “возбудимое окно или щель”), причем проникновение стимула облегчается, если петля re-entry достаточно велика [1-4]. Кроме того, для купирования ТП необходимо увеличение частоты стимуляции в сравнении с временем проведения по кругу re-entry, причем при увеличении частоты стимуляции повышается вероятность проникновения стимула в участок невозбудимой ткани петли re-entry за счет укорочения рефрактерного периода клеток [1-4]. Следует отметить, что наилучшие результаты по восстановлению синусового



Рис. 3. Купирование ТП с помощью ЧПЭКС у больного А., 55 лет. Скорость регистрации ЭКГ 50 мм/с.

II – второе стандартное отведение ЭКГ. После проведения сверхчастой стимуляции с использованием ЧПЭКС с частотой 310 имп/мин, что на 19,23 % больше частоты волн f-f ТП – сразу после последнего электростимула (St) регистрируется регулярный синусовый ритм с частотой желудочковых сокращений 75 ударов в минуту; P – волна P синусового ритма, R – зубец R комплекса QRS.

ритма отмечаются при превышении частоты стимуляции на 15–25 % частоты волн f-f ТП [1-4]. Нами были получены сходные данные.

Эффективность ЧПЭКС у больных с восстановлением синусового ритма сразу после стимуляции при продолжительности ТП до начала лечения менее и более 48 ч достоверно не различалась и составила 50,43 % и 49,57 % соответственно. При длительности ТП более 48 ч наибольшая эффективность ЧПЭКС отмечалась при предварительном использовании (до стимуляции) таких антиаритмических препаратов, как амиодарон или его комбинация с хинидином-дурулес, составившие 86,14 % и 92,86 % соответственно, причем восстановление синусового ритма наблюдалось чаще через период ФП и для ее купирования была использована как ЗСС, так и МНСС. Следует отметить, что продолжительность ФП, развившейся после ЧПЭКС до восстановления синусового ритма, была в среднем на 73,90 % меньше у больных с проводимой до стимуляции ААТ в сравнении с урежающей терапией (бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция в сочетании, по показаниям, с дигоксином). Повышение эффективности ЧПЭКС после применения ААТ, по-видимому, объясняется, с одной стороны, уменьшением частоты волн f-f ТП вследствие замедления проведения по предсердиям, а также за счет увеличения “возбудимого окна”, при котором стимулам легче проникнуть в круг reentry, с другой – за счет ААТ, применяемой до ЧПЭКС, которая способствует более быстрой конверсии ФП, развившейся после стимуляции, в синусовый ритм.

У всех больных ИБС с впервые выявленным приступом ТП I типа, по-видимому, необходимо попытаться купировать эту аритмию или перевести ее в ФП с меньшей частотой желудочковых сокращений. С клинической точки зрения эта лечебная тактика косвенно подтверждается полученными нами результатами: синусовый ритм при применении ЧПЭКС, в том числе в сочетании с ААТ, был восстановлен у 83,48 % больных; у 13,64 % больных с ФП, развившейся после стимуляции при предварительном проведении только урежающей терапии,

аритмия была купирована путем фармакологической кардиоверсии и только у 2,88 % больных сохранялись ТП или ФП. Следует отметить, что отсутствие эффекта как ЧПЭКС, так и комбинации с ААТ, возможно, связано с формированием (до начала терапии) постоянной формы ТП (ФП). Кроме того, при длительности ТП I типа у больных ИБС более 48 ч, вероятно, целесообразно сразу применять ААТ, в частности, использовать кордарон, так как таким больным показано назначение не прямых антикоагулянтов (варфарина) и необходимо несколько дней до достижения целевых значений МНО (от 2 до 3), а за этот период ТП может купироваться или произойдет урежение желудочкового ритма. В последующем, при применении ЧПЭКС у этих больных на фоне проводимой ААТ, согласно нашим данным, отмечается достоверно чаще восстановление синусового ритма, а при отсутствии эффекта – трансформация ТП в ФП, но с меньшей частотой желудочковых сокращений.

Таким образом, синусовый ритм при применении ЧПЭКС для купирования впервые выявленного ТП I типа у больных ИБС был восстановлен у 83,48 % больных. Эффективность ЧПЭКС у больных с восстановлением синусового ритма сразу после стимуляции при длительности впервые выявленного ТП I типа у больных ИБС до начала лечения менее и более 48 ч составила 50,43 % и 49,57 % соответственно. При длительности ТП I типа у больных ИБС более 48 ч наибольшая эффективность ЧПЭКС отмечалась при предварительном использовании (до стимуляции) амиодарона или его комбинации с хинидином-дурулес, составившая 86,14 % и 92,86 % соответственно.

Выводы

1. Синусовый ритм при применении ЧПЭКС для купирования впервые выявленного ТП I типа у больных ИБС был восстановлен у 83,48 % больных, причем у 43,38 % и 23,85 % из них соответственно, после проведения ЧПЭКС наблюдалось восстановление синусового ритма сразу после стимуляции или через период ФП на фоне использования урежающей терапии бета-

адреноблокаторами или антагонистами кальция в сочетании, по показаниям, с дигоксином. У остальных больных синусовый ритм был восстановлен с помощью этого метода при предварительном проведении (до стимуляции) ААТ I и (или) III классов.

2. Минимальная эффективная частота залповой стимуляции в режиме *overdrive pacing* впервые выявленного ТП I типа у больных ИБС отмечалась при появлении или усугублении неравномерного атрио-вентрикулярного проведения и в среднем на 15,32 % была больше частоты волн f-f ТП.

3. У 80,05 % больных для купирования впервые выявленного ТП I типа у больных ИБС была использована ЗСС, а у остальных — МНСС, причем у всех больных при применении МНСС ТП перешло в ФП.

Литература

1. Клиническая кардиология. Пер с англ. под ред. В.Н. Хирманова. — 2-е издание, перераб. и доп. — М.; СПб.: “Издательство БИНОМ” — “Невский Диалект”, 2002. — 672 с.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. — СПб: ООО “Издательство Фолиант”, 2004. — 672 с.
3. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии. — М.: ИД Медпрактика. — М, 2005. — 252 с.
4. Мерцательная аритмия/Под редакцией С.А. Бойцова. — СПб.: “ЭЛБИ_СПб”, 2001. — 335 с.
5. Олесин А.И., Шабров А.В., Разумова Т.В., Александров В.С. Использование различных режимов кардиостимуляции для выбора противорецидивной терапии пароксизмов мерцания и трепетания предсердий у больных ишемической болезнью// Тер. архив.-2000.-№ 11.-С.39—43.
6. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. — “Издательский дом “Золотой Абрикос”. — Москва, 2005. — 238 с.
7. Da Costa A., Thvenin J., Roche F. et al. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter // Circulation. — 2006. — Vol. 114, № 6. — P. 1676—1681.
8. Gong Y., Xie F., Stein K.M. et al. Mechanism underlying initiation of paroxysmal atrial flutter/atrial fibrillation by ectopic foci: a simulation study// Circulation. — 2007. — Vol.115, № 6. —P. 2094—2102.
9. Feigenbaum H. Echocardiography.- 5th Ed.Philadelphia, Lea and Fibiger, 1994.- 695 p.
10. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice Guidelines and Policy Conference // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol.38, N 8. — P. 1231 —1265.
11. Saoudi N., Cosio F., Waldo A. et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // Eur. Heart J. — 2001. — Vol.22, № 6. — P. 1162—1182.
12. Shlevkov N., Yang A., Schrickel J.W. et al. Role of high frequency atrial pacing for the termination of acute atrial fibrillation and atypical atrial flutter.// Pacing. Clin. Electrophysiol. — 2007. — Vol.30,№ 3. — P. 322—332.

Abstract

In total, 1283 patients with coronary heart disease and first-diagnosed atrial flutter (AFL) episodes were followed up from 1996 to 2007. In all participants, AF was treated with transoesophageal electrocardiostimulation (TOECS). Sinus rhythm was restored in 83,48 %: in 67,3 % without any antiarrhythmic therapy (AAT), and in others — with AAT before TOECS. The best effect was observed in patients receiving amiodarone or its combination with chinidin durules. Only in 2,88 %, AFL or atrial fibrillation remained after TOECS.

Keywords: Atrial flutter, transoesophageal electrocardiostimulation, antiarrhythmic therapy.

Поступила 20/01-2008

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Мазур В.В., Калинин А.М., Замораев О.А., Мазур Е.С.

Тверская государственная медицинская академия Росздрава

Резюме

Работа посвящена изучению ремоделирования правого желудочка (ПЖ) сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Обследовано 69 больных ПИКС и 14 здоровых лиц. При эхокардиографическом исследовании определялись объем и длина ПЖ, состояние его систолической и диастолической функции. На I и II_а стадиях ХСН не выявлено существенных изменений объема и функционального состояния ПЖ, однако на I стадии отмечено достоверное уменьшение длины ПЖ по сравнению с группой контроля. На II_б стадии ХСН существенно возрастает объем и длина правого желудочка, нарушается его систолическая и диастолическая функция. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что ремоделирование ПЖ у больных ПИКС начинается уже на I стадии ХСН, что, по всей видимости, связано не с возрастанием нагрузки на ПЖ, а с наличием общей для желудочков анатомической структуры — межжелудочковой перегородки.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца.

Ключевым звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ремоделирование желудочков сердца и связанные с этим процессом изменения их функционального состояния [1, 2, 3, 4]. Одной из самых частых причин развития ХСН и, одновременно, “классическим” примером стадийности ее течения служит постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), при котором изначально отмечается очаговое поражение миокарда левого желудочка [5, 6]. Первая стадия ХСН у больных ПИКС соответствует периоду компенсации левого желудочка, II_а стадия — его декомпенсации, ведущей к развитию легочной гипертензии, II_б стадия — декомпенсации правого желудочка сердца и появлению венозного застоя в большом круге кровообращения. С этой точки зрения, причиной ремоделирования правого желудочка является возрастание гемодинамической нагрузки на него, обусловленное декомпенсацией левого желудочка сердца. Однако наличие общей для правого и левого желудочков анатомической структуры — межжелудочковой перегородки — позволяет предполагать, что ремоделирование правого желудочка у больных ПИКС может начинаться до возрастания гемодинамической нагрузки на него и развиваться параллельно с ремоделированием левого желудочка. В связи с этим представляется актуальным сравнение структурно-функционального состояния левого и правого желудочков сердца у больных ПИКС на разных стадиях ХСН.

Материал и методы

Обследовано 62 мужчин больных ПИКС (средний возраст — $56,4 \pm 1,1$ года) и 14 практически здоровых мужчин (средний возраст — $46,6 \pm 1,6$ года). Больные

ПИКС включались в исследование при наличии медицинской документации, подтверждавшей перенесенный инфаркт миокарда, выявлении на ЭКГ признаков очагового поражения миокарда, а при эхокардиографическом исследовании — нарушений локальной сократимости в 2-х и более сегментах.

При проведении эхокардиографического исследования (аппарат Sonos 2000, датчик 3,5 МГц) в четырехкамерной позиции измерялась систолическая и диастолическая длина левого ($СД_{лж}$ и $ДД_{лж}$) и правого желудочка ($СД_{пж}$ и $ДД_{пж}$), которые принимались равными расстоянию от верхушки соответствующего желудочка до центра плоскости фиброзного кольца в период систолы и диастолы. Конечный систолический ($КСО_{лж}$) и диастолический объем левого желудочка ($КДО_{лж}$) определялся по модифицированной формуле Симпсона [7]. Конечный систолический и диастолический объем правого желудочка ($КСО_{пж}$ и $КДО_{пж}$) рассчитывался как разница между полным объемом обеих камер и объединенным объемом полости левого желудочка и межжелудочковой перегородки в соответствующую фазу сердечного цикла [8]. Систолическая функция левого и правого желудочков оценивалась по величине фракции выброса ($ФВ_{лж}$ и $ФВ_{пж}$). Диастолическая функция желудочков определялась по отношению пиковых скоростей раннего диастолического (Е) и предсердного (А) наполнений желудочков. Для дифференциации нормального и псевдонормального типов атриовентрикулярного кровотока оценивались систолическая (S) и диастолическая (D) фазы кровотока в легочных и печеночных венах. Отсутствие нарушения диастолической функции желудочков констатировалось при преобладании раннего

Таблица 1

Результаты эхокардиографического исследования здоровых лиц и больных постинфарктным кардиосклерозом на разных стадиях хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	Стадия ХСН								
		p_{K-I}	I	p_{I-IIA}	II _A	$p_{IIA-IIIB}$	II _B	p_{K-IIA}	p_{K-IIIB}	p_{I-IIIB}
КСО _{лж} , мл	38,3±1,2	0,01	85,6±5,8	0,05	113,9±7,8	0,05	151,7±10,6	0,01	0,01	0,01
КДО _{лж} , мл	99,1±2,8	0,01	149,6±7,1	0,05	180,0±9,6	0,05	214,9±9,2	0,01	0,01	0,01
СД _{лж} , см	6,36±0,16	0,01	7,94±0,18	нд	8,64±0,30	нд	8,94±0,15	0,01	0,01	0,01
ДД _{лж} , см	7,84±0,14	0,01	8,48±0,13	нд	8,93±0,28	нд	9,20±0,15	0,01	0,01	0,01
ФВ _{лж} , %	61,4±0,5	0,01	44,7±1,4	0,05	37,2±1,6	0,05	30,4±2,5	0,01	0,01	0,01
КСО _{пж} , мл	17,3±2,0	нд	19,1±1,8	нд	18,1±2,4	0,01	56,8±7,3	нд	0,01	0,01
КДО _{пж} , мл	76,7±1,9	нд	78,3±1,4	нд	81,3±2,6	0,01	115,8±5,7	нд	0,01	0,01
СД _{пж} , см	5,95±0,17	0,05	5,40±0,11	нд	5,80±0,26	0,05	6,62±0,21	нд	0,05	0,01
ДД _{пж} , см	7,30±0,16	0,01	6,64±0,11	нд	6,84±0,27	нд	7,24±0,22	нд	нд	0,01
ФВ _{пж} , %	77,9±2,2	нд	76,3±1,9	нд	77,5±3,0	0,01	52,2±4,4	нд	0,01	0,01
КСО _{лж} /КСО _{пж}	2,71±0,40	0,01	5,64±0,60	нд	7,82±1,53	0,01	3,12±0,39	0,01	нд	0,05
КДО _{лж} /КДО _{пж}	1,30±0,04	0,01	1,92±0,09	нд	2,22±0,12	нд	1,90±0,11	0,01	0,01	нд
СД _{лж} /СД _{пж}	1,07±0,01	0,01	1,48±0,04	нд	1,50±0,05	нд	1,37±0,06	0,01	0,01	нд
ДД _{лж} /ДД _{пж}	1,08±0,01	0,01	1,29±0,03	нд	1,31±0,04	нд	1,28±0,04	0,01	0,01	нд

Примечание: p_{K-I} , p_{K-IIA} , p_{K-IIIB} – достоверность различий между контрольной группой и больными ХСН I, IIA и IIB стадий, p_{I-IIA} – между больными ХСН I и IIA стадий, p_{I-IIIB} – ХСН I и IIB стадий, $p_{IIA-IIIB}$ – ХСН IIA и IIB стадий.

диастолического наполнения желудочков над предсердным ($E/A > 1$) и систолического венозного потока над диастолическим ($S/D > 1$). При изменении соотношения фаз наполнения желудочков в пользу предсердной ($E/A \leq 1$) диагностировалась нерестриктивная диастолическая дисфункция, характеризующаяся замедленным расслаблением желудочков и отсутствием повышения конечного диастолического давления в них. В случае “псевдонормализации” наполнения желудочков, но снижения систолической фазы венозного кровотока ($S/D \leq 1$), диагностировалось рестриктивное нарушение диастолической функции, для которого свойственно повышение конечного диастолического давления в желудочках.

Для сравнительной оценки структурного состояния левого и правого желудочков сердца рассчитывалось отношение $СД_{лж}/СД_{пж}$, $ДД_{лж}/ДД_{пж}$, $КСО_{лж}/КСО_{пж}$ и $КДО_{лж}/КДО_{пж}$.

Для всех учитываемых показателей рассчитывались средние величины (M) и ошибки репрезентативности (m). Достоверность межгрупповых различий оценивалась по t -критерию Стьюдента для несвязанных вариантов.

Результаты

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что у больных ПИКС прогрессирование ХСН в первую очередь ассоциируется с увеличением

КСО_{лж}, средняя величина которого на I, IIA и IIB стадиях ХСН превышает показатель контрольной группы в 2, 3 и 4 раза. При этом средняя величина КДО_{лж} превышает показатель здоровых лиц соответственно на 51, 82 и 117 %. Параллельно с увеличением объема полости левого желудочка возрастает и ее длина. Средняя величина СД_{лж} у больных ПИКС на I, IIA и IIB стадиях ХСН больше, чем у здоровых лиц соответственно на 25, 36 и 41 %, а средняя величина ДД_{лж} – на 8, 14 и 17 %.

Поскольку КСО_{лж} при прогрессировании ХСН возрастает в большей мере, чем КДО_{лж}, ударный объем и ФВ_{лж} неуклонно снижаются. Так, если на I стадии ХСН величина ФВ_{лж} у больных ПИКС по сравнению с контрольной группой в среднем снижена в 1,5 раза, то на IIA – уже в 1,7 раза, а на IIB стадии – более чем вдвое. Прогрессирование систолической дисфункции сопровождается нарастанием тяжести нарушений диастолической функции левого желудочка. На I стадии ХСН нарушения диастолической функции левого желудочка выявляются у 97,3 % больных ПИКС, однако рестриктивный вариант диастолической дисфункции – только у 2,6 % обследованных. На II стадии ХСН диастолическая дисфункция отмечается у всех больных ПИКС, причем ее рестриктивный вариант выявляется у 60 % обследованных на IIA и у 78,6 % – на IIB стадии.

Судя по результатам проведенного исследования, ремоделирование правого желудочка при прогрессировании ХСН у больных ПИКС существенно отличается от ремоделирования левого желудочка. Во-первых, средние величины $KCO_{пж}$ и $KDO_{пж}$ на I и II стадиях ХСН у больных ПИКС практически не отличаются от показателей здоровых лиц, но на III стадии возрастают, по сравнению с контрольной группой, соответственно в 3 и 1,5 раза. Во-вторых, $CD_{пж}$ и $DD_{пж}$ у больных ПИКС на I стадии ХСН достоверно меньше, чем у здоровых лиц, и в среднем составляет 91 % от показателей контрольной группы. На II стадии ХСН средние величины $CD_{пж}$ и $DD_{пж}$ возрастают соответственно до 97 и 94 % от показателя здоровых лиц, а на III стадии — до 111 и 99 %. В-третьих, $FB_{пж}$ у больных ПИКС на I и II стадиях ХСН практически не отличается от показателя здоровых лиц, и нарушения диастолической функции встречаются очень редко, а именно — у 7,9 и 20 % обследованных больных. При этом рестриктивный вариант диастолической дисфункции правого желудочка на I стадии ХСН не встречается, а на II стадии выявляется у 10 % обследованных. На III стадии ХСН у больных ПИКС появляются тяжелые расстройства функционального состояния правого желудочка: средняя величина $FB_{пж}$ уменьшается, по сравнению с показателем контрольной группы, в 1,5 раза, диастолическая дисфункция отмечается у 92,3 % больных, причем у 38,5 % обследованных нарушение диастолической функции носит рестриктивный характер.

Прогрессирование ХСН у больных ПИКС сопровождается изменением показателей, отражающих соотношение объемов и длин левого и правого желудочков сердца. Наиболее выражено изменение отношения $KCO_{лж}/KCO_{пж}$, средняя величина которого у больных ПИКС на I стадии ХСН превышает показатель здоровых лиц в 2,1 раза, а на II стадии — в 2,9 раза. Однако на III стадии ХСН величина этого отношения у больных ПИКС резко снижается и теряет статистически значимые различия с показателем здоровых лиц. Различия между больными ДКМП и здоровыми лицами по другим показателям, отражающим соотношение характеристик левого и правого желудочков сердца, менее выражены, но более стабильны. Так, средняя величина $KDO_{лж}/KDO_{пж}$ на I, II и III стадиях ХСН превышает показатель здоровых лиц соответственно на 48, 71 и 46 %, средняя величина $CD_{лж}/CD_{пж}$ — на 38, 40 и 28 %, $DD_{лж}/DD_{пж}$ — на 19, 21 и 18 %.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных ПИКС дилатация левого желудочка, при которой его конечный систолический объем увеличен примерно вдвое, сопровождается снижением $FB_{лж}$ приблизительно до 45 % и, как правило, не приводит

к нарушению его диастолической функции по рестриктивному типу. При этом структурно-функциональное состояние правого желудочка, оцениваемое по объему его полости, фракции выброса и диастолической функции, практически не изменяется. Клинически у таких больных в условиях физического покоя не отмечается признаков венозного застоя в большом или малом круге кровообращения.

Появление признаков венозного застоя в малом круге кровообращения ассоциируется с трехкратным увеличением $KCO_{лж}$, снижением $FB_{лж}$ ниже 40 % и нарушением его диастолической функции по рестриктивному типу. Можно полагать, что именно рестриктивная диастолическая дисфункция играет решающую роль в декомпенсации левого желудочка у больных ПИКС. Об этом свидетельствует тот факт, что $FB_{лж}$ на II стадии ХСН, по сравнению с I стадией, уменьшается в 1,2 раза, а число больных с рестриктивной диастолической дисфункцией возрастает более чем в 20 раз.

Застой в большом круге кровообращения ассоциируется с трехкратным увеличением $KCO_{пж}$, полуторакратным снижением его фракции выброса и появлением у значительной части больных диастолической дисфункции правого желудочка по рестриктивному типу.

Таким образом, до появления клинических признаков венозного застоя в большом круге кровообращения, $KCO_{пж}$, $KDO_{пж}$, $FB_{пж}$ и состояние его диастолической функции не претерпевают существенных изменений. Однако, как показало настоящее исследование, диастолическая и, особенно, систолическая длина правого желудочка у больных ПИКС на I стадии ХСН существенно и достоверно меньше, чем у здоровых лиц. Такой результат представляется достаточно неожиданным, поскольку длина левого желудочка у больных ПИКС на I стадии ХСН существенно и достоверно больше, чем в контрольной группе. Наличие общей анатомической структуры — межжелудочковой перегородки — дает основания ожидать увеличения длины правого желудочка при возрастании длины левого. И действительно, как показало настоящее исследование, при прогрессировании ХСН увеличение объема левого желудочка сопровождается увеличением длины не только левого, но и правого желудочка. Однако исходно, т. е. на I стадии ХСН длина правого желудочка существенно и достоверно меньше, чем у здоровых лиц.

Этому факту можно дать, как минимум, три объяснения. Во-первых, можно предположить, что на I стадии ХСН отмечается не задержка, а избыточное выведение жидкости из организма, обусловленное, в частности, гиперпродукцией миокардом левого желудочка мозгового натрийуретического пептида. Следствием этого может быть уменьшение венозного возврата, объемной нагрузки на правый желудочек

и его размеров, в частности, длины. Однако такая гипотеза представляется не слишком убедительной, поскольку в настоящем исследовании не выявлено уменьшения объема правого желудочка у больных ПИКС на I стадии ХСН.

Второе объяснение пригодно только для тех случаев ПИКС, при которых межжелудочковая перегородка не поражена, либо ее повреждение не слишком велико. В такой ситуации на межжелудочковую перегородку ложится дополнительная нагрузка, связанная с выпадением сократительной способности свободной стенки левого желудочка. Гиперфункция межжелудочковой перегородки приводит к уменьшению длины правого желудочка, но не ведет к уменьшению его объема из-за возрастания “поперечных” размеров правого желудочка. Однако в таком случае можно было бы ожидать уменьшения длины не только правого, но и левого желудочка. Между тем, по данным настоящего исследования, длина левого желудочка, особенно систолическая, у больных ПИКС уже на I стадии ХСН существенно и достоверно больше, чем у здоровых лиц.

Третье и, на наш взгляд, наиболее приемлемое объяснение исходит из особенностей геометрии правого желудочка, который можно представить в виде наружного кармана на левом желудочке. Дилатация левого желудочка сопровождается увеличением площади, которую охватывает правый желудочек, вследствие чего его свободная стенка “подтягивается” к межжелудочковой перегородке, особенно в области верхушки, поскольку в базальных отделах этому препятствует фиксация свободной стенки правого желудочка на фиброзном кольце.

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006.
2. Белов Ю.В., Вараскин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца — от концепции к хирургическому лечению// М., 2002. с 17.
3. Никитин Н.П., Алявин А.Л., Голоскова В.Ю. и др. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение// Кардиология, 1999; 1: 54–58.
4. Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Гаврилов А.В. и др. Систолическая и диастолическая функция миокарда у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2008; 1: 14–17.
5. Buckberg G.D. Congestive heart failure: treat the disease, not the symptom — return to normalcy//Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001; 121: 628–637.
6. Dor V., Di Donato M. Ventricular remodeling in coronary artery disease// Curr. Opin. Cardiol. 1997; 12: 533–537.
7. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography// J. Am. Soc. Echocardiogr., 2:358, 1989.
8. Tomita M., Masuda H., Sumi T. et al. Estimation of right ventricular volume by modified echocardiographic subtraction method// Am. Heart J., 123:1011, 1992.

Abstract

The study investigated right ventricular (RV) remodeling during chronic heart failure (CHF) progression in patients with post-infarction cardiosclerosis (PICS). In total, 69 PICS patients and 14 healthy controls were examined. RV length and volume, its systolic and diastolic function were assessed by echocardiography method. At CHF Stages I-IIA, no substantial changes in RV volume and function were observed, but Stage I was characterized by significant RV length reduction, comparing to the controls. At CHF Stage IIB, RV length and volume were significantly increased, and systolic and diastolic dysfunction was observed. It could be concluded that RV remodeling in PICS patients starts at CHF Stage I already, due not to increased RV load, but to heart anatomy features, as interventricular septum is common for both ventriculi.

Keywords: Post-infarction cardiosclerosis, chronic heart failure, heart remodeling.

Поступила 21/04-2008

ИЗУЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА И АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Фрид С. А., Карпов А. А., Туктарова И. А., Курчатова Н. Н.

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН; Башкирский государственный медицинский университет; Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, Уфа

Резюме

Проведено изучение апоптоза и функциональной активности лимфоцитов периферической крови у женщин с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями (АГ) и у пациенток с изолированной систолической гипертензией пожилых (ИСАГ). Обследовано 120 женщин, 60 из которых страдало АГ и 60 пациенток с ИСАГ. Апоптоз клеток определяли методом проточной цитометрии с помощью окрашивания клеток пропидиумом йодидом. Установлено, что у пациенток с АГ, в отличие от женщин с ИСАГ, отмечается дефицит Т – лимфоцитов, В – лимфоцитов, снижена пролиферация лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию. Выявлена выраженная обратная корреляция между уровнем лимфоцитов периферической крови и различными маркерами запрограммированной клеточной гибели, а также тесная связь апоптоза со степенью инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии у женщин с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, апоптоз лимфоцитов, иммунный статус, женщины.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний. Около 80 % больных с АГ имеют одновременно множественные метаболические нарушения. Сочетание АГ и метаболического дисбаланса становится причиной преждевременной инвалидизации и повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание артериальной гипертензии, метаболических нарушений и хронического системного воспаления приводит к дисфункции иммунной системы, иммуносупрессии [4,5,6]. Данные о состоянии иммунной системы при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическими нарушениями противоречивы. По данным одних авторов, у таких пациентов отмечаются изменения в гуморальном звене иммунитета — снижение уровня В – лимфоцитов и повышение уровня Ig A и M [3]. По другим данным, у пациентов с абдоминальным ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией в сочетании с нарушением углеводного обмена (ИР и СД), отмечается снижение уровня Ig класса G, M, A ниже нормальных значений [1].

Одной из причин иммунной недостаточности может быть усиление гибели иммунокомпетентных клеток через механизм апоптоза. Состояние клеточного иммунитета, уровень различных кластеров дифференцировки, пролиферации и апоптоза лимфоцитов при МС практически не изучено. Неясно и влияние параметров углеводного, жирового и энергетического обмена на состояние иммунной системы и апоптоз лимфоцитов периферической крови.

Цель данной работы — оценка функциональной активности и уровня апоптоза лимфоцитов периферической крови, а также изучение влияния параметров энергетического, липидного, углеводного обмена на иммунный статус у женщин с артериальной гипер-

тензией в сочетании с метаболическими нарушениями и пациенток с изолированной систолической гипертензией пожилых.

Материалы и методы

Обследовано 120 женщин, 60 из которых страдало артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями (АГ) и 60 пациенток — с изолированной систолической гипертензией (ИСАГ), находившихся на стационарном лечении и ранее не получавших систематической антигипертензивной терапии. Средний возраст больных — $66,1 \pm 6,8$ лет у пациенток с АГ и $68,7 \pm 5,4$ лет — у пациенток с ИСАГ. Длительность гипертонического анамнеза у женщин с АГ — $7,2 \pm 4,6$ лет, у женщин с ИСАГ — $10,2 \pm 5,3$. Средний уровень систолического артериального давления у пациенток с АГ составил $172,3 \pm 6,60$ мм рт. ст. и $176,5 \pm 5,78$ — у пациенток с ИСАГ. Средний уровень диастолического артериального давления у женщин с АГ — $96,0 \pm 6,4$ мм рт. ст. и $79,4 \pm 2,4$ — у женщин ИСАГ. Критериями исключения были сахарный диабет, хронический панкреатит, заболевания щитовидной железы, ИБС. стенокардия напряжения III – IV ФК, острые нарушения мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации. В качестве группы сравнения наблюдались 20 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту.

Изучали: общее количество лейкоцитов, лимфоцитов в периферической крови, иммунофенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD95+, CD45 RO+/ CD45 RA+). Апоптоз клеток определяли методом проточной цитометрии на лазерном клеточном сортере — анализаторе FACSCALIBUR (“Becton Dickinson”, США) с помо-

Таблица 1

Иммунологические показатели в сравниваемых группах

Параметр	Группа 1 АГ (n=30)	Группа 2 ИСАГ (n=30)	Группа 3 (сравнения) (n=12)
Общее количество лейкоцитов ($\cdot 10^9$ /л)	6,4 $\pm$ 0,32	5,9 $\pm$ 0,21	4,96 $\pm$ 0,18
Общее количество лимфоцитов	1,94 $\pm$ 0,09 $p_{1-2} < 0,05$	2,25 $\pm$ 0,27 $p_{2-3} < 0,05$	2,76 $\pm$ 0,15 $p_{1-3} < 0,01$
CD 16 + * (т-лимфоциты)	1,63 $\pm$ 0,12 $p_{1-2} < 0,05$	2,05 $\pm$ 0,15 $p_{2-3} < 0,05$	2,67 $\pm$ 0,24 $p_{1-3} < 0,01$
CD 4+* (Т-хелперы)	0,98 $\pm$ 0,09 $p_{1-2} < 0,01$	1,64 $\pm$ 0,17	1,69 $\pm$ 0,21 $p_{1-3} < 0,01$
CD 19+* (В-лимфоциты)	0,27 $\pm$ 0,011 $p_{1-2} < 0,05$	0,35 $\pm$ 0,03 $p_{2-3} < 0,01$	0,68 $\pm$ 0,045 $p_{1-3} < 0,001$
CD 25+*	0,76 $\pm$ 0,068 $p_{1-2} < 0,01$	1,18 $\pm$ 0,096	1,22 $\pm$ 0,99 $p_{1-3} < 0,01$
CD95 +* (готовность лимфоцитов к апоптозу)	1,21 $\pm$ 0,098 $p_{1-2} < 0,001$	0,54 $\pm$ 0,09	0,59 $\pm$ 0,1 $p_{1-3} < 0,001$
CD45 RO+* (общий лейкоцитарный антиген)	1,49 $\pm$ 0,15 $p_{1-2} < 0,001$	0,65 $\pm$ 0,08 $p_{2-3} < 0,05$	0,97 $\pm$ 0,06 $p_{1-3} < 0,01$
Спонтанная пролиферация (%)	16,9 $\pm$ 0,87	17,56 $\pm$ 0,99	18,8 $\pm$ 0,98
Ответ на Фитогемагглютинин (ФГА) Индекс (абс.)	2,07 $\pm$ 0,165 $p_{1-2} < 0,01$	3,45 $\pm$ 0,29	3,11 $\pm$ 0,2 $p_{1-3} < 0,01$
лимфоциты с морфологическими признаками фрагментации ядра (M1, %)	0,89 $\pm$ 0,01 $p_{1-2} < 0,001$	0,32 $\pm$ 0,076 $p_{2-3} < 0,05$	0,54 $\pm$ 0,08 $p_{1-3} < 0,01$
Ig класса М мкг/мл	4,2 $\pm$ 0,32 $p_{1-2} < 0,05$	3,67 $\pm$ 0,58	3,71 $\pm$ 0,44 $p_{1-3} < 0,05$
Ig класса G мкг/мл	14 $\pm$ 0,74 $p_{1-2} < 0,05$	11,5 $\pm$ 0,56	9,75 $\pm$ 0,32 $p_{1-3} < 0,05$
Ig класса А мкг/мл	3,75 $\pm$ 0,54 $p_{1-2} < 0,01$	2,1 $\pm$ 0,18 $p_{2-3} < 0,05$	2,5 $\pm$ 0,45 $p_{1-2} < 0,05$

Примечание* - абсолютное количество.

шью окрашивания клеток пропидиумом йодидом (Propidium iodide, “Sigma”, США) в конечной концентрации 50 мкг/мл. Процентное содержание лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра (M1) рассчитывали по одномерной гистограмме оранжевой флуоресценции клеток (FL2 – А). Апоптотические клетки, ДНК которых подвергалось фрагментации, формировали гиподиплоидный пик. Иммуноглобулины сыворотки крови (IgA, IgM, IgG) определяли иммуноферментным методом. Группу сравнения составили 20 здоровых женщин – доноров, сопоставимых по возрасту и анамнезу.

Путем суточного мониторинга артериального давления (СМАД) определяли: среднесуточное систолическое артериальное давление (САД ср.), среднесуточное диастолическое артериальное давление (ДАД ср.), суточное максимальное САД (САД макс.), суточное максимальное ДАД (ДАД макс.), индекс времени (ИВ).

Определяли также показатели углеводного обмена – глюкозу натощак (ммоль /л), глюкозу через 2 часа после нагрузки (ммоль /л, Lachema, Чехия), концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови определяли с помощью стандартного набора рiu – ИНС – ПГ-I 125 (пкмоль/л), концентрацию С-пептида в сыворотке крови – набо-

ром С-PEPTIDE IRMA IMMUNOTECH, Чехия, моль/л), соотношение концентрации инсулин/ С-пептид.

Параметры липидного обмена – общий холестерин (ХС общ.), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ) – определяли с помощью стандартных наборов ROCHE (Франция) и CORMAY (Польша) на автоанализаторе “FR 901” (Финляндия). Единицы измерения – ммоль/л. Определение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) проводили турбодиметрическим методом по Бурштейну и Самаю (1982).

Определяли антропометрические показатели: фактическая потребность организма в энергии (ДРЭ), индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (СТБ).

Результаты

Основные параметры иммунного статуса представлены в табл.1. Установлено, что у пациенток с АГ общее количество лейкоцитов имело тенденцию к повышению по сравнению с пациентами с ИСАГ, но находилось в пределах нормальных значений. У большинства женщин с АГ отмечалась абсолютная

Таблица 2

Показатели СМАД у пациентов с АГ и ИСАГ

Показатель	АГ (n=60)	ИСАГ (n=60)	Достоверность различий
СИ САД (%)	26±1,8	21 ± 2,1	p < 0,05
САД ср.	169,4 ± 8,9	178 ± 7,6	p < 0,05
ДАД ср.	96,5 ± 6,8	83,4 ± 5,6	p < 0,01
ИВ САД д.	72 ± 5,6	82 ± 6,8	p < 0,05
ИВ ДАД д.	76 ± 7,6	69,7 ± 8,4	н.д.
СИ ДАД (%)	22 ± 1,78	17 ± 2,12	p < 0,05

Примечание: н.д. – статистически недостоверно.

и относительная лимфопения. Количество лимфоцитов у пациенток с ИСАГ и в контрольной группе было достоверно больше. Уровень Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов у пациенток с АГ было достоверно ниже, чем у женщин в группе сравнения и у пациенток с ИСАГ. Уровень CD 25 + (рецептор ИЛ-2) у пациенток с ИСАГ не отличался от доноров, а у пациентов с АГ был достоверно ниже. Известно, что баланс между клеточным и гуморальным иммунитетом регулируется CD4+ лимфоцитами, которые продуцируют либо Th 1, либо Th 2 цитокины. ИЛ – 2 относится к Th 1 – цитокинам, которые стимулируют клеточный иммунитет. Возможно, низкий уровень рецепторов для ИЛ – 2 вносит вклад в развитие дисиммуноглобулинемии у данных пациентов. В ходе исследования было установлено, что у пациентов с АГ уровень Ig класса М, А, G был достоверно выше, а у пациентов с ИСАГ сопоставим со здоровыми донорами.

Уровень CD 95+ (Fas/APO-1) – маркер, отражающий готовность лимфоцита к апоптозу) и процент лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра – M1 (конечный этап апоптоза) у пациентов с АГ был достоверно выше, чем у женщин с ИСАГ и здоровых доноров. Рецептор Fas, взаимодействуя с соответствующим лигандом (FasL), запускает программу смерти клетки; FasL – лиганд относится к многочисленному семейству лигандов фактора некроза опухолей.

Уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов у пациентов с АГ и ИСАГ достоверно не отличался. Однако ФГА (CD8+), PWM (В-лимфоциты) и Con A (CD4+) – стимулированная пролиферация у пациентов с АГ была достоверно ниже, чем у пациентов с ИСАГ и здоровых доноров. Данные тесты (пролиферация в реакции бласттрансформации лимфоцитов в ответ на митогенную стимуляцию) отражают функциональную активность Т, В-лимфоцитов и CD8 + лимфоцитов. CD45RO+ у пациентов с АГ был достоверно ниже, чем у пациенток с ИСАГ и здоровых доноров. CD45 – общий лейкоцитарный антиген, присутствующий на поверхности всех представителей кроветворных рядов, кроме зрелых эритроцитов. Для Т-лимфоцитов памяти человека характерно наличие изоформы, несущей CD45 RO-эпитоп, в то время как обычные Т-лимфоциты экспрессиру-

ют CD45 RA-эпитоп. Снижение экспрессии CD45 потенцирует Fas-зависимый апоптоз. При взаимодействии Т-клеток памяти с В-лимфоцитами CD45 RO связывается с CD22. CD45 ассоциирован с компонентом цитоскелета фодрином и оказывает влияние на перемещение молекул на поверхности клетки. Для лучшего функционирования молекула должна быть специфично ориентирована на мембране, при этом имеет значение фосфолипидное окружение молекулы. Выявленное нами снижение экспрессии CD 45+ у пациенток с АГ, возможно, является одной из причин усиления апоптоза.

При изучении гуморального звена иммунной системы установлено, что у пациенток с АГ достоверно выше уровень Ig класса А, М, G по сравнению с группой здоровых доноров и пациенток с ИСАГ.

При сравнении суточного профиля АД (табл. 2) у больных с ИСАГ и АГ выявлено, что у пациентов с ИСАГ средний уровень САД и ИВ САД выше, чем у пациентов с АГ. Средний уровень ДАД и ИВ ДАД был выше у пациентов с АГ. Суточный индекс САД и ДАД у пациентов с АГ был выше, чем у пациентов с ИСАГ. Таким образом, установлено, что у пациентов с ИСАГ вариабельность систолического артериального давления выше, чем у пациентов с АГ, а диастолического артериального давления – ниже.

При изучении параметров энергетического обмена и антропометрических параметров установлено, что у пациентов с АГ уровень жировой массы тела и ИМТ достоверно были выше, чем у пациентов с ИСАГ (табл. 3). Среднее значение СТБ в группе с АГ было достоверно выше, чем при ИСАГ. Таким образом, анализ антропометрических данных показал, что все больные с АГ страдали избыточной массой тела в отличие от пациентов с ИСАГ, а анализ показателя СТБ в обеих группах свидетельствует о наличии абдоминального типа ожирения у пациентов с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями.

Концентрация глюкозы натощак у пациентов с ИСАГ и АГ не выходила за пределы нормальных значений, однако у пациентов с АГ была достоверно выше. С целью выявления скрытых нарушений углеводного обмена проводили тест по определению толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы через

Таблица 3

Показатели энергетического, углеводного, липидного обмена

Параметры	АГ (n=60)	ИСАГ (n=60)	Достоверность различий
ИМТ	30,64±0,66	27,68±0,54	p<0,01
СТБ	1,12±0,03	1,04±0,01	p<0,05
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,37±0,18	4,58±0,16	p<0,05
Уровень глюкозы через 2 часа, ммоль/л	7,34±0,29	5,9±0,22	p<0,01
Концентрация ИРИ пкмоль/л	816,7±109,1	667,9 ± 90,71	p<0,05
С- пептид (моль/л)	353,0 ± 26,0	185,1 ± 1,05	p<0,001
Соотношение ИРИ/С-пептид	2,3 ± 0,5	3,7 ± 0,3	p<0,01
ХС общ., ммоль/л	5,98±0,16	6,1±0,14	н.д.
ХСЛПВП, ммоль/л	1,07±0,02	0,98±0,02	p<0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	4,8±0,18	4,1±0,17	p<0,05
ХС ЛПОНП	0,81 ± 0,061	0,73±,152	p<0,05
Триглицериды	1,49±0,072	1,62 ± 0,33	p<0,05

Примечание: н.д. - статистически недостоверно.

2 часа, концентрация ИРИ и С-пептида, соотношение ИРИ/ С-пептид (показатель инсулинорезистентности) у пациенток с АГ был выше нормы и достоверно выше, чем у пациенток с ИСАГ. Уровень общего холестерина превышал нормальные значения в обеих группах. Уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП был достоверно выше в группе с АГ, чем при ИСАГ. Содержание триглицеридов в сыворотке крови было достоверно выше у пациентов с ИСАГ. Таким образом, в обеих группах установлены изменения липидного обмена, различающиеся по спектру липидных нарушений. В свете изложенного, представляет интерес изучение влияния каждого компонента липидного профиля на иммунологические параметры, а также других ассоциированных с артериальной гипертензией метаболических нарушений в обеих группах.

Таким образом, при оценке метаболического статуса обследованных пациентов установлено, что женщины с АГ страдали ожирением, имели нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию, проявляющуюся снижением уровня ХС ЛПВП, повышением уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и, в меньшей степени, повышением уровня триглицеридов. Пациентки с ИСАГ имели преимущественно гипертриглицеридемию в сочетании с нормальной массой тела и без выраженных нарушений углеводного обмена.

При анализе корреляционных связей установлено, что у пациенток с АГ на уровень лимфоцитов наибольшее положительное влияние оказывают уровень ХС ЛПОНП ($r=0,76$), ХС ЛПНП ($r=0,74$) и в меньшей степени – триглицериды ($r=0,49$), а также сильное отрицательное влияние CD 95+ ($r=-0,86$), ИРИ ($r=-0,81$), M1 ($r=-0,79$), уровень глюкозы через 2 часа ($r=-0,67$), ИМТ ($r=-0,56$), СТБ ($r=-0,69$). У пациентов с ИСАГ на уровень лимфоцитов сильное влияние оказывает ХС общий ($r=0,66$), ХС ЛПНП ($r=0,55$), триглицериды ($r=0,72$), САД ($r=0,78$)

и слабое влияние – ИМТ ($r=0,31$), ЖМТ ($r=0,28$), уровень глюкозы через 2 часа ($r=0,43$), ИРИ ($r=0,48$). Параметры СМАД слабо влияли на содержание лимфоцитов в обеих группах.

На уровень иммуноглобулинов у пациенток с АГ наибольшее влияние оказывают уровень ИРИ ($r=0,71$), ИМТ ($r=0,64$), ХС ЛПОНП ($r=0,61$), ХС ЛПНП ($r=0,56$), САД ($r=0,48$), а у пациенток с ИСАГ уровень триглицеридов ($r=0,71$), САД ($r=0,68$).

На уровень CD 95+ у пациентов с АГ сильнее всего оказывало влияние ИРИ ($r=0,82$), соотношение ИРИ / С-пептид ($r=0,91$), ХС ЛПОНП ($r=0,78$), ИМТ ($r=0,56$), уровень глюкозы через 2 часа ($r=0,62$), СТБ ($r=0,58$). А у пациенток с ИСАГ, наоборот, на уровень FasR наибольшее влияние оказывает САД ($r=0,67$), триглицериды ($r=0,76$) и в меньшей степени ИРИ ($r=0,42$), ИМТ ($r=0,34$). На процент лимфоцитов с морфологическими признаками фрагментации ядра (M1) сильное влияние оказывало соотношение ИРИ / С-пептид ($r=0,86$), уровень глюкозы через 2 часа ($r=0,72$), ИМТ ($r=0,61$), а при ИСАГ триглицериды ($r=0,74$), САД ($r=0,62$).

При АГ CD45RO+ и CD45RO+/RA+ сильно обратно коррелирует с уровнем ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($r=-0,78$ и $r=-0,76$ соответственно), а при ИСАГ этих закономерностей не выявлено.

Обсуждение

Сравнительный анализ результатов обследования двух групп пациентов с артериальной гипертензией, отличающихся друг от друга профилем метаболических нарушений, показал, что пациентки с АГ имеют выраженные изменения как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, проявляющиеся абсолютной и относительной лимфопенией, которая, вероятно, может быть связана с высокой апоптози-

ческой активностью, что подтвердилось при анализе корреляционных связей. Как начальный, так и конечный этапы апоптоза очень выражено отрицательно влияют на уровень лимфоцитов. В то время как на готовность клеток к апоптозу максимальное воздействие в группе с АГ оказывает не уровень артериального давления, изменение циркадных ритмов при СМАД, а степень инсулинорезистентности (соотношение инсулин/С-пептид) и абдоминальное ожирение, а также уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Кроме того, было установлено, что у пациенток с АГ, в отличие от женщин с ИСАГ, был достоверно понижен уровень общего лейкоцитарного антигена — CD 45 RO+. Рецептор антигена CD 45+ присутствует на поверхности Т-лимфоцитов. Для Т-лимфоцитов памяти человека характерно наличие CD 45 RO + эпитопа. Т-клетки памяти взаимодействуют с В-лимфоцитами путем связывания с CD 45 RO + с CD 22+ и таким образом регулируют гуморальный иммунитет (пролиферация В-лимфоцитов, выработка иммуноглобулинов). Кроме того, благодаря ассоциации с цитоскелетом иммунокомпетентных клеток, CD 45+ оказывает влияние на функциональную активность других рецепторов клеток. Снижение экспрессии CD 45+ ассоциировано с усилением Fas — зависимого апоптоза.

По нашим данным, экспрессия CD 45 RO+ и соотношение CD 45 RO+/RA+ сильно обратно коррелирует с содержанием ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ($r = -0,78$ и $r = -0,76$ соответственно) в сыворотке крови. Возможно поэтому, выявленный нами низкий уровень CD16+ (Т-лимфоциты) обусловлен повышением ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП у пациентов с АГ, что доказывается также высоким уровнем Ig M и G, прямо коррелирующих с содержанием ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Отсутствие лимфопении в группе с ИСАГ может быть обусловлено отсутствием инсу-

линорезистентности, ожирения у этих пациентов, а также другим характером липидного спектра. При более глубоком изучении иммунного статуса у обследуемых женщин установлено, что у пациентов с АГ уровень Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, а также пролиферация в ответ на митогенную стимуляцию был достоверно ниже, чем у пациенток с ИСАГ. По данным литературных источников [2,5], при АГ имеется выраженная корреляция между уровнем лимфоцитов, холестерином и его атерогенными фракциями. Уровень холестерина был выше нормальных значений в обеих группах, а выраженные иммунологические нарушения отмечались лишь у пациенток с АГ.

Выводы

1. Пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями имеют выраженные нарушения иммунного статуса, в отличие от пациенток с ИСАГ, проявляющиеся в виде: абсолютной и относительной лимфопении, дефицита Т- и В-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии, снижении стимулированной пролиферации лимфоцитов, усилении гибели лимфоцитов по механизму апоптоза.
2. Возможно, одной из причин иммунодефицита у пациентов с АГ, ассоциированной с нарушениями углеводного и жирового обмена, является усиление гибели лимфоцитов по механизму апоптоза.
3. Согласно полученным данным, ключевую роль в усилении процессов апоптоза у женщин с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями играет инсулинорезистентность и высокий уровень ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП.
4. У пациенток с ИСАГ, в отличие от пациенток с АГ, более сильное влияние на апоптоз оказывали: систолическое артериальное давление, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

Литература

1. Гагина Т.А. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с метаболическим синдромом // Автореф. дисс... канд. Мед. наук. — Тюмень.- 2006.- 20с.
2. Доценко Э. А., Юпатов Г. И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. //Иммунопатология, аллергология, инфектология.- № 3. —М.- 2001.- с. 6 -15.
3. Хайбуллина Н.Г. Оценка показателей иммунной системы у больных артериальной гипертензией // Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Уфа. — 2006. — с 20.
4. Brent E. Wisse. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity //J. Am. Soc. Nephrol. — 15.- 2004.- P. 2792–2800.
5. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm // Diabetologia.- 2002.- 45.- P. — 924–930.
6. Gabriele E. Sonnenberg, Glenn R. Krakower and Ahmed H. Kissebah. A Novel Pathway to the Manifestations of Metabolic Syndrome // Obesity Research.- 12. — 2004.- P. 180–186

Abstract

Lymphocyte apoptosis and functional activity were studied in 60 women with arterial hypertension and metabolic disturbances (AH) and 60 women with isolated systolic AH (ISAH). Cell apoptosis was assessed by flow cytometry method (propidium iodide technique). In AH patients, in contrast to ISAH participants, T and B-lymphocyte deficiency was observed, and lymphocyte proliferation after mitogenic stimulation was reduced. There was a substantial inverse correlation between peripheral blood lymphocyte count and various apoptosis markers, as well as apoptosis associations with the levels of insulin resistance, obesity and dyslipidemia in AH women.

Keywords: Arterial hypertension, lymphocyte apoptosis, insulin resistance.

Поступила 20/04-2008

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Громнацкий Н.И., Громнацкая Н.Н.

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2 лечебного факультета, Курск; Львовский государственный медицинский университет им. Данилы Галицкого, Львов

Резюме

Выявлены изменения в липидном спектре крови детей и подростков с артериальной гипертонией: снижение ХСЛВП и % ХСЛВП относительно ОХС, повышение индексов атерогенности и ХСЛНП/ХСЛВП, уровня триглицеридов, что соответствует IV фенотипу дислипидотемий (ВОЗ), который признан высоко атерогенным. Детей с артериальной гипертензией следует относить к группе риска раннего атеросклероза и требует проведения углубленного лабораторно-инструментального обследования с целью ранней диагностики и его коррекции [2].

Ключевые слова: липидный спектр крови, артериальная гипертония, атеросклероз, детский и подростковый возраст.

Установлено, что гипер- и дислипидотемии (ДЛП) являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Следует считать доказанным, что в регуляции липидного обмена принимает прямое или опосредованное (через инсулин) действие *лептин* [4, 5, 6]. Уровень лептина в сыворотке крови находится в прямой связи с содержанием в крови триглицеридов (ТГ) и в обратной зависимости от уровня ХСЛВП, однако он не коррелирует с другими фракциями липопротеидов.

По данным Фремингемского эпидемиологического исследования была выявлена высокая корреляция между концентрацией общего холестерина (ОХС) в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Имеются данные, что развитие артериальной гипертонии (АГ) связано с метаболическими нарушениями в липидном спектре крови лиц среднего и старшего возраста [3, 4]. Эти работы свидетельствуют об актуальности исследования характера изменения липидного спектра крови в детском и подростковом возрастах.

Цель исследования — выявить характер изменения липидного спектра крови детей и подростков, страдающих артериальной гипертонией.

Материал и методы

Нами проведено обследование 20 детей с АГ и 10 детей с нормальным артериальным давлением (АД) (контрольная группа). Средний возраст детей основной группы составил $15,5 \pm 3,7$ лет, контрольной группы — $12,2 \pm 2,9$ лет. В основной группе было 8 девочек и 12 мальчиков, в контрольной группе — 4 девочки и 6 мальчиков.

Программа обследования включала опрос, 3-х кратное измерение АД по методу Короткова, антропометрию (измерение роста, массы тела (МТ), объема талии и объема бедер), определение в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП), триглицеридов (ТГ), β -липопротеидов. Производился расчет коэффициента атерогенности (ИА), процентного содержания ХС в фракциях — % ХСЛВП, ОХС, индекса ХСЛНП/ХСЛВП, который характеризует соотношение уровня атерогенного класса липопротеидов к неатерогенному классу [1]. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле А.Н.Климова:

$$КА = (ОХС - ХСЛВП) / ХСЛВП$$

Определение липидов крови производилось на аппарате COBAS Integra 400 Plus (фирма Roche) с ис-

Таблица 1

Показатели липидного обмена у детей с АГ и нормальным АД ($M \pm m$)

Показатели	1 группа n=20	2 группа n=10	p
ОХС (ммоль/л)	$3,96 \pm 0,77$	$4,28 \pm 0,25$	$>0,05$
ХСЛВП (ммоль/л)	$0,678 \pm 0,29$	$1,55 \pm 0,07$	$<0,05$
ХСЛНП (ммоль/л)	$2,13 \pm 0,4$	$1,82 \pm 0,2$	$>0,05$
Индекс атерогенности	$5,4 \pm 1,85$	$1,92 \pm 0,25$	$<0,05$
Индекс ХСЛНП/ХСЛВП	$1,51 \pm 0,26$	$0,91 \pm 0,23$	$<0,05$
% ХСЛВП/ОХС	$17,1 \pm 0,38$	$36,2 \pm 0,41$	$<0,05$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,51 \pm 0,26$	$0,91 \pm 0,23$	$<0,05$
Бета-липопротеиды (Ед)	$41,6 \pm 11,2$	$39,4 \pm 3,12$	$>0,05$

пользованием стандартных наборов фирмы Lachema. Статистическую обработку полученных данных производили стандартными методами вариационного анализа с использованием пакетов статпрограмм Стюдента. Статистически достоверной считали разницу между средними, составляющую 5 % и менее, т. е. $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что частота дислиппротеидемии у детей и подростков составляет 9,7–12,6 %, при которой ОХС достигал 4,6 ммоль/л и более [2]. Уровень общего холестерина (ОХС) у детей с АГ был равен $3,96 \pm 0,77$ ммоль/л, у детей с нормальным АД он составлял $4,28 \pm 0,25$ ммоль/л; $p < 0,05$. У 22 % детей с АГ уровень ОХС превышал нормальные показатели, у детей с нормальным АД уровень ОХС равнялся среднестатистическим показателям.

У детей с АГ показатели антиатерогенного ХСЛВП были в 2,2 раза ниже ($0,678 \pm 0,29$ ммоль/л), чем у детей с нормальным АД ($1,55 \pm 0,07$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Снижение ХСЛВП наблюдалось у 69,2 % детей с АГ и у 50 % детей с нормальным АД.

Уровень атерогенного ХСЛНП у детей с АГ существенно не отличался от аналогичных показателей у детей с нормальным АД и составлял соответственно $2,13 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,05$.

Индекс атерогенности (ИА) у детей с АГ превышал в 2,8 раза идентичные показатели у детей с нор-

мальным АД ($5,4 \pm 1,85$ и $1,92 \pm 0,25$ соответственно, $p < 0,05$).

Отмечалось повышение индекса ХСЛНП/ХСЛВП (3,12 и 1,55 соответственно, $p < 0,05$) в 2 раза у детей с АГ в сравнении с детьми с нормальным АД.

У детей с нормальным АД процент фракции ХСЛВП от ОХС (36,2 %) превышал в 2,1 раза аналогичные показатели у детей с АГ (17,1 %; $p < 0,05$).

Уровень триглицеридов (ТГ) у детей с АГ в 1,6 раза превышал ($1,51 \pm 0,26$) аналогичный показатель у детей с нормальным АД ($0,91 \pm 0,23$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Уровень β -липопротеидов у детей с АГ ($41,6 \pm 11,2$ Ед) не отличался от идентичного показателя у детей с нормальным АД ($39,4 \pm 3,12$ Ед; $p > 0,05$).

Сочетанное повышение ТГ+ β -липопротеидов наблюдалось у 33,3 % детей с высоким АД и отсутствовало у детей с нормальным АД.

Заключение

У детей и подростков с артериальной гипертензией выявлены изменения в липидном спектре крови: снижение ХСЛВП и %ХСЛВП от ОХС, повышение индексов атерогенности и градиента ХСЛНП/ХСЛВП, повышение уровня триглицеридов, что соответствует IV фенотипу дислиппротеидемий (ВОЗ) и признан высоко атерогенным.

Детей с гипертензивными реакциями следует относить к группе риска раннего атеросклероза и требует проведения ранней диагностики и последующего лечения заболевания.

Литература

1. Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и соавт. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза // Кардиология. - 1995. - Т.35, № 11. - С.39 – 45.
2. Буракова СВ., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Семейные ассоциации липидного профиля крови и дислиппротеидемий // Материалы конгресса “Перспективы российской кардиологии”, – Москва. - 18 – 20 октября 2005 г. - С. 53 – 54.
3. Горбань Г.Э. Атерогенные дислиппротеидемии и состояние перекисного окисления липидов плазмы крови при сахарном диабете у детей. Дисс..... канд. мед. наук. - Курск. - 1999. - 161 с.
4. Caro J.F., Sinha M.K., Kolaczynski J.W. et. al. Leptine: the tale of an obesity gene. Diabetes – 1996. – 45. -1455 -1462.
5. De Pablos-Velasco P.L., Martinez-Martin F.J., Aguilar J.A. Prevalence of hypertension in IDDM patients in the northern Grand Canary Island, according to the WHO/ISH and JNC-V/ADA criteria // Diabetes Res. Clin.Pract.-1997.-V.38.- № 3.- P.191–197.
6. Ostlund R.E., Jr., Wang J.W., Klein S., Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1996. – 81 – 3909 – 3913.

Abstract

The following changes in lipid profile of children and adolescents with arterial hypertension (AH) were observed: reduction in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) and HDL-CH % comparing to total CH; increase in atherogenicity index, LDL-CH/HDL-CH ratio and triglycerides. These changes were typical for highly atherogenic Type IV dyslipoproteinemia (WHO). AH children and adolescents are at early risk of atherosclerosis, and in need for detailed laboratory and instrumental examination, for timely atherosclerosis diagnostics and treatment.

Key words: Blood lipid profile, arterial hypertension, atherosclerosis, children and adolescents.

Поступила 04/05-2008

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1 СТЕПЕНИ

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

Российская медицинская академия последипломного образования; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра терапии ФУВ, Москва

Резюме

В исследование было включено 25 мужчин (средний возраст — $29,24 \pm 0,76$ лет) с артериальной гипертонией 1 степени (АГ I). Группа контроля представлена 25-ю практически здоровыми мужчинами (средний возраст — $30,27 \pm 0,59$ лет). Пациентам обеих групп провели суточное мониторирование АД (СМАД), выполнили эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплеровским исследованием кровотока, анализ вариабельности сердечного ритма сердца (ВСР), в сыворотке крови определили 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, нейро-гуморальная регуляция, молодые мужчины.

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 у взрослого, социально значимого контингента (25–35 лет) патогенез формирования АГ недостаточно изучен. Вегетативно-гуморальная регуляция играет ключевую роль как в адаптационно-компенсаторных реакциях организма, так и в 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, причиной 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 пара-

симпатический 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 и больных АГ I молодых мужчин корреляционных взаимоотношений между показателями ВСР, параметрами ЭхоКГ, 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 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.) была сформирована 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,

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатели	Здоровые	Больные АГ 1	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

нарушение функции щитовидной железы, печеночную и почечную недостаточность, лица с психическими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, а также те, у кого 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 1 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 пациентов). 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 (ДАД) АД, 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 его нарушениях 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 эхокардиографии (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 = 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 (ВРС) использовали методику Баевского Р.М. [4] на аппарате “Полиспектр” исходно в положении 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 спектра (TP – Total Power) 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. Подсчет коэффициента атерогенности (КА) выполняли по формуле Климова.

Данные исследований представлены в виде среднего значения и ошибки среднего. Математическую обработку материала проводили с помощью статистического пакета Excel, Statistica 6 с использованием параметрической статистики (критерий Стьюдента), корреляционный анализ проводили по Спирмену; динамику параметров изучали с использованием парного критерия Стьюдента.

Таблица 2

Липидный спектр крови обследованных лиц

Показатели липидного спектра крови	Здоровые	Больные АГ 1	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

Результаты:

По росту группы не различались ($p=0,57$). Больные АГ 1 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).

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 1 по сравнению с практически здоровыми лицами свидетельствуют о ранних изменениях в липидном спектре крови при развитии АГ.

По данным, представленным в табл. 3, 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 1 получены статистически значимые различия ($p<0,01$). При оценке вариабельности АД в дневное и ночное время показатели САД и ДАД были в пределах нормы в обеих группах, однако в группе АГ 1 дневная вариабельность САД и ночная вариабельность САД и ДАД были достоверно выше по сравнению с практически здоровыми ($p=0,01$).

По данным ЭхоКГ с доплеровским исследованием кровотока (табл. 4) у больных АГ 1 масса миокарда

была выше по сравнению с практически здоровыми лицами ($p=0,02$), но при пересчете этого показателя на площадь поверхности тела группы не различались ($p=0,29$). Также не было различий при сравнении объемных показателей ЛЖ, все они укладывались в пределы нормальных значений. У больных АГ 1 толщина задней стенки ЛЖ была больше по сравнению с практически здоровыми ($p=0,02$).

При анализе параметров транзитного кровотока в группе больных АГ 1 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 ВРС в состоянии покоя (табл. 5) у больных АГ 1 были статистически выше показатели ЧСС, САД, ДАД по сравнению с практически здоровыми ($p<0,001$). Все показатели временного анализа (RRNN, SDNN, RMSSD, pNN50, CV) были ниже в группе АГ 1 ($p<0,01$). При сравнении показателей спектрального анализа в состоянии покоя в группе АГ 1 значения всех мощностей (TP, VLF, LF, HF) были достоверно ниже ($p<0,01$) по сравнению с практически здоровыми. Индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF у больных АГ 1 был на 35 % ниже по сравнению с практически здоровыми.

Таблица 3

Показатели СМАД у практически здоровых и больных АГ 1

Показатели СМАД	Здоровые	Больные АГ 1	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
ИВ САД, %	5,63±1,87	65,29±6,13	0,00
ИВ 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
ИВ САД, %	6,16±1,62	50,33±6,86	0,00
ИВ 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 1

Показатели ЭхоКГ	Здоровые	Больные АГ 1	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

ми. 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 1, и отмечалась тенденция к увеличению на 24 % относительного вклада очень низкочастотной составляющей спектра (%VLF) по сравнению с практически здоровыми.

По данным, представленным в табл. 6, при АОП у больных АГ 1 были статистически выше ($p<0,001$)

показатели ЧСС, САД, ДАД по сравнению с практически здоровыми лицами. Все показатели временного анализа были ниже в группе АГ 1, при этом статистически значимые различия ($p<0,01$) были получены при сравнении RRNN, SDNN, pNN50, CV. Показатель RMSSD у больных АГ 1 был незначимо ниже ($p=0,28$) по сравнению с практически здоровыми. При сравнении показателей спектрального анализа в покое в группе АГ 1 значения всех мощностей спектра (TP, VLF, LF, HF) были достоверно ниже ($p<0,01$), а индекс ваго-

Таблица 5

Показатели ВРС у практически здоровых и больных АГ 1 в состоянии покоя

Показатели	Здоровые	Больные АГ 1	p
ЧСС лежа	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, n.u.	57,31±2,80	62,50±2,69	0,04
HF norm, n.u.	42,69±2,80	37,50±2,69	0,19
LF/HF	1,73±0,27	1,13±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 1 при активной ортостатической пробе

Показатели	Здоровые	Больные АГ 1	p
ЧСС стоя, уд./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

симпатического взаимодействия LF/HF у больных АГ 1 был на 12 % выше по сравнению с практически здоровыми. Достоверной разницы в структуре спектра при АОП при сравнении двух групп 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 1.

У больных АГ 1 выявлены корреляционные зависимости между показателями ЭхоКГ (размерами левого предсердия, КДР, КСР, ФВ, показателями трансмитрального кровотока) и липидным спектром, и показателями временного анализа ВРС лежа (RRNN, мс; RRNN, мс; RMSSD, мс) (табл. 7).

Обсуждение

Масса тела, ИМТ, рассматриваемые в качестве факторов риска и неблагоприятного прогноза АГ, во второй группе (с АГ 1) 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 результатам 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 1) морфологических изменений в сердечной мышце. Значимые раз-

Таблица 7

Корреляционные взаимосвязи между показателями ВРС, ЭхоКГ, уровнем липидов в сыворотке крови у больных АГ 1 ($p<0,05$)

Показатели	Масса миокарда, г	ЛП, см	КДР, см	КСР, см	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	ФВ, %	пик Е, м/с	пик А, 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
ОХС	-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 временного анализа лежа по данным ВРС:														
RRNN, мс													-0,69	-0,70
RMSSD, мс													0,7	0,7

личия 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 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 как начинающиеся нарушения вегетативной регуляции ССС при АГ I.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи вегетативных и 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 увеличе-

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

Выводы

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 и при АОП) по сравнению с практически здоровыми лицами. На начальном этапе формирования АГ происходит включение адаптационных механизмов, поддерживающих нейро-гуморальную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности.

Литература

1. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма. — Ставрополь: Принт-мастер, 2002. — 112 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability 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 variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) Москва, 2002, 52 с.
5. Variability 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 variability 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 variability 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) and 25 healthy male controls (mean age 30,27±0,59 years).

Both groups underwent 24-hour blood pressure monitoring (BPM), echocardiography (EchoCG) with Doppler ultrasound, heart rate variability (HRV) assessment and measurement of serum cholesterol and its fractions.

Analysing correlations between autonomous regulation parameters, cholesterol and cholesterol fractions, and myocardial structure and function, it was observed that in AH I patients, both the number and strength of correlations were greater than in healthy controls. It could point to greater rigidity of neuro-humoral cardiovascular regulation in AH I patients, comparing to healthy individuals.

Keywords: Arterial hypertension, heart rate variability, neuro-humoral regulation, young men.

Поступила 10/07-2008

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИЙ У КУРЯЩИХ МУЖЧИН В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Петросян К. Р., Автандилов А. Г.

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Резюме

Проведено исследование и оценка структурно-функциональных изменений артерий у 157 курящих и 45 некурящих мужчин в возрасте 20–75 лет с использованием ультразвуковой и осциллометрической методик. В ходе исследования выявлена тенденция к увеличению толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у курящих мужчин с 40 лет, а нарушение функции эндотелия в виде снижения эндотелий-зависимой вазодилатации — с 35–38 лет, что на десятилетие опережает появление данных изменений у некурящих мужчин. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии у курящих мужчин тесно коррелирует с возрастом, индексом курения, индексом массы миокарда левого желудочка, скоростью пульсовой волны.

Ключевые слова: курение, возраст, эндотелий, общая сонная артерия, плечевая артерия.

В последние годы большое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний придается нарушению функции эндотелия.

Эндотелий, являющийся паракринным органом, представляет собой монослой эндотелиоцитов, вырабатывающих большое количество важнейших биологически активных веществ. Под дисфункцией эндотелия (ДЭ) понимают нарушение процессов, обеспечивающих поддержание местного гемостаза, сосудистого тонуса и регуляцию пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку [8]. Прежде всего, ДЭ — это дисбаланс между наиболее значимыми вазоактивными веществами, продуцируемыми эндотелием: между вазодилататором — молекулой оксида азота — и вазоконстриктором — эндотелином-1.

Поскольку между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и их непосредственной манифестацией нет прямой взаимосвязи и лишь накопление действия этих факторов риска в определенный момент приводит к клиническим проявлениям, весьма вероятно, что именно процессы, происходящие в эндотелии, на границе между кровью и сосудистой стенкой, фактически и должны рассматриваться в качестве промежуточного звена между факторами риска и проявлениями болезни [10].

Доказано, что состояние самого эндотелия может влиять не только на сосудистый тонус, но и структуру артерий. Утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий рассматривают как ранний и весьма чувствительный признак атеросклероза. Было отмечено, что увеличение толщины КИМ сонной артерии положительно коррелирует с нарушением эндотелий — зависимой вазодилатации. Таким образом, невозможно четко определить, какой из процессов является иницирующим — дисфункция эндотелия или атеросклероз. Становится понятен тот факт, что ремоделирование сосудов и дисфункция эндотелия — это две стороны одного и того же процесса, тесно связанные между собой.

Хорошо известно, что курение является мощным независимым фактором риска возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Процессы, ведущие к нарушениям состояния сердечно-сосудистой системы под воздействием курения, чаще всего носят кумулятивный характер [11]. К данным процессам можно отнести: 1) изменение соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности; 2) снижение способности крови переносить кислород из-за карбоксигемоглобинемии, 3) повышение содержания гомоцистеина в сыворотке крови, 4) влияние инфекционных агентов, 5) гипертензию, которая, по-видимому, может иметь отношение также и к острым механизмам. Зависимость между количеством выкуриваемых сигарет и риском, обусловленным перечисленными механизмами, имеет линейный характер. Другие механизмы вызывают острые изменения, которые повышают риск инфаркта миокарда непосредственно в момент активного или пассивного курения. К таким механизмам относятся: 1) развитие дисфункции эндотелия, которая обычно развивается постепенно под влиянием перечисленных выше факторов, но иногда, согласно исследованиям, может развиваться остро в результате даже получасового воздействия окружающего табачного дыма, 2) развивающийся на фоне эндотелиальной дисфункции острый тромбоз; 3) аритмии [2].

Курение не только само по себе, но и в сочетании с другими факторами риска (ФР) значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Так, по данным российских исследователей, у мужчин 50–69 лет (г. Москва) наличие только одного ФР — артериальной гипертензии или курения, или гиперхолестеринемии увеличивает смертность от ишемической болезни сердца и мозговых инсультов в 3,5 раза, сочетанное же действие нескольких ФР увеличивает смертность в 5–7 раз [3].

Как правило, изучение патологических изменений сердечно-сосудистой системы начинается после

Таблица 1

Данные ультразвукового исследования артерий

Показатели		Курящие мужчины (n = 157)			Группа контроля (n = 45)		
		1 группа (20–39 лет)	2 группа (40–59 лет)	3 группа (60–75 лет)	1к группа (20–39 лет)	2к группа (40–59 лет)	3к группа (60–75 лет)
Число обследованных		61	50	46	20	16	9
Возраст, годы		29,4±4,5	48,5±9,6	65,8±6,8	28,5±5,1	46,6±6,6	66,2±4,4
Общая сонная артерия	ТКИМ, мм	0,54±0,13	0,84±0,11	1,18±0,14*	0,51±0,08	0,70±0,14	0,97±0,15*
	D, мм	5,4±0,5	5,7±0,5	5,9±0,7	5,4±0,6	5,8±0,5	6,3±0,8
	Vps, см/с	109,2±12,1	77,8±16,7	59,3±17 [#]	111,6±15,3	89,3±13,8	73,7±11,4 [#]
	Ved, см/с	21,3±5,4	19,0±7,2	13,7±4,8 [#]	23,9±6,2	21,6±5,3	16,6±3,9 [#]
	TAMX, см/с	38,4±5,8	33,3±6,7	28,2±7,7	37,5±6,2	34,8±5,5	29,4±5,2
	PI	1,6±0,4	1,8±0,6	2,1±0,5	1,7±0,5	2,0±0,5	2,5±0,6
	RI	0,72±0,05	0,74±0,08	0,79±0,08	0,75±0,07	0,77±0,04	0,81±0,05
Плечевая артерия	D, мм	3,4±0,4	3,5±0,5	4,1±0,7	3,3±0,6	3,8±0,6	4,2±0,5
	Vps, см/с	97,4±18,9	79,3±13,4	68,0±16,1 [#]	101,5±12,7	88,2±12,9	75,4±15,2 [#]
	Ved, см/с	6,1±1,5	5,2±0,9	5,8±1,4	5,5±0,8	6,3±1,5	4,4±1,3
	TAMX, см/с	20,5±11,7	16,8±9,4	16,3±5,9	19,5±8,3	18,9±7,7	16,1±9,1
	PI	4,7±1,3	5,2±2,9	5,5±1,1 [#]	4,6±1,5	5,1±2,0	5,6±1,4 [#]
	RI	0,79±0,03	0,81±0,05	0,9±0,05 [#]	0,83±0,1	0,85±0,07	0,92±0,04 [#]
ЭЗВД, %		13,4(11;13)	9,5(8;12)	5,7(4;7) [#]	14,7(12;16)	10,9(9;13)	7,2(5;10) [#]
ЭНЗВД, %		20,3(18;23)	19,4(17;21)	18,9(16;20)	22,2(20;25)	20,9(18;22)	21,1(19;23)
ИВД		1,51±0,07	1,55±0,09	2,2±0,1	1,51±0,08	1,5±0,07	2,06±0,1
Данные ОКО	СПВ, м/с	7,3±0,7	8,2±0,9	8,8±0,5	7,4±0,6	8,5±0,8	8,7±0,4
	ППА, мл/мм рт.ст.	0,043±0,01	0,041±0,02	0,036±0,02	0,042±0,02	0,039±0,02	0,035±0,01

Примечания: данные ЭЗВД и ЭНЗВД представлены в виде Ме – медианы; (25 %; 75 %) – интерквартильный размах; *p<0,05 при сравнении с группами 1, 2, 1к, 2к; [#]p<0,05 при сравнении с группами 1, 1к.

или во время манифестации клинических проявлений заболевания, когда истинный первичный патологический процесс наслаивается на вторичную инволюционную структурную перестройку артериального сосудистого русла. Зачастую трудно определить, какой из процессов вносит больший вклад в развитие патологии (особенно это касается пожилых людей), т. к. морфологические эквиваленты перечисленных процессов очень близки и имеют сходную ультразвуковую картину. Динамика возрастной перестройки сосудистой системы до сих пор остается слабо изученной.

Учитывая вышеизложенные факты, очевидна необходимость не только выявления ранних форм заболевания и проведения активных профилактических мер в отношении имеющихся факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и изучение возрастной инволюции сердечно-сосудистой системы доступными неинвазивными методами.

В клинических исследованиях последних лет для оценки функции эндотелия периферических артерий используют, в основном, неинвазивные методики. Наиболее рациональным способом оценки функции и состояния эндотелия является ультразвуковое исследование комплекса интима медиа (КИМ) общих сонных артерий, а также изучение регуляции тонуса сосудов: эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД)

плечевой артерии с помощью ультразвукового метода проведения пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ) и с экзогенными нитратами, которые, действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, вызывают эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД).

Помимо ультразвукового исследования, к наиболее простым и доступным методикам оценки сосудистых и гемодинамических показателей относится объемная компрессионная осциллография (ОКО), принцип которой основан на сравнении изменений мгновенных значений давления в измеряемом сосуде с нарастающим давлением в измерительной манжете, абсолютные значения которого регистрируются одновременно с осциллометрической кривой артериального пульса.

Целью исследования является изучение структурно-функциональной перестройки артерий у курящих и некурящих мужчин в возрастном аспекте.

Материал и методы

Обследовано 202 практически здоровых мужчин разного возраста (от 20 до 75 лет) без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, изменений в липидном статусе и сахарного диабета, с нормальными показателями артериального давления (АД) и индекса массы тела (ИМТ). Из них 157 муж-

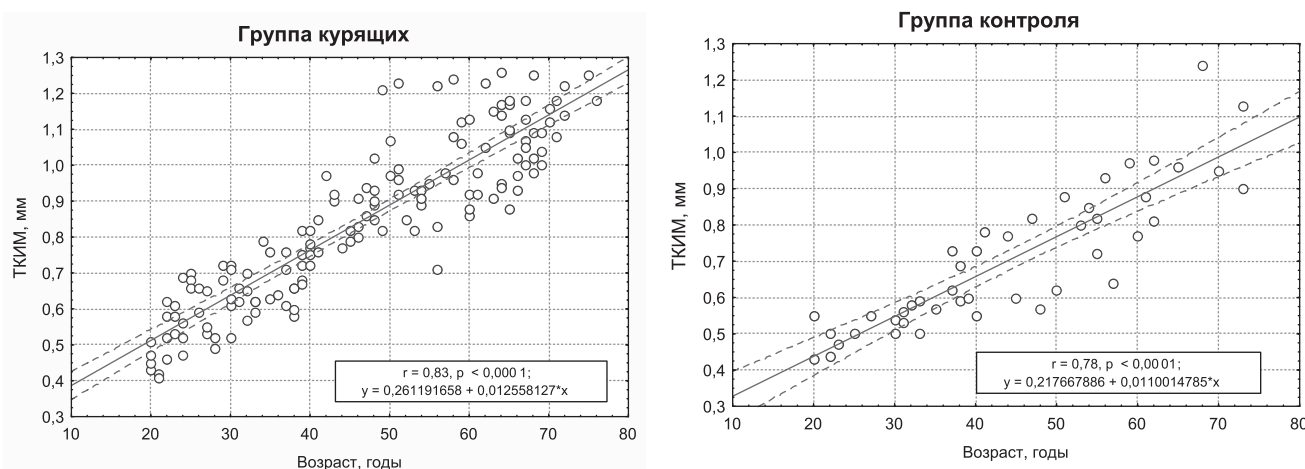


Рис. 1. Корреляционная зависимость ТКИМ от возраста у курящих и в группе контроля.

чин были курящими и 45 — некурящими (контрольная группа). Исследуемые были разделены на возрастные подгруппы, согласно классификации ВОЗ. В первую подгруппу вошли мужчины 20–39 лет, во вторую — 40–59 лет, в третью — 60–75 лет.

Проводились антропометрические измерения с расчетом ИМТ; биохимическое исследование крови (с определением уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов); ЭхоКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных и плечевых артерий с проведением проб (реактивной гиперемии и с нитроглицерином), объемная компрессионная осциллометрия. У курящих мужчин учитывался стаж курения и количество выкуриваемых в день сигарет с вычислением индекса курения (ИК), выражаемого числом пачка-лет. $ИК = (Ч \times С) / 20$, где Ч — число выкуриваемых сигарет (в сутки), С — стаж курения (годы), 20 — количество сигарет в условной пачке.

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов производилось в состоянии покоя по стандартной методике с помощью аппарата Vivid 3 Expert (General Electric, USA).

Эхокардиографическое исследование проводилось секторным датчиком в диапазоне частот 1,5–3,0 МГц. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux R.: $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$. Кроме того, рассчитывался показатель индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), вычисляемый как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критериями гипертрофии ЛЖ у исследуемых мужчин являлись значения толщины МЖП и ЗСЛЖ $> 1,2$ см, ММЛЖ > 259 г; ИММЛЖ > 134 г/м² (PENN Convention).

Дуплексное сканирование общих сонных (ОСА) и плечевых артерий (ПА) выполнялось линейным датчиком с частотой 7,5–10,0 МГц. Методика исследования включала в себя визуализацию, а также оценку доплеровского спектра ОСА и ПА. Толщина ком-

плекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии измерялась по стандартной методике в В-режиме по задней стенке (относительно датчика) проксимальнее бифуркации на 1 см. В спектральном доплеровском режиме оценивались скоростные параметры кровотока (V_{ps} — пиковая систолическая скорость, V_{ed} — конечная диастолическая скорость, $TAMX$ — усредненная по времени максимальная скорость) и показатели периферического сопротивления (PI — индекс пульсации, RI — индекс резистивности). ЭЗВД плечевой артерии изучали по методу, предложенному D. Celermajer [7]. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования с синхронной записью ЭКГ; диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией. Стимулом ЭЗВД была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. В манжете создавали давление 200–250 мм рт.ст. на 5 минут, после чего давление устранили, диаметр и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение пяти минут с интервалом в 30 секунд. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более считали нормальной реакцией. Меньшая степень прироста диаметра расценивалась как патологическая реакция, а вазоконстрикция — как парадоксальная реакция. Через 15 мин после восстановления диаметра ПА больной принимал 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. В данной методике нитроглицерин использовали в качестве эндотелий-независимого стимула, вызывающего релаксацию периферических сосудов. Измерение повторяли через 2 и 5 мин после приема нитроглицерина. Реакцию на нитроглицерин рассчитывали как разницу диаметра на 2-й минуте после приема нитроглицерина и исходного.

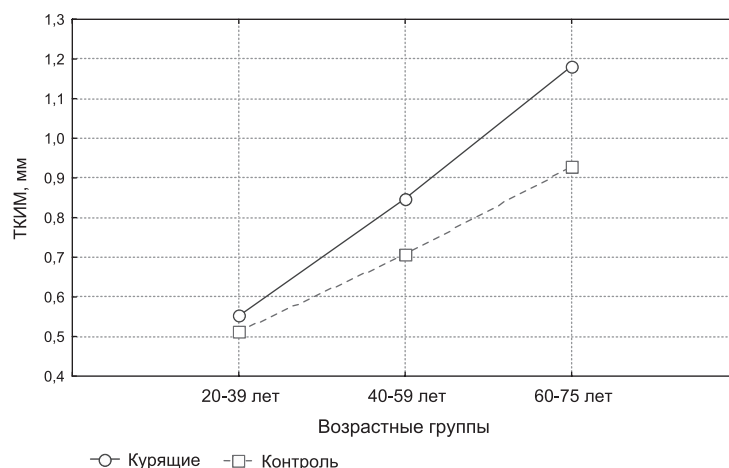


Рис. 2. Возрастная динамика ТКИМ.

Нормальным считался прирост диаметра на 20–25 %. Рассчитывался индекс вазодилатации (ИВД), равный отношению ЭНЗВД к ЭЗВД.

Объемную компрессионную осциллометрию проводили после 10-минутного пребывания в состоянии покоя при помощи аппарата АПКО-8-РИЦ (ООО “НПО Сетал”, Россия) в положении сидя с индивидуальным подбором манжеты, автоматическим плавным нагнетанием воздуха и автоматической декомпрессией. Регистрация осциллограмм проводилась с двухминутным интервалом 2–3 раза, для расчетов принимались средние значения показателей нескольких измерений.

Статистический анализ проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft office 2003, USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm sd$). Для оценки достоверности различий в группе использовали парный критерий Вилкоксона, для оценки достоверности различий между группами использовали U – тест Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен при помощи вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При анализе данных клинико-демографических показателей значимых различий между пациентами выявлено не было.

По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий средняя величина ТКИМ в группе курящих составила $0,84 \pm 0,22$ мм (от 0,41 до 1,26 мм), в группе контроля — $0,71 \pm 0,19$ мм (от 0,43 до 1,24 мм). На рис. 1 наглядно показана тесная корреляционная связь между ТКИМ и возрастом. Коэффициент корреляции (r) в группе курящих равен 0,83, в группе контроля — 0,78 (в обоих случаях $p < 0,0001$). Также

выявлена тесная корреляционная связь между ТКИМ и количеством выкуриваемых сигарет, стажем курения, индексом курения. Анализ данных по возрастным группам показал, что у курящих увеличение ТКИМ с возрастом происходит быстрее, чем у некурящих (рис.2). Следует отметить, что в возрастных группах 20–39 и 40–59 лет значения ТКИМ находились практически в пределах нормы (табл.1), тенденция к увеличению отмечалась с 50 лет. У курящих тенденция к увеличению ТКИМ отмечалась значительно раньше — с 40 лет, а в возрасте 50–60 лет значения ТКИМ уже превышали нормальные (> 1 мм). Связь между факторами риска и величиной комплекса интима-медиа сонных артерий была убедительно доказана многими экспериментальными и клиническими исследованиями [6].

При анализе диаметра сонных и плечевых артерий в покое достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Однако отмечалась слабая корреляционная зависимость между диаметром общих сонных артерий и возрастом: у курящих $r = 0,23$ ($p < 0,001$), у некурящих $r = 0,27$ ($p < 0,001$). Увеличение диаметров артерий с возрастом является компенсаторной реакцией на утолщение сосудистой стенки, связанное с инволюционными процессами. К более раннему увеличению диаметра сонных артерий приводят патологические процессы, сопровождающиеся утолщением сосудистой стенки — такие, как атеросклероз. Развивающееся увеличение диаметра предотвращает снижение объемного притока крови к мозгу [4].

Скоростные показатели кровотока общих сонных и плечевых артерий V_{ps} , V_{ed} и $TAMX$ с возрастом имели тенденцию к снижению как в группе курящих, так и в группе контроля. Достоверные межгрупповые различия выявлены только по показателям V_{ps} ОСА в старших возрастных группах ($p < 0,05$). Значения и динамика изменений скоростных показателей ОСА приведены на рис. 3. Оценка показателей перифери-

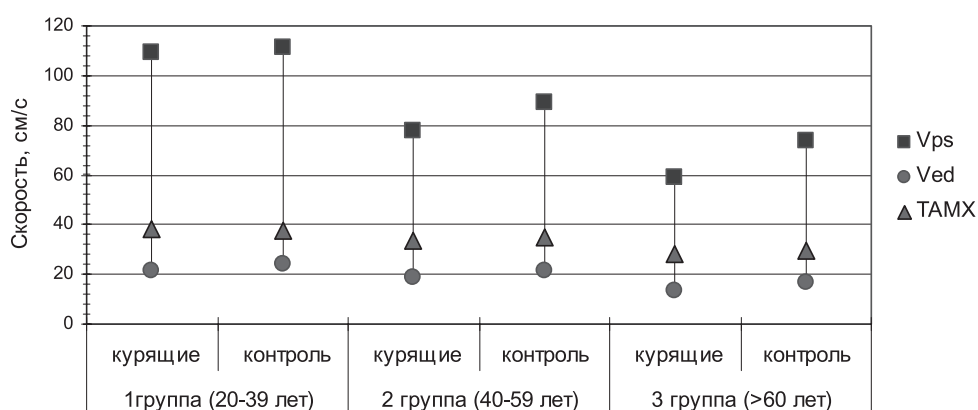


Рис. 3. Динамика скоростных показателей ОСА.

ческого сопротивления (RI, PI,) выявила достоверные различия между 1 и 3 возрастными группами ($p < 0,05$) и тенденцию к их увеличению с возрастом.

Вазодилатационный ответ плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией уменьшался с возрастом. Прирост диаметра ПА у курящих составил 13,4 % в первой возрастной группе, 9,5 % — во второй, 5,7 % — в третьей; в группе контроля последний составил 14,7 %; 10,9 %; 7,2 % соответственно. Парадоксальная реакция наблюдалась у 11 курящих мужчин (23,9 %) в группе старше 60 лет и у 1 мужчины (11,1 %) в группе контроля соответствующего возраста. Полученные данные свидетельствуют о прогрессивном уменьшении способности эндотелия к продукции оксида азота в процессе старения организма, причем нарушение ЭЗВД у курящих происходит в более раннем возрасте (35–40 лет) и далее прогрессивно снижается. Также выявлена обратная корреляция между ТКИМ сонной артерии и изменением диаметра плечевой артерии в процессе реактивной гиперемии ($r = -0,68$; $p = 0,0014$).

Изменение диаметра ПА через 2 минуты после приема нитроглицерина представляет основу эндотелий — независимой вазодилатации в ответ на экзогенное введение оксида азота. Отмечено уменьшение вазодилатационного ответа на нитроглицерин с возрастом у курящих. В группе контроля ЭЗВД незначительно уменьшалась или оставалась в норме (табл.1), что свидетельствует об уменьшении способности эндотелия к продукции NO и, возможно, усилении ответа гладкой мускулатуры. В многочисленных исследованиях показано, что нитраты оказывают значительное воздействие на артерии со сниженной и/или утраченной функцией эндотелия [5]. Полученные данные подтверждают, что уменьшение реакции сосудов на повышенный кровоток, создаваемый реактивной гиперемией, не соответствует сохранной или слабо нарушенной реакции эндотелия на действие нитратов.

Важным показателем ремоделирования сердечно-сосудистой системы является ИММЛЖ.

В нашем исследовании его величина в среднем составила $78,6 \pm 18,2 \text{ г/м}^2$. При анализе данных по группам ИММЛЖ увеличивался с возрастом и в старшей возрастной группе составил $95,4 \pm 12,3 \text{ г/м}^2$. Между курящими и группой контроля по показателю ИММЛЖ статистически значимых различий не выявлено, но была выявлена значимая корреляция с ТКИМ ($r = 0,77$, $p < 0,001$).

Сосудистое ремоделирование в виде гипертрофии интимы и медиы выражается, прежде всего, в центральных артериях эластического типа — таких, как аорта и общая сонная артерия. В проводящих периферических артериях мышечного типа артериальная перестройка менее выражена. Ремоделирование сочетается с ригидностью и включает артерии, не подверженные атеросклерозу — такие, как плечевая артерия.

В большинстве отечественных и зарубежных работ показано последовательное нарастание жесткости артерий с увеличением возраста и высокая прямая корреляционная связь скорости пульсовой волны (СПВ) с выживаемостью пожилых пациентов [12]. СПВ демонстрировала высочайшую предсказательную ценность в отношении ИБС у пациентов в возрастном интервале от 70 до 100 лет (отношение шансов — 17,44) по сравнению с АД [1].

В нашем исследовании показатели ригидности плечевой артерии — СПВ и податливость плечевой артерии (ППА) оценивались при помощи метода объемной компрессионной осциллографии (ОКО). Было выявлено увеличение СПВ и снижение податливости в процессе старения, что совпадает с данными, полученными в результате исследований последних лет [9]. Достоверных отличий по показателям СПВ и податливости между курящими и некурящими в соответствующих возрастных группах выявлено не было. Обнаружена корреляционная взаимосвязь СПВ с возрастом ($r = 0,55$, $p = 0,001$), с ИММЛЖ ($r = 0,53$, $p < 0,001$) и индексом курения ($r = 0,5$, $p < 0,001$).

Выводы

1. Курение является не только мощным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и этиологическим фактором поражения сосудов.

2. Сосудистое ремоделирование прежде всего выражено в центральных эластических артериях. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии у курящих тесно коррелирует с возрастом, количеством выкуриваемых сигарет, ИММЛЖ, СПВ.

3. Нарушение эндотелий — зависимой вазодилатации у курящих в процессе старения развивается раньше

и прогрессивно ухудшается, что выражено в обратной тесной корреляционной связи ЭЗВД с возрастом. Эндотелий-независимая вазодилатация с возрастом ухудшается незначительно или остается не измененной.

4. Метод ОКО является наиболее простым и доступным в дополнение к ультразвуковому исследованию в оценке ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

5. Из всех диагностических критериев, отражающих структурно-функциональную перестройку артерий под воздействием курения, наиболее значимыми являются: увеличение ТКМ и уменьшение ЭЗВД.

Литература

1. Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А. и др. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста// Российский кардиологический журнал 2005; 3: 25–27.
2. Андреева Т. И., Красовский К. С. Табак и здоровье. Киев 2004. — с 101.
3. Камардина Т.В. Современное состояние проблемы табакокурения и возможные пути ее решения (обзор литературы)// Общественное здоровье и профилактика заболеваний 2004; 5: 46–58.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Москва 2003. — с 279.
5. Лупанов В.П. Нитраты при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания// Consilium Medicum 2006; 5: 14–18.
6. Bond MG., Barnes RW., Riley WA. et al. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the atherosclerosis risk in communities study// Neuro imaging 1991; 1: 68–73.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis// Lancet 1992; 340: 1111–15.
8. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications// Prog. Cardiovascular Dis. 1997; 39: 287–324.
9. Juonala M, Kuhunen M et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study// Eur Heart J. 2007; 12.
10. Lusher TF. Receptor-mediated endothelial vascular regulation //Arzneimittelforschung 1994; 44: 3A: 418–419.
11. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms// Curr. Vasc. Pharmacol. 2007; 5(4): 276–92.
12. Takahashi K, Miura S, Mori-Abe A et al. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging // Gynecol. Obstet. Invest. 2005; 60(3): 162–166.

Abstract

Arterial structure and function were examined by ultrasound and oscillometry methods in 157 smoking and 45 non-smoking men aged 20–75 years. In male smokers, increased intima-media thickness of common carotid artery (CCA IMT) was observed from the age of 40 years, and endothelial dysfunction, manifested in reduced endothelium-dependent vasodilatation — from the age of 35–38 years, which is 10 years earlier than in non-smoking males. In smoking men, CCA IMT correlated with age, smoking index, left ventricular myocardial mass index, and pulse wave velocity.

Keywords: Smoking, age, endothelium, common carotid artery, brachial artery.

Поступила 30/04-2008

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КАРДИОВЕРСИИ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ МЕРЦАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Котляров А.А., Александрова Т.С., Грибанов А.Н., Карякина Т.Н.

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, кафедра госпитальной терапии медицинского факультета, Саранск

Мерцание предсердий (МП) является одной из наиболее частых форм нарушений сердечного ритма [1]. Как известно, МП может не только снижать качество жизни, но и влиять на прогноз, особенно у пациентов с органическими заболеваниями сердца [4, 5]. Наибольшие затруднения возникают при лечении персистирующей формы МП, что объясняется как недостаточной эффективностью кардиоверсии (КВ), так и сложностями, возникающими при подборе противорецидивной терапии [2, 3].

Цель исследования — изучить влияние эмоксипина и рибоксина на результаты кардиоверсии (КВ) при персистирующем мерцании предсердий.

Материал и методы

Обследованы 3 группы пациентов. Первую группу составили 30 пациентов, получавших стандартную терапию. Вторую — 25 пациентов, которым, наряду с базисной терапией, вводили эмоксипин по 50 мг/сут внутривенно. Третья группа — 20 пациентов, которым назначали рибоксин по 200 мг/сут внутривенно. Стандартная терапия мерцания предсердий включала препараты для контроля частоты желудочковых сокращений (бета-адреноблокаторы—77 %, амиодарон—23 %, комбинацию бета-адреноблокатор + амиодарон — 17 %) и профилактики тромбоза предсердий (варфарин) [5].

Программа обследования:

— оценка качества жизни при помощи опросников: SF 36, ACS и Миннесотского Университета (в первые сутки нарушения ритма (ретроспективно) и через 5 суток после КВ);

— проведение теста 6-минутной ходьбы (при поступлении в стационар и через 5 суток после КВ);

— определение уровня холестерина и триглицеридов (при поступлении в стационар и через 5 суток после КВ);

— ЭхоКГ (на фоне МП и через 5 суток после КВ);

— ЭКГ и ХМ ЭКГ (в первые сутки после КВ).

По ЭКГ оценивали длительность PQ, QT и QRS,

дисперсию QT, по ХМ ЭКГ — ЧСС_{min} и ЧСС_{max}, количество желудочковых (Ж) и наджелудочковых (НЖ) нарушений ритма сердца, по ЭхоКГ — конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР), фракцию выброса (ФВ), размеры левого предсердия (ЛП). Сравнивали изменения параметров до и после КВ.

Результаты

У 27 пациентов (90 %) 1-й группы фоновым заболеванием были сердечно-сосудистые (ССЗ), из них у 11 больных (37 %) выявлена стенокардия напряжения II-III ФК, у 16 (53 %) — артериальная гипертензия (АГ). У 3-х пациентов (10 %) этиологический фактор не установлен. Во 2-й группе пароксизм МП развился на фоне ССЗ у 23 пациентов (92 %), из них у 4 (16 %) выявлена стенокардия напряжения II-III ФК, у 11 (44 %) — ГБ. Идиопатический характер МП установлен у 2-х пациентов (8 %). В 3-й группе пароксизм МП развился на фоне ССЗ у 20 пациентов (100 %), из них у 8 (40 %) выявлена стенокардия напряжения II-III ФК, у 9 (45 %) — АГ.

Мерцание предсердий представляет для больных опасность тромбоэмболических осложнений, риск которых довольно высок, и негативное влияние аритмии на сердечную гемодинамику. Поэтому необходимо восстановление синусового ритма. Распространенными относительными противопоказаниями для купирования МП являются возраст больных и длительность МП [4, 5]. Мы проанализировали данные показатели в обследуемых группах. Средний возраст больных в трех группах — 52±2 года. Давность МП в 1-й группе составила 64±11 дней, во 2-й группе — 50±6 дней, в 3-й группе — 137±51 дней (табл. 1).

Приведенные результаты показывают, что по возрастному фактору и давности МП обследованные пациенты не имели противопоказаний для восстановления синусового ритма.

Таблица 1

Характеристика групп больных

	Число больных в группах	Мужчины	Женщины	Давность аритмии (дни)	Средний возраст (годы)
1 группа	30	19 (63 %)	11 (37 %)	64±11	52±2
2 группа	25	23 (92 %)	2 (8 %)	50±6	52±2
3 группа	20	13 (65 %)	7 (35 %)	137±51	52±2

Таблица 2

Эффективность проводимой кардиоверсии в исследуемых группах

Кардиоверсия	МКВ		ЭКВ	
	Да	Нет	Да	Нет
1 группа	58 %	42 %	83 %	17 %
2 группа	91 %	9 %	72 %	28 %
3 группа	40 %	60 %	95 %	5 %

Существует два способа восстановления синусового ритма при персистирующем МП – фармакологический и при помощи электроимпульсной терапии [2,3]. В 1-й группе 18 больным (60 %) проводили электрическую кардиоверсию (ЭКВ), у 12 пациентов (40 %) для купирования МП использовали хинидин в средней дозе $1,3 \pm 0,1$ г/сут. Эффективность ЭКВ составила 83 %, а медикаментозной кардиоверсии (МКВ) – 58 %. У 6 больных синусовый ритм не восстановился. Рецидив МП развился у 12 пациентов (40 %) в среднем через 86 ± 31 дней. Во 2-й группе 14 пациентам (56 %) проводили ЭКВ, 11 пациентам (44 %) – МКВ. Эффективность ЭКВ составила 72 %, МКВ – 91 %. У 3-х больных ритм не восстановился. Рецидив МП во 2-й группе развился у 1 пациента (4 %) в среднем через 180 дней. В 3-й группе 7 пациентам (35 %) проводили ЭКВ, 13 (65 %) – МКВ. Эффективность ЭКВ составила 95 %, МКВ – 40 %. У 5 больных (25 %) ритм не восстановился. Рецидив МП развился у 2-х пациентов (10 %) через 26 дней (табл. 2).

До начала и после окончания лечения у всех пациентов была проведена оценка уровня качества жизни (КЖ) с использованием опросника “SF-36 Health Status Survey”. Опросник SF-36 состоит из 11 разделов, результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 означает полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: физическое и психическое благополучие. При оценке качества жизни во 2-й группе физический компонент здоровья (ФКЗ) увеличился на 7 % ($p=0,01$), психологический компонент здоровья (ПКЗ) увеличился на 9 % ($p=0,03$). В 3-й группе ФКЗ увеличился на 7 % ($p=0,004$), ПКЗ – на 5 % ($p=0,2$).

При анкетировании пациентов с помощью опросника ACS у пациентов 3-й группы до лечения личностная оценка своего состояния ($8,75 \pm 0,9$ баллов)

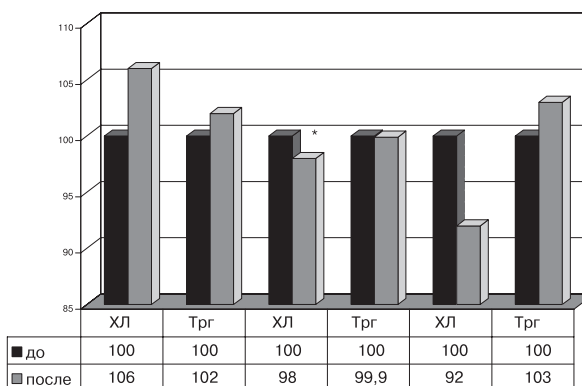


Рис. 1. Биохимические показатели крови до и после лечения метаболитами.

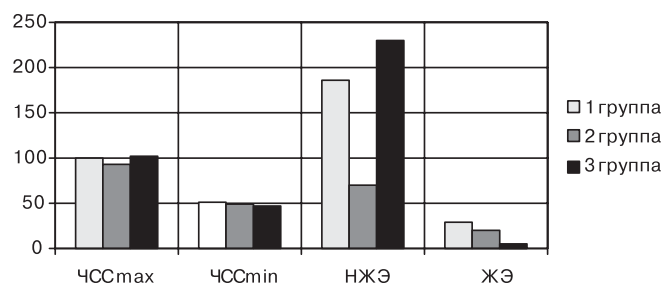


Рис. 2. Данные холтеровского мониторинга ЭКГ.

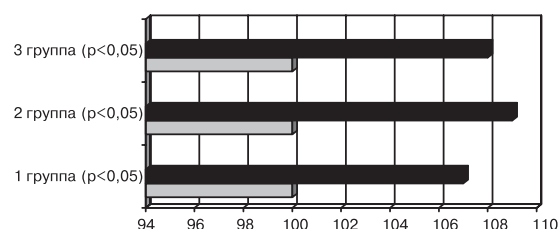


Рис. 3. Фракция выброса до и после кардиоверсии.

Таблица 3

Данные теста с 6-минутной ходьбой в исследуемых группах

	Расстояние, пройденное пациентами, м		
	1 группа	2 группа	3 группа
До лечения	320 ± 17	302 ± 12	294 ± 13
После лечения	349 ± 16	$401 \pm 9^*$	$362 \pm 13^*$

Примечание: * – отличие от исходных значений достоверно при $p<0,05$.

Таблица 4

Показатели ЭКГ в исследуемых группах

ЭКГ	1 группа	2 группа	3 группа
QT	0,42±0,01с	0,42±0,008с	0,44±0,01с
Дисперсия QT	0,43±0,03с	0,43±0,02с	0,45±0,04с
PQ	0,17±0,007с	0,18±0,006с	0,18±0,008с
QRS	0,082±0,001с	0,087±0,003с	0,083±0,008с

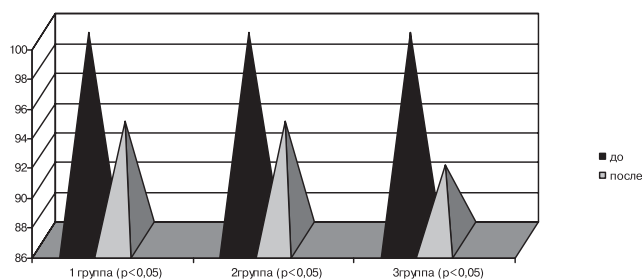


Рис. 4. КДР до и после кардиоверсии.

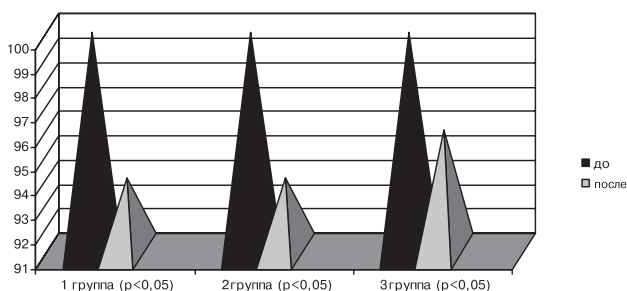


Рис. 5. КСП до и после кардиоверсии.

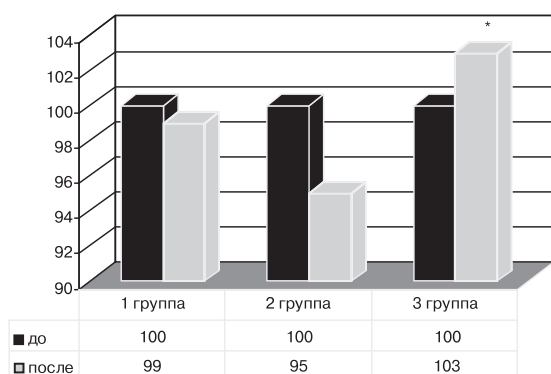


Рис. 6. Размеры ЛП до и после кардиоверсии.

была гораздо ниже, чем сумма баллов, характеризующая общее состояние здоровья ($11 \pm 0,86$ баллов, $p < 0,05$). На фоне лечения с включением в схему рибоксина как личностная, так и общая, и самооценка самочувствия увеличились и составили соответственно $11 \pm 0,55$ и $13,25 \pm 0,33$ баллов, $p < 0,05$.

Исследование качества жизни с помощью опросника Миннесотского Университета показало, что

во 2-й группе до лечения качество жизни соответствовало $41,2 \pm 8$ баллам, а после лечения — 34 ± 8 баллам ($p < 0,05$).

Таким образом, включение в схему лечения больных с МП метаболических средств — эмоксипина (50 мг/сут) и рибоксина (200 мг/сут) оказывает позитивное влияние на физические и психологические компоненты здоровья пациентов, что подтверждается их самооценкой.

При проведении теста 6-минутной ходьбы получены следующие результаты. В 1-й группе расстояния, пройденные пациентами до лечения, составили от 150 м до 500 м (в среднем — 320 ± 17 м), после лечения — от 200 м до 505 м (349 ± 16 м); во 2-й группе: до лечения — от 180 м до 420 м (302 ± 12 м), после лечения — от 300 м до 460 м (401 ± 9 м, $p < 0,05$); в 3-й группе: до лечения — от 180 м до 420 м (294 ± 13 м), после лечения — от 230 м до 500 м (362 ± 13 м, $p < 0,05$) (табл. 3).

Приведенные в табл. 3 данные показывают, что на фоне метаболической терапии достоверно увеличивается расстояние, проходимое пациентами за 6 минут. Только восстановление синусового ритма не сопровождается достоверным увеличением переносимости физической нагрузки у пациентов на фоне базисной терапии.

Биохимический анализ крови дал следующие результаты: у больных 1-й группы уровень общего холестерина (ОХ) увеличился на 6 % ($p = 0,4$), триглицеридов (ТГ) — на 2 % ($p = 0,8$); во 2-й группе ОХ уменьшился на 2 % ($p = 0,002$), ТГ уменьшились на 0,1 % ($p = 0,97$); в 3-й группе ОХ уменьшился на 8 % ($p = 0,1$), ТГ увеличились на 3 % ($p = 0,8$). Во 2-й группе на фоне лечения эмоксипином достоверно снизился ОХ, что не имело места в 1-й и 3-й группах (рис. 1).

Результаты ХМ ЭКГ после КВ показали, что в 1-й группе ЧСС max — 100 ± 4 в/мин, ЧСС min — 51 ± 1 в/мин; одиночные НЖ экстрасистолы (Э) — 186 ± 172 за сутки, ЖЭ — 29 ± 20 за сутки. У 3-х пациентов зафиксирован период асистолии — 1,4; 1,5 и 1,8 секунд; у 2-х больных — депрессия сегмента ST; у 1-го — короткие пароксизмы антидромной тахикардии с ЧЖС 200 в минуту и у 2-х — пароксизмы (НЖ) тахикардии с ЧСС 130 в минуту; у 1 больного — пароксизмы МП с ЧЖС 160 в минуту. Данные ХМ ЭКГ во 2-й группе: ЧСС max — 93 ± 7 в/мин, ЧСС min — 49 ± 1 в/мин; одиночные НЖЭ — 70 ± 44 за сутки, ЖЭ — 20 ± 13 за сутки. У 1 больного — короткие пароксизмы НЖ тахикардии с ЧСС max 150 в минуту, у 2-х боль-

ных зафиксирован период асистолии — 1,6; 1,7. По данным ХМ ЭКГ, в 3-й группе: ЧСС max — 102 ± 11 в / мин, ЧСС min — 47 ± 2 в / мин; одиночные НЖЭ — 230 ± 276 за сутки, ЖЭ — 5 ± 695 за сутки. У 3-х больных зафиксированы короткие пароксизмы НЖ тахикардии с ЧСС max 136 в минуту (рис. 2).

По результатам ЭКГ исследования достоверных различий в сравниваемых группах не выявлено (табл.4).

Данные ЭхоКГ по 1-й группе: ЛП уменьшилось на 1 % ($p=0,8$), КДР уменьшился на 3 % ($p=0,03$), КСР уменьшился на 6 % ($p=0,0045$), ФВ увеличилась на 8 % ($p=0,001$; рис. 3–6).

Данные ЭхоКГ по 2-й группе: ЛП уменьшилось на 5 % ($p=0,002$), КДР уменьшился на 3 % ($p=0,03$), КСР уменьшился на 6 % ($p=0,006$), ФВ увеличилась на 9 % ($p=0,001$; рис. 3–6).

Данные ЭхоКГ в 3-й группе: ЛП увеличилось на 3 % ($p=0,15$), КДР уменьшился на 4 % ($p=0,005$), КСР уменьшился на 8 % ($p=0,0002$), ФВ увеличилась на 8 % ($p=0,0008$; рис. 3–6).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что включение в схему лечения больных с персистирующим мерцанием предсердий метаболических препаратов позво-

ляет повысить не только показатели, характеризующие качество жизни пациентов (ПКЗ, ФКЗ, личностная и общая самооценка самочувствия), но и улучшить параметры, отражающие прогноз заболевания (КДР, ФВ, количество ЖЭ).

Выводы

1. Применение эмоксипина (50 мг/сут) и рибоксина (200 мг/сут) в комбинации с базисным лечением оказывает позитивное влияние на физические и психологические компоненты здоровья, увеличивается личностная и общая самооценка самочувствия, улучшается качество жизни.

2. Курсовая терапия эмоксипином (50 мг/сут) и рибоксином (200 мг/сут) улучшает параметры гемодинамики после кардиоверсии (уменьшается размер ЛП, КДР и КСР и увеличивается фракция выброса левого желудочка).

3. Применение эмоксипина (50 мг/сут) в течение 10 дней приводит к уменьшению уровня общего холестерина в плазме крови на 2 % по сравнению с исходными значениями.

4. На фоне метаболической терапии достоверно увеличивается расстояние, проходимое пациентами за 6 минут.

Литература

1. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. — 228 с.
2. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш. Фибрилляция предсердий: новый подход к интервенционному и хирургическому лечению // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. — 2006. — Т.1, № 3. — С. 40–46.
3. Канорский С.Г., Кручинова О.А., Зингилевский К.Б. Преимущества восстановления и поддержания синусового ритма у больных среднего возраста с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 2006. — № 9. — С. 31–35.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть II. Профилактика с помощью варфарина // Кардиология. — 2004. — № 5. — С. 87–99.
5. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation // Eur.Heart J. — 2001. — N.22. — P.1852–1923.

Поступила 28/02-2008

ВЛИЯНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА НА ТРОМБОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Медведев И.Н., Гамolina О.В.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

Резюме

Работа предпринята с целью оценки влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — лизиноприла (Диротон, “Gedeon Richter”, Венгрия) на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе.

35 больным назначали лизиноприл на 12 недель. Оценивали динамику липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационную активность тромбоцитов. Результаты обработаны согласно критерию Стьюдента.

Применение лизиноприла у больных артериальной гипертензией с нарушением толерантности к глюкозе оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и нормализует агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, тромбоциты, лизиноприл.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) нередко сочетается с различными компонентами метаболического синдрома, одним из которых является инсулинорезистентность, проявляющаяся на клиническом уровне нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Это способно усугубить течение АГ, способствовать дислипидемическим изменениям и, в конечном счете, повысить риск внутрисосудистого тромбообразования [1]. Ведущим механизмом возникновения тромбогенной опасности у больных АГ с НТГ является стимуляция (через активацию симпатoadренальной системы) активности тромбоцитов. В то же время терапевтические возможности современных гипотензивных средств, эффективно контролирующих уровень артериального давления в плане коррекции первичного гемостаза у больных АГ с НТГ, изучены недостаточно.

Большое количество современных исследований выполняется с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), т. к. эти препараты способны вызывать деремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ. Одним из ведущих механизмов позитивного влияния иАПФ на сердечно-сосудистую систему считается выраженное ослабление гуморального митогенного влияния ангиотензина II, что во многом обуславливает уменьшение гипертрофии миокарда и задержку атеросклеротического процесса. При этом недостаточно изучено влияние иАПФ у больных АГ с НТГ на тромбоцитарный гемостаз. В этой связи сформулирована цель исследования: провести оценку влияния одного из часто назначаемых больным АГ с НТГ иАПФ — лизиноприла — на агрегационную способность тромбоцитов.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 больных среднего возраста с АГ 1–2 степени, риск 1–2, с НТГ. Группу контроля составили 27 здоровых людей аналогичного возраста. Взятие крови производилось после 14-часового голодания. В плазме оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум”; общие липиды (ОЛ) набором фирмы “Лаксма” (Чехия); ХС ЛПНП рассчитывали по W.Friedwald et. al. [3]; ХС ЛПОНП определяли по известной формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [4]. Трактовка результатов производилась согласно критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейским обществом по изучению атеросклероза, Европейским обществом кардиологов и гипертензии [5, 6, 7]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [8], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [9] в модификации авторов [10]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы “Витал Диагностикум” и фосфолипидов по фосфору [4]. Производилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Осуществлялся подсчет коли-

Таблица

Агрегационная активность тромбоцитов у лиц с АГ и НТГ на фоне лечения лизиноприлом

Параметры		Лизиноприл (n=35, M±m)				Контроль (n=27, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	12 нед.	4 нед. после отмены	
агрегация тромбоцитов	АДФ, с	27,5±0,04	32,0±0,05 p ₁ <0,01	43,1±0,09 p ₁ <0,01	28,0±0,06 *	42,5±0,02 p<0,01
	Коллаген, с	24,8±0,15	25,6±0,03 p ₁ <0,01	33,4±0,11 p ₁ <0,01	24,9±0,07 *	33,3±0,06 p<0,01
	Тромбин, с	40,1±0,06	44,7±0,05 p ₁ <0,01	54,2±0,09 p ₁ <0,01	41,5±0,03 *	55,9±0,05 p<0,01
	Ристомин, с	28,3±0,07	36,3±0,07 p ₁ <0,01	45,8±0,06 p ₁ <0,01	29,0±0,12 *	46,4±0,09 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	34,9±0,12	38,6±0,12 p ₁ <0,01	47,0±0,05 p ₁ <0,01	33,8±0,11 *	46,2±0,03 p<0,01
	Адреналин, с	69,5±0,11	76,4±0,11 p ₁ <0,01	97,6±0,07 p ₁ <0,01	69,9±0,09 *	97,0±0,04 p<0,01
	АДФ + адреналин, с	24,2±0,07	28,2±0,07 p ₁ <0,01	35,4±0,07 p ₁ <0,01	25,2±0,07 *	35,7±0,08 p<0,01
	АДФ + коллаген, с	17,6±0,02	20,3±0,03 p ₁ <0,01	28,0±0,04 p ₁ <0,01	16,9±0,09 *	28,0±0,11 p<0,01
	Адреналин + коллаген, с	13,6±0,07	17,8±0,08 p ₁ <0,01	30,0±0,05 p ₁ <0,01	13,7±0,05 *	29,4±0,10 p<0,01
АДФ + Коллаген + адреналин, с		11,4±0,08	14,7±0,05 p ₁ <0,01	23,1±0,15 p ₁ <0,01	11,5±0,11 *	23,4±0,09 p<0,01

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

чества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. (1999). Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С., (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М.), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл., НПО “Ренам”), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М., завод Гедеон Рихтер) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М.), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. С целью коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности всем 35 пациентам назначался лизиноприл (диротон, производства фирмы “Gedeon Richter”, Венгрия) 10 мг 1 раз в сутки утром, с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 12 недель терапии и через 1 месяц после ее отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента [13].

Результаты исследования

В ходе терапии лизиноприлом побочных эффектов выявлено не было. У больных АГ с НТГ достигнут стабильный гипотензивный эффект. Исходно повышенное артериальное давление у пациентов (систолическое – $172,6 \pm 4,1$ мм рт.ст, диастолическое – $107,3 \pm$

$3,2$ мм рт.ст.) спустя 2 недели лечения стабилизировалось на уровне: систолическое – $125,3 \pm 4,8$ мм рт.ст., диастолическое – $87,3 \pm 1,6$ мм рт.ст.

У всех обследованных больных в исходном состоянии выявлен нормальный липидный профиль плазмы при активации свободно-радикального окисления липидов плазмы. Лизиноприл не влиял на липидный спектр крови (ОЛ – $7,6 \pm 0,03$ г/л., общий холестерин и триглицериды – $5,26 \pm 0,03$ ммоль/л. и $2,12 \pm 0,08$ ммоль/л. соответственно), не повышал концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влиял на содержание ХС ЛПВП ($1,26 \pm 0,09$ ммоль/л) и ОФЛ ($1,93 \pm 0,05$ ммоль/л.). Отсутствие влияния лизиноприла на липидный обмен доказывается также стабильностью на фоне его применения градиента ОХС/ОФЛ ($2,72 \pm 0,14$) и коэффициента атерогенности плазмы ($2,41 \pm 0,11$).

Установлено, что лизиноприл достоверно ослаблял активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Уровень АГП в тромбоцитах больных, принимавших препарат, составил $2,74 \pm 0,08$ Д₂₃₃/10⁹ тр. (в исходе – $3,22 \pm 0,02$ Д₂₃₃/10⁹ тр.), при этом содержание базального и стимулированного МДА снизилось до $0,89 \pm 0,003$ нмоль/10⁹ тр. и $7,20 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тр. соответственно, обеспечивая уменьшение к концу курса лечения лизиноприлом выделение МДА тромбоцитами до $6,31 \pm 0,05$ нмоль/10⁹ тр.

В результате применения препарата у больных АГ с НТГ достоверно усилилась антиоксидантная защита тромбоцитов. К концу лечения лизинопри-

лом активность каталазы тромбоцитов увеличилась до $8900,0 \pm 9,60$ МЕ/10⁹ тр. и СОД до $1450,0 \pm 4,11$ МЕ/10⁹ тр. по сравнению с исходом ($5400,0 \pm 22,00$ МЕ/10⁹ тр. и $1200,0 \pm 4,19$ МЕ/10⁹ тр. соответственно, $p < 0,01$).

Перед назначением лизиноприла у больных выявлено усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза тромбопластина составляло $2,78 \pm 0,011$ минут, а его активность — $9,9 \pm 0,06$ сек. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись $2,53 \pm 0,004$ минут и $12,3 \pm 0,06$ сек., соответственно. В результате 12 нед. применения лизиноприла у больных удалось повысить время образования тромбопластина до $2,76 \pm 0,04$ мин., снизив одновременно его активность до $12,1 \pm 0,09$ сек. Использование лизиноприла у больных АГ с НТГ способствовало нормализации активности тромбоцитарного гемостаза. Содержание тромбоцитов в крови пациентов на фоне лечения осталось на прежнем уровне. Продолжительность кровотечения у лиц с АГ и НТГ (в исходном состоянии — $86,3 \pm 0,10$ сек.) на фоне терапии приблизились к значению контроля, составив через 12 нед. — $126,7 \pm 0,12$ сек. Адгезивно-агрегационная активность кровяных пластинок снизилась, составив к концу курса лечения $32,6 \pm 0,09$ %. Способность тромбоцитов к агрегации до лечения у лиц с АГ и НТГ оказалась повышенной. Так, наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($24,8 \pm 0,15$ с.), несколько медленнее — с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H₂O₂ ($34,9 \pm 0,12$ сек.) и тромбином ($40,1 \pm 0,06$ с.). Позднее всего АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($69,5 \pm 0,11$ с.). Комбинации индукторов способствовали их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей.

К моменту окончания курса лечения лизиноприлом у больных выявлено снижение активности АТ. Раньше всего тромбоциты больных в результате терапии реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, позднее возникала реакция на H₂O₂ и тромбин. Наибольшая длительность реакции тромбоцитов отмечена для адреналина $97,6 \pm 0,07$ сек. В случае применения сочетания индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (таблица).

Обсуждение

Лизиноприл при применении в течение 12 нед. эффективно корректирует АД, не оказывая влияния на липидный обмен и НТГ. Для коррекции НТГ и обуславливающей ее инсулинорезистентности необходимо сочетанное применение немедикаментозных подходов и препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Достоверное ослаб-

ление ПОЛ в плазме при нормализации уровня артериального давления при приеме больным лизиноприла позитивно влияет на сосудистый эндотелий, способствуя нормализации уровня различных стимулирующих влияний на тромбоциты, возникающих при АГ с НТГ. Все это обеспечивает нормализацию ПОЛ в тромбоцитах, способствует созданию условий для нормализации активности ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Выраженная позитивная динамика активности кровяных пластинок обусловлена нормализующим влиянием на них лизиноприла в результате коррекции активности ПОЛ в тромбоцитах и уменьшении стимулирующего влияния ангиотензина II на рецепторы мембраны кровяных пластинок. Удлинение времени развития АТ под влиянием ристомидина у больных, принимавших лизиноприл, объясняется снижением в крови уровня адгезивной молекулы — фактора Виллебранда, благодаря снижению общего периферического сопротивления и уменьшения уровня стимулятора его синтеза — ангиотензина II. Нарастание в результате лечения резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное по повышению длительности АТ с H₂O₂, указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Выраженное позитивное действие лизиноприла на адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов у больных АГ с НТГ связано не только с контролем ПОЛ в мембранах тромбоцитов, но и с уменьшением активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Ослабление функций тромбоцитов у лиц с АГ и НТГ обеспечивает снижение генерации тромбопластина в просвете сосудов, вызывая исключение пристеночного фибринообразования, существенно снижая риск тромбоза.

Снижение достигнутых позитивных эффектов лизиноприла у больных АГ с НТГ после его отмены указывает на то, что терапия данным препаратом должна быть длительной, что позволит проводить эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений у лиц с АГ и НТГ.

Выводы

1. Назначение лизиноприла больным артериальной гипертонией с нарушением толерантности к глюкозе нормализует ПОЛ в тромбоцитах и тромбопластинообразование, не влияя на липидный спектр крови.

2. Установлено, что лизиноприл нормализует адгезию и агрегацию тромбоцитов у больных АГ с НТГ в течение 12 недель.

Литература

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд. СПб. ГМУ; 1999.
2. 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.
3. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson L.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clinical Chem. 1972.-vol. 18.-p. 499–502.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск “Беларусь”-1982.
5. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-vol. 19.-p. 3–11.
6. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J. 1994.-vol. 15.-p. 1300–1331.
7. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults // Arch intern. Med. 1988.-vol. 148.-p. 36–69.
8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.1983.-№ 3.-с. 33–36.
9. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet // J. lab. Clin.Med.1976.-vol. 88.-p. 167–172.
10. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз// Бюлл. экспер. биологии и медицины.1979.-№ 5.-с. 414–417.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте// Тер. архив1998.-№ 12.-с. 19–23.
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.
13. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.

Abstract

The study investigated ACE inhibitor lisinopril (Diroton, Gedeon Richter, Hungary) effects on platelet aggregation in patients with arterial hypertension (AH) and impaired glucose tolerance (IGT).

Lisinopril was administered to 35 patients for 12 weeks. Dynamics of lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation, blood and platelet antioxidant potential, and platelet aggregation were assessed. Statistical methods included t-test.

Lisinopril therapy in AH and IGT patients improved platelet aggregation and reduced peroxidation syndrome.

Keywords: Arterial hypertension, impaired glucose tolerance, platelets, lisinopril.

Поступила 04/05-2008

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

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ВЕРАПАМИЛА С ЭНАЛАПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ НА ПЛАЗМЕННЫЙ, СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Краснова Н. М.¹, Калашикова Т. П.¹, Венгеровский А. И.¹, Идрисова Е. М.¹, Кулагина И. В.², Суслова Т. Е.², Груздева О. В.², Кремено С. В.², Желтоногова Н. М.², Шишкина А. А.¹, Карпов Р. С.²

Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию¹; НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН², Томск

Резюме

Комбинированное применение верапамила пролонгированного действия и эналаприла, верапамила пролонгированного действия в сочетании с индапамидом замедленного высвобождения достоверно и сопоставимо повышает в крови больных метаболическим синдромом уровень холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, снижает агрегационную активность тромбоцитов, повышает уровень стабильных метаболитов оксида азота. Комбинация верапамила пролонгированного действия с эналаприлом значимо уменьшает коэффициент атерогенности, содержание гликированного гемоглобина, активизирует пламиноген, увеличивает содержание нитритов и достоверно, по сравнению с терапией верапамидом пролонгированного действия и индапамидом замедленного высвобождения, снижает содержание глюкозы и растворимых фибринмономерных комплексов.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, оксид азота, верапамил, эналаприл, индапамид.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ) [10]. При МС нарушается равновесие протромботической и фибринолитической активности крови, что обуславливает высокую частоту сосудистых катастроф различных локализаций, нередко с фатальным исходом. Увеличение тромбогенной угрозы у больных МС связывают с гиперагрегацией тромбоцитов в результате воздействия комплекса обменных нарушений и гемодинамических факторов, а также с гипофибринолизом и гиперкоагуляцией вследствие повышения уровня фибриногена и активности факторов свертывания крови [6].

В настоящее время большое значение в патогенезе МС придается дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных факторов [8]. АГ оценивается как ведущее звено патогенеза МС. Рост артериального давления (АД) ухудшает показатели плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и усиливает дисфункцию эндотелия у больных МС.

Таким образом, антигипертензивная терапия при МС должна быть направлена не только на снижение АД, но также должна улучшать плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и функцию эндотелия.

Цель исследования — оценить влияние комбинаций недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов верапамила пролонгированного действия с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком индапамидом замедленного высвобождения на динамику плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и функцию эндотелия у больных МС.

Материал и методы

В рандомизированное открытое контролируемое сравнительное исследование продолжительностью 6 мес. были включены 40 больных МС с АГ I–III степени. Диагноз МС устанавливали согласно рекомендациям ВНОК [10]. Обязательным критерием включения в исследование было наличие АГ. Верификацию диагноза АГ осуществляли на основании критериев ВНОК (2004).

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Лечение начинали после двухнедельной отмены лекарственных средств (в случае подъема АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. назначали каптоприл внутрь по 25 мг). Больные были рандомизированы методом случайного распределения на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, стажу АГ, критериям включения. Клинико-лабораторная характеристика больных до и после лечения представлена в табл. 1, 2 и 3. Больные 1-й группы (n=20) получали внутрь верапамил пролонгированного действия в стартовой дозе 120 мг/сут. в комбинации с эналаприлом в стартовой дозе 5 мг/сут. в 2 приема; пациентам 2-й группы (n=20) назначали

Таблица 1

Влияние терапии верапамилом в комбинации с эналаприлом (1-я группа) и индапамидом (2-я группа) на клиничко-лабораторные показатели у больных метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа больных (n=20)		2-я группа больных (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, лет	49,5 $\pm$ 1,5		51,0 $\pm$ 1,5	
Пол (м/ж)	5/15		6/14	
Стаж АГ, лет	11,9 $\pm$ 2,2		14,7 $\pm$ 1,8	
Систолическое АД, мм рт.ст	154,8 $\pm$ 3,6	130,7 $\pm$ 2,7**	158,8 $\pm$ 4,4	127,9 $\pm$ 2,5**
Диастолическое АД, мм рт.ст	97,6 $\pm$ 2,4	84,8 $\pm$ 2,0**	100,4 $\pm$ 2,5	84,6 $\pm$ 0,9**
Индекс массы тела, кг/м ²	31,7 $\pm$ 0,9	32,8 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 0,9	32,5 $\pm$ 0,7
Окружность талии, см	104,9 $\pm$ 2,4	107,8 $\pm$ 2,8	105,7 $\pm$ 2,7	105,0 $\pm$ 3,5
Окружность талии/ окружность бедер	0,9 $\pm$ 0,01	0,9 $\pm$ 0,02	0,9 $\pm$ 0,01	0,9 $\pm$ 0,03
ОХС, ммоль/л	6,5 $\pm$ 0,3	6,5 $\pm$ 0,2	6,1 $\pm$ 0,3	6,2 $\pm$ 0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,2 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1 [*]	1,3 $\pm$ 0,1 [#]	1,5 $\pm$ 0,1 [*]
ОХС-ХС ЛПВП / ХС ЛПВП	4,9 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,3 [*]	3,9 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,7 [*]	4,4 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,8 [#]
Глюкоза через 2 ч после ТТГ, ммоль/л	4,7 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 0,6 [*]	5,4 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 1,1 [#]
Гликированный гемоглобин, %	8,0 $\pm$ 0,8	7,3 $\pm$ 0,5 [*]	7,7 $\pm$ 0,9	7,5 $\pm$ 0,7

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – статистически значимые различия по сравнению с показателями до начала терапии, # – $p < 0,05$ – статистически значимые различия показателей после завершения терапии у больных 1-й и 2-й групп.

внутри верапамила пролонгированного действия в той же дозе и индапамид замедленного высвобождения в фиксированной дозе 1,5 мг/сут. Коррекцию доз верапамила, эналаприла проводили 1 раз в 1–2 нед по показателям клинического статуса больных и офисного измерения АД; при этом доза верапамила составляла 240 мг/сут., эналаприла – 5–20 мг/сут.

Исследования проводили до начала приема препаратов и через 6 мес. терапии. Антигипертензивный эффект оценивали с помощью офисного измерения систолического и диастолического АД. Антропометрические исследования включали расчет массы тела, измерение роста, окружности талии и бедер. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле. Тип ожирения определяли измерением отношения окружность талии/окружность бедер.

Биохимическое исследование крови включало измерение содержания глюкозы натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы (тест толерантности к глюкозе, ТТГ), содержания Гликозилированного гемоглобина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$. Определяли количество тромбоцитов, активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), активность антитромбина III (АТ-III) и плазминогена, рассчитывали международное нормализованное отношение (МНО). Агрегационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе (“Биола”, Россия) с одновременной регистрацией светопропускания и средних размеров агрегатов в богатой тромбоцитами плазме крови. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ (2,5; 5 мкг/мл), адреналин (2,5; 5 мкг/мл) и коллаген (1 мг/мл). Для изучения спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 2 мин без введения индукторов. Содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) в депротеинизированной плазме крови измеряли нитрит-редуктазным методом с использованием наборов фирмы “R&D Systems” (Англия). Содержание фактора Виллебранда определяли иммуноферментным методом при помощи наборов фирмы “Techno Clone” (Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows (“StatSoft.Inc.,” США). Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна-

Таблица 2

Влияние терапии верапамилом в комбинации с эналаприлом (1-я группа) и индапамидом (2-я группа) на параметры плазменно-тромбоцитарного гемостаза у больных метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тромбоциты, $10^9/\text{мм}^3$	$238,1 \pm 13,0$	$240,6 \pm 8,0$	$251,7 \pm 14,8$	$278,2 \pm 13,0^{\#}$
МНО	$1,0 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,03$
Фибриноген, г/л	$3,2 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2^{\#}$
РФМК, мг	$5,8 \pm 1,1$	$3,4 \pm 1,2^{**}$	$5,6 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,2^{\#}$
АЧТВ, с	$34,3 \pm 0,8$	$36,1 \pm 1,2$	$36,0 \pm 1,1$	$34,0 \pm 1,0$
Плазминоген, %	$97,8 \pm 4,9$	$112,2 \pm 5,9^{\cdot}$	$105,8 \pm 4,1$	$106,6 \pm 5,9$
АТ-III, %	$97,5 \pm 3,0$	$98,4 \pm 2,4$	$99,1 \pm 2,2$	$104,2 \pm 2,6^{\#}$
Спонтанная агрегация, размер агрегатов, усл.ед.	$0,8 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Агрегация тромбоцитов после добавления индукторов:				
АДФ (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	$62,0 \pm 6,1$	$48,7 \pm 6,7^{**}$	$72,9 \pm 6,5$	$58,7 \pm 5,8^{**}$
АДФ (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	$4,7 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,6$
АДФ (5 мкг/мл), светопропускание, %	$72,5 \pm 4,8$	$50,9 \pm 5,1^{**}$	$74,9 \pm 4,8$	$62,4 \pm 5,3^{**\#}$
АДФ (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	$4,5 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,6$
Адреналин (2,5 мкг/мл), светопропускание, %	$52,8 \pm 7,2$	$47,6 \pm 7,5$	$61,6 \pm 7,2$	$53,2 \pm 7,1$
Адреналин (2,5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	$3,4 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,4$
Адреналин (5 мкг/мл), светопропускание, %	$57,0 \pm 7,3$	$52,5 \pm 5,4$	$67,7 \pm 6,1$	$64,4 \pm 7,0$
Адреналин (5 мкг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	$3,9 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,5$
Коллаген (1 мг/мл), светопропускание, %	$83,8 \pm 3,4$	$67,9 \pm 2,8^{**}$	$86,0 \pm 5,0$	$81,7 \pm 5,0^{\#}$
Коллаген (1 мг/мл), размер агрегатов, усл.ед.	$3,8 \pm 3,5$	$4,2 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,4$

Уитни. Динамику показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия между относительными величинами оценивали при помощи критерия χ^2 . Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии верапамилом пролонгированного действия с эналаприлом (1-я группа), верапамилом пролонгированного действия с индапамидом замедленного высвобождения (2-я группа) в значительной степени снижалось систолическое и диастолическое АД ($p < 0,001$). Обе комбинации препаратов продемонстрировали сходную антигипертензивную эффективность (табл.1). До начала лечения ожирение по абдоминальному типу диагностировали у всех пациентов. На фоне терапии в обеих группах пациентов не было выявлено статистически значимого изменения антропометрических показателей, что свидетельствует о неспособности используемых в исследовании препаратов уменьшать объем висцеральной жировой ткани (табл.1).

У больных АГ при МС до начала лечения содержание ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови регистрировались на более высоком уровне, чем у здоровых людей; количество ХС ЛПВП было таким же, как в норме, коэффициент атерогенности повышался. После окончания шестимесячной комбинированной антигипертензивной терапии в 1-й и 2-й группах уровень ХС антиатерогенных ЛПВП в крови возрастал на 8 и 15 % ($p < 0,05$) соответственно. На фоне терапии верапамилом с эналаприлом коэффициент атерогенности снижался достоверно на 14 % по сравнению с показателями до лечения, при применении верапамила с индапамидом — уменьшался незначительно (на 10 %). Содержание ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в крови в результате антигипертензивной терапии в обеих группах не изменялось (табл. 1).

До лечения пациентов с АГ при МС содержание глюкозы натощак и через 2 ч после ТТГ было в пределах нормы. На фоне терапии верапамилом совместно с эналаприлом (1-я группа) уровень глюкозы натощак снижался на 14 % ($p < 0,05$), при назначении вера-

Таблица 3

Влияние терапии верапамилом в комбинации с эналаприлом (1-я группа) и индапамидом (2-я группа) на показатели функции эндотелия у больных метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нитриты, мкмоль/л	4,1±0,3	4,5±0,2 [*]	4,4±0,5	4,8±0,6
Нитриты + нитраты, мкмоль/л	24,0±1,3	27,3±0,5 [*]	22,1±1,3	26,1±1,6 [*]
Фактор Виллебранда, %	87,1±9,5	79,4±5,5	82,4±12,4	81,3±8,7

памилла в сочетании с индапамидом (2-я группа) — не изменялся. Уровень глюкозы через 2 ч после ТТГ достоверно снижался в 1-й группе (на 12 %), во 2-й группе оставался таким же, как до лечения. Исходно повышенное количество гликозилированного гемоглобина после завершения курса антигипертензивной терапии уменьшалось в 1-й группе на 8,8 % ($p < 0,05$), во 2-й — сохранялось на уровне, определенном на старте лечения (табл. 1). Совместная терапия верапамилом и эналаприлом статистически значимо снижала тощаковый и постпрандиальный уровень глюкозы по сравнению с комбинацией верапамила с индапамидом. Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности периферических тканей под влиянием верапамила в сочетании с эналаприлом.

В различных исследованиях было доказано метаболически нейтральное или позитивное действие блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и тиазидоподобного диуретика индапамида замедленного высвобождения на углеводный и липидный обмены [7].

До начала лечения количество тромбоцитов, МНО, АЧТВ, содержание фибриногена, активность плазминогена и АТ-III в крови пациентов всех групп регистрировались в пределах нормальных величин. На старте терапии содержание РФМК превышало показатель нормы. После шестимесячной терапии количество тромбоцитов, МНО и АЧТВ во всех группах достоверно не изменялись. В нашем исследовании содержание фибриногена и активность АТ-III в крови к концу терапии у всех больных оставались в пределах нормы, как и до лечения, активность плазминогена увеличивалась в результате комбинированной терапии верапамилом с эналаприлом на 14,7 % ($p < 0,05$). После терапии количество РФМК в 1-й группе достоверно снижалось на 41 % ($p < 0,001$), во 2-й группе — не уменьшалось. После окончания шестимесячной комбинированной антигипертензивной терапии значимые различия между группами отмечались по показателям активности АТ-III, содержанию фибриногена и РФМК (табл. 2).

Адреналин, АДФ и коллаген являются основными индукторами агрегации тромбоцитов, которая возникает вследствие связывания этих веществ со специ-

фическими рецепторами на тромбоцитах. В естественных условиях в кровотоке на тромбоциты воздействует несколько индукторов агрегации, поэтому даже умеренное повышение концентрации одного из них может за счет потенцирующего и синергетического эффектов приводить к значительной активации тромбоцитов. В проведенном нами исследовании агрегация тромбоцитов до начала терапии усиливалась во всех группах больных под влиянием АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкг/мл и коллагена в концентрации 1 мг/мл. Во 2-й группе пациентов на старте терапии верапамилом и индапамидом агрегация тромбоцитов усиливалась также в ответ на добавление адреналина (2,5, 5 мкг/мл) (табл. 2). К концу терапии агрегационная активность тромбоцитов в 1-й и 2-й группах нормализовалась, уменьшаясь при добавлении АДФ в концентрациях 2,5, и 5 мкг/мл на 19,5–21,5 % ($p < 0,001$) и 16,7–30 % ($p < 0,001$) соответственно. На фоне терапии верапамилом с эналаприлом и верапамилом с индапамидом адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов значительно не изменялась. Агрегация тромбоцитов, стимулированная коллагеном, к концу терапии осталась повышенной во всех группах, хотя в 1-й группе степень агрегации тромбоцитов, оцениваемая по кривой светопропускания в ответ на коллаген, достоверно уменьшалась на 19 %. Во всех группах пациентов степень спонтанной и индуцированной агрегации, устанавливаемая по кривым среднего размера агрегатов, находилась в пределах нормы до и после антигипертензивной терапии (табл. 2).

Положительная динамика параметров плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в данном исследовании может быть связана с эффектами всех применяемых препаратов. В литературе имеются данные об антиагрегантном действии блокаторов кальциевых каналов, которое возникает за счет нарушения кинетики ионов кальция, блокирования α -адренорецепторов, фосфодиэстеразы цАМФ, торможения продукции тромбоксана A_2 в тромбоцитах и стимуляции образования простациклина в эндотелии сосудов [12]. Антиагрегантное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента связывают со способностью препаратов уменьшать активность АТ₁-

рецепторов тромбоцитов, вызывать накопление цАМФ, нарушать продукцию фактора Виллебранда, повышать выделение простациклина, тормозить перекисное окисление липидов в мембранах тромбоцитов [3]. В настоящее время недостаточно данных о механизмах влияния тиазидоподобного диуретика индапамида на агрегационную активность тромбоцитов. Вероятно, антиагрегантное действие индапамида связано с наличием у него свойств блокаторов кальциевых каналов [9].

У больных АГ при МС одной из причин нарушений в системе гемостаза является дисфункция эндотелия [8]. В качестве одного из показателей эндотелиальной дисфункции рассматривается недостаточная выработка оксида азота (NO) клетками сосудистого эндотелия. NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: одной индуцибельной, двумя конститутивными — нейрональной и эндотелиальной. Оксид азота является основным вазодилататором, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами [1]. Фактор Виллебранда, выделяемый из субэндотелия и тромбоцитов, является маркером повреждения эндотелия [5]. При поражении сосудистой стенки, в частности при АГ, в просвет сосуда экспонируются компоненты субэндотелия, что приводит к повышению содержания фактора Виллебранда в плазме крови [2].

В нашем исследовании содержание фактора Виллебранда у пациентов обеих групп до начала лечения находилось в пределах нормы и достоверно не изменялось после шестимесячной антигипертензивной терапии. На фоне терапии верапамилом совместно с эналаприлом содержание нитритов в плазме крови повышалось на 9,8 % ($p < 0,05$), при назначении верапамила в сочетании с индапамидом — недостоверно увеличивалось на 9 %. Уровень стабильных метаболитов NO статистически значимо повышался в обеих группах на 13,8–18 % (табл.3).

Рост содержания NO на фоне применения блокаторов кальциевых каналов связывают с увеличением активности антиоксидантного фермента — супероксиддисмутазы, уменьшением деградации NO и повышением его биодоступности; кроме того, не исключается непосредственная стимуляция высвобождения NO [4]. Благоприятный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на эндотелиальную функцию связывают с увеличением уровня

брадикинина, стимулирующего образование NO, а также с блокадой образования ангиотензина II, который является индуктором оксидативного стресса [1]. Механизм влияния индапамида на функцию эндотелия, вероятно, связан с салуретическим эффектом, который повышает чувствительность натрий-зависимых механорецепторов эндотелия, и потенцированием эндотелий-зависимой продукции циклического гуанозинмонофосфата для брадикинина, способствующего выработке эндотелием NO [11].

Таким образом, комбинированная терапия верапамилом пролонгированного действия с эналаприлом и верапамилом пролонгированного действия в сочетании с индапамидом замедленного высвобождения может быть рекомендована для лечения АГ у больных МС.

Выводы

1. Комбинированная терапия верапамилом с эналаприлом и верапамилом с индапамидом обеспечивает сопоставимое снижение систолического и диастолического артериального давления у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме.

2. При совместном назначении верапамила и эналаприла, верапамила и индапамида в крови повышается уровень холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Верапамил в сочетании с эналаприлом снижает коэффициент атерогенности.

3. Комбинация верапамила с эналаприлом уменьшает содержание гликозилированного гемоглобина в крови и достоверно, по сравнению с терапией верапамилом и индапамидом, снижает тощаковую и постпрандиальную концентрацию глюкозы в крови.

4. При совместном назначении верапамила и эналаприла возрастает активность плазминогена; значимо, по сравнению с показателями при терапии верапамилом и индапамидом, уменьшается содержание в крови растворимых фибринмономерных комплексов и индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов. Исследуемые комбинации достоверно снижают агрегацию тромбоцитов в ответ на АДФ.

5. При назначении верапамила и эналаприла, верапамила и индапамида в крови повышается уровень стабильных метаболитов оксида азота; комбинация верапамила с эналаприлом увеличивает содержание нитритов в плазме крови.

Литература

1. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В. и др. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции // Сибирский медицинский журнал. 2006. — Т. 21. — № 3. — с. 78–84.
2. Воскобой И.В. Взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и антитромбогенной активностью стенки сосудов у больных нестабильной стенокардией // Клиническая медицина. 2001. — № 11. — с. 19–21.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium medicum. 2004. — Т. 6. — № 9. — с. 663–668.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. 2002. — Т. 10. — № 1. — с. 11–15.
5. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н. и др. Особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. — Т. 3. — № 4. — с. 20–26.
6. Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., Наумов М.М. и др. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция с помощью сиюфора и немедикаментозных методов // Фарматека. 2004. — Т. 138. — № 5. — с. 58–62.
7. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия. Метаболический синдром: современные подходы к лечению // Consilium medicum. 2007. — Т. 8. — № 9. — с. 66–70.
8. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. 2006. — Т. 14. — № 2. — с. 3–7.
9. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: спорное и бесспорное // Сердце. 2006. — Т. 4. — № 6. — с. 1–5.
10. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. — Т. 6. — № 6 (приложение 2). — с. 4–26.
11. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2007. — Т. 47. — № 4. — с. 45–50.
12. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003. — vol. 290. — p. 2805–2816.

Abstract

The combination of verapamil retard and enalapril, or verapamil retard and indapamide SR similarly and significantly increased high-density lipoprotein cholesterol and stable NO₂ metabolite levels, reducing platelet aggregation in patients with metabolic syndrome (MS). Compared to the combination of verapamil retard and indapamide SR, the combination of verapamil retard and enalapril significantly reduced atherogenicity coefficient, glycated hemoglobin, glucose and soluble fibrin-monomer complex levels, increasing nitrite concentration and activating plasminogen.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, platelet aggregation, Willebrand factor, NO₂, verapamil, enalapril, indapamide.

Поступила 11/04-2008

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ч II)

Татарский Б. А.

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

Продолжение. Начало в №2-2008

При наличии противопоказания для лечения ААП IС класса (например, блокада ножек пучка Гисса, ИБС с выраженными структурными изменениями миокарда, инфаркт миокарда) рекомендуется применение препаратов III класса.

Амиодарон. Возможно использование амиодарона внутривенно: болюс 5 мг/кг в течение 15–20 мин. с последующим инфузионным введением 500–900 мг в течение 12 часов. Уровень эффективности составлял 50–60 % со средним временем купирования 12 часов. Низкая частота купирования пароксизмальной формы ФП в первые 2–3 часа после внутривенного введения препарата, объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики амиодарона. Побочные эффекты сводятся в основном к гипотензии. Также было показано, что амиодарон в единичной пероральной дозе эффективен и безопасен для пациентов с недавним началом ФП: к 8 часу около 50 % пациентов в группе амиодарона и 20 % в группе плацебо восстановили СР, а после 24 часов пропорции пациентов, находившиеся на СР, были 87 % и 35 % соответственно. Представляется, что использование амиодарона предпочтительнее использовать у пациентов с СН, ИБС и после операции реваскуляризации [28,29]

Ибутилид для купирования пароксизмальной ФП вводится 1 мг в/в + 1 мг через 15 минут. Средний уровень эффективности составляет 30–40 % в течение 60–90 минут. При использовании ибутилида необходимо постоянное мониторирование ЭКГ в условиях палаты интенсивной терапии, ввиду риска torsades de pointes (1–5 % случаев). Кроме того, было установлено, что ибутилид также эффективен у пациентов с длительным пароксизмом ФП [30].

Дофетилид изучался у пациентов с ФП и трепетанием предсердий. Восстановление СР происходило у 30 % пациентов, но эти данные относились в основном к длительно продолжающимся эпизодам ФП. В двух исследованиях EMERALD и SAFIRE-D при использовании дофетилида 500 мг дважды в день в течение 3 дней в 30 % достигнуто восстановление СР. Так же, как при

использовании ибутилида, назначение дофетилида может сопровождаться развитием torsades de pointes [31,32].

Так как все препараты, связанные с блокадой K^+ каналов могут приводить к torsade de pointes (особенно часто после успешной фармакологической КВ, когда появляется пауза и/или имеется замедление автоматизма СУ), их введение необходимо проводить при постоянном ЭКГ-мониторировании, следует также осуществлять коррекцию гипокалиемии и гипомagneмием. Необходима осторожность при наличии факторов, увеличивающих вероятность возникновения torsade de pointes: гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛЖ, женский генотип, исходно длинный интервал QT.

Менее эффективные или недостаточно изученные препараты.

Хинидин: из-за вызываемой гипотензии редко используется внутривенно, обычно назначается после дигоксина или верапамила, применяемых для контроля ЧСЖ. Хинидин, вероятно, так же эффективен, как большинство других препаратов для фармакологической КВ недавно возникшей ФП, но проведенных исследований явно недостаточно для такого вывода. В отдельных небольших исследованиях было показано, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП эффективность хинидина в дозе 1200 мг в сутки составляла 55–60 %, при устойчивой форме – 25 %. Осложнения: гипотензия, удлинение QT-интервала, что может предшествовать желудочковой тахикардии torsade de pointes, учащение ЧСЖ счет вагolitического эффекта, тошнота, диарея, лихорадка, дисфункция печени, тромбоцитопения и гемолитическая анемия, угнетение автоматизма СУ [33].

Прокаинамид (новокаинамид): введение внутривенно часто используется для КВ, хотя применение ограничено из-за возможной гипотензии, умеренной эффективности и иногда развития проаритмий. Дозирование: 10–15 мг/кг, вводится по 100 мг каждые 5 минут, а затем поддерживающая доза внутривенно или перорально. У пациентов с постоперационной ФП прокаинамид часто используется перорально несколько недель или месяцев,

Таблица 4

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП больше 7 дней

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

когда пароксизмы наиболее вероятны. Осложнения: те же, что и у хинидина.

Дизопирамид (ритмилен) не протестирован адекватно, но может быть эффективным при назначении его внутривенно. Побочные эффекты включают сухость слизистых оболочек, запор, задержку мочи и снижение сократительной способности левого желудочка. Последнее действие снижает степень выбора для фармакологической КВ [33].

Идеально для внутривенной КВ подходят пациенты: а) впервые возникшей ФП либо с редкими пароксизмами (в анамнезе не было необходимости в поддерживающей терапии); б) недавним началом ФП; в) отсутствием маркеров возникновения *torsade de pointes*, в) низкой вероятностью быстрого рецидива и/или чтобы “выиграть время” для контроля ЧСЖ. Идеально для КВ пероральными формами препаратами IC класса, например, пропанорм подходят пациенты: а) острым началом приступа; б) отсутствием ИБС или развернутой картины структурной болезни сердца; в) для первоначального и быстрого достижения контроля частоты (менее 2–6 часов). Обладая достаточно высокой эффективностью при использовании в первый день острого приступа ФП, они оставляют возможность в случае неудачи провести электрическую КВ на следующий день до начала антикоагулянтной терапии. Этот подход привлекателен для пациентов с нечастой устойчивой ФП, когда можно избежать побочных эффектов от ежедневного назначения препарата.

При длительности ФП более 7 суток снижается эффективность ААП (не более 50 %). Эта группа пациентов нуждается в проведении антикоагуляции до КВ. Препараты, рекомендуемые для медикаментозной КВ устойчивых форм также ФП разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью (дофетилид, амиодарон, ибутилид), менее эффективные и недостаточно изученные препараты (дизопирамид, флекаинид, прокаинамид, пропафенон, хинидин) и препара-

ты, запрещенные к применению (дигоксин, соталол). У пациентов с персистирующей ФП возможны два варианта проведения КВ: первый связан с более коротким временем конверсии у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, либо у тех, кому была выполнена ЧП Эхо-КГ для выявления тромбов в предсердиях. В этих случаях с помощью ибутилида было достигнуто купирования в 30–40 %, а инфузия амиодарона была менее эффективна. Второй вариант лечения требует больше времени до КВ, что связано с назначением варфарина.

В ряде исследований по использованию амиодарона (600–800 мг/сутки) или пропафенона (600–900 мг/сутки), как ААП перед электрической КВ, было отмечено, что среднее время медикаментозного купирования составило 15 дней, а уровень эффективности – 35–50 % с несколько более выраженным эффектом пропафенона. В табл. 4 представлены рекомендации по фармакологической КВ ФП длительностью более 7 дней.

В заключение данного раздела следует сказать о сложности проведения исследований по оценке купирующего эффекта ААП. И главное ограничение в исследованиях фармакологической КВ – это обширный список критериев исключения, используемых в большинстве этих работ, что ограничивает использование их результатов в общей клинической практике.

Так, пациенты с нестабильной или прогрессирующей структурной болезнью сердца были исключены из этих исследований. Кроме того, большинство исследований по оценке фармакологической КВ были либо обзорными, либо в них отсутствовал плацебо-контроль, что вызывало сложности в трактовке эффективности препарата, поскольку с течением времени все больше и больше пациентов спонтанно переходили на СР.

Следовательно, в большинстве случаев было практически невозможно разделить эффект препарата от спонтанной КВ, особенно в отдаленном периоде. Представляется, что длительность пери-

ода после приема препарата является важным определяющим фактором эффективности лекарственного средства. Поэтому, требуется проведение дополнительных, тщательно организованных исследований по оценке купирующих эффектов ААП у пациентов пароксизмальными формами ФП с возможной минимизацией эффекта спонтанной КВ.

Поддержание синусового ритма

Независимо от того, является ли ФП пароксизмальной (пароксизмы купируются спонтанно) или устойчивой (для восстановления СР необходима фармакологическая или электрическая КВ), она представляет собой хроническое расстройство с высокой вероятностью рецидивирования. Таким образом, большинство пациентов с пароксизмальной (устойчивой) формами ФП нуждаются в протекторной ААТ. Длительная ААТ назначается для предупреждения эпизодов ФП, поскольку сохранение АВ синхронизации и предотвращение тахисистолии уменьшает предсердное давление, улучшает функцию ЛЖ и в результате увеличивается толерантность к физической нагрузке [34].

Стратегической целью такой терапии является уменьшение риска тромбоэмболических осложнений и уменьшение или исчезновение симптомов. Вместе с тем, до сих пор не известно, способствует ли сохранение СР профилактике тромбоэмболии, СН или смерти. Поскольку клинические факторы, увеличивающие риск рецидива ФП (пожилой возраст, СН, АГ, увеличение левого предсердия и дисфункция ЛЖ) являются также факторами риска тромбоэмболии, риск инсульта может не уменьшаться при коррекции ритма. Кроме того, в исследовании SPAF было показано, что пациенты с СН в анамнезе, получавшие ААТ препаратами IА класса для профилактики ФП, имели повышенный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в 3 раза и от нарушений ритма в 6 раз. Вместе с тем, в последние годы получены новые данные, свидетельствующие о том, что антиаритмическая терапия и восстановление СР увеличивают выживаемость и снижают число регоспитализаций. Ниже приведены результаты некоторых исследований [35,36], свидетельствующие в пользу поддержания СР:

- **AFFIRM** — поддержание СР увеличило выживаемость ($HR=0.53$ $CL=0.39-0.72$ $p<0.0001$).
- **CHF-STAT** — смертность была 35 % у пациентов с восстановленным СР по сравнению с 46 % с сохранившейся ФП ($p<0.04$).
- **DIAMOND** — смертность у 40 % пациентов с восстановленным СР по сравнению 70 % с ФП ($p<0.01$).
- **DIAMOND-CHF** госпитализации по поводу СН в группе плацебо 290/756 vs 229/762 в группе дофетилида ($p<0.001$).

- **EURIDIS/ADONIS** — дронедазон показал тенденцию к снижению периода времени до первой сердечно-васкулярной госпитализации или смерти $HR=0.80$ $CL=0.59-1.09$ $p<0.16$.

- **RACE** — долгосрочное поддержание СР улучшало функцию ЛЖ и снижало размер левого предсердия.

- **PIAF** — при контроле ритма по сравнению с контролем частоты увеличивалась толерантность к ФН по данным 6-минутного теста.

- **SAFE-T** — поддержание СР у пациентов персистирующей ФП имело статистически высокий QOL и уровень толерантности к физической нагрузке по сравнению с отсутствием СР.

Как правило, опубликованные результаты эффективности протекторной ААТ основаны на данных 2 типов исследований: 1 — исследования, оценивающие эффективность ААТ после электрической КВ при устойчивой ФП; 2 — исследования, оценивающие эффективность препаратов для поддержания СР у пациентов с очень частыми пароксизмами ФП. Результатам, полученным в ходе таких исследований, присущи некоторые ограничения, что затрудняет оценку терапевтических стратегий, направленных на сохранение СР.

Вместе с тем, после проведения медикаментозной или электрической КВ необходимо решить вопрос о необходимости назначения ААП для предотвращения повторных эпизодов ФП. Согласно Guidelines ACC/ANA/ESC-2006 года, для поддержания СР рекомендуются:

Класс I.

Перед началом приема ААП рекомендуется провести лечение, направленное на предотвращение ситуаций, способствующих возникновению приступов ФП (уровень доказательности С).

Класс IIa.

1. ААТ может быть использована у больных с ФП для поддержания СР и предотвращения КМП, вызванной тахикардией (уровень доказательности С).

2. Нечастые, хорошо переносимые рецидивы ФП рассматриваются как успешный результат ААТ (уровень доказательности С).

3. Амбулаторное инициирование ААТ обоснованно у больных с ФП, не имеющих структурных заболеваний сердца, когда переносимость средства хорошая (уровень доказательности С).

4. У больных без структурных заболеваний сердца, применение пропафенона или флекаинида может быть полезным на амбулаторном этапе (уровень доказательности В).

5. Соталол может использоваться у амбулаторных больных с незначительной структурной болезнью сердца или ее отсутствием, склонных к пароксизмальной ФП, если изначально интервал QT

меньше, чем 460 мс, электролитный состав в норме и факторы риска развития проаритмии не присутствуют (уровень доказательности С).

6. РЧА — обоснованная альтернатива ААТ для предотвращения текущей ФП у пациентов с симптомами и нормальным или незначительным расширением ЛП (уровень доказательности С).

Класс III.

1. ААТ не рекомендуется для поддержания СР у больных с ФП, имеющих явно выраженные факторы риска развития проаритмии (уровень доказательности А).

2. Фармакологическая терапия не рекомендуется для поддержания СР у больных синдромом слабости СУ или дисфункцией АВ узла, если не установлен кардиостимулятор (уровень доказательности С).

Пациенты с первым эпизодом ФП подвергаются КВ без последующей протекторной терапии, кроме случаев: а) имеются маркеры высокого риска повторных эпизодов; б) риск рецидивов представляет большую опасность, чем риск ААТ. Назначение ААТ можно также избежать у пациентов с нечастыми и хорошо переносимыми пароксизмами ФП. Аналогично, при нечастых и хорошо переносимых рецидивах ФП пациентам может не требоваться изменения ААТ. У больных с развитием пароксизмов ФП только во время физической нагрузки эффективным может быть назначение бета-блокаторов.

К сожалению, только у относительно небольшого числа пациентов имеется единственный иницирующий фактор, ответственный за все эпизоды ФП, и большинство больных не сохраняют СР без ААТ. При отсутствии протекторной ААТ эпизоды ФП возобновляются после фармакологической/электрической КВ в среднем в 44–85 % через 12 мес. Следует отметить, что при проведении лечения частота рецидивов ниже, но достаточна высока — 17–89 %, особенно в первый месяц после восстановления СР [37].

Выбор ААП основывается на оценке степени тяжести аритмии, типе сопутствующей патологии сердца, тяжести симптомов, риске побочных эффектов и предпочтении пациента. Рецидивирование ФП не эквивалентно неудаче терапии: многие пациенты с рецидивирующей ФП предпочитают продолжать прием препарата, поскольку пароксизмы ФП становятся менее частыми, короткими и купируются самостоятельно.

Различные меры используются для оценки успешности терапии антиаритмическими препаратами, включая время первого рецидива ФП, различные рецидивы ФП, тяжесть ФП и снижение симптоматики. Тяжесть (бремя ФП) характеризуется, как общий процент времени ФП у пациента,

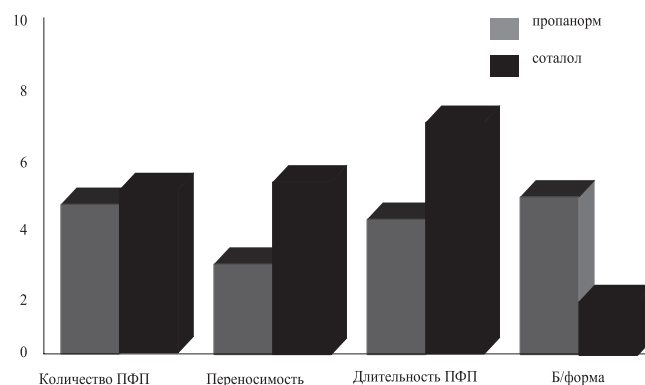


Рис. 3. Протекторная терапия ФП пропанормом и соталолом (0-10-условные баллы).

и определяется числом и продолжительностью эпизодов ФП. Время первого рецидива ФП — это общий метод для оценки успешности антиаритмической терапии при контроле ФП. В то время как это может быть приемлемо для статистической модели и для регуляции препарата, все же имеет меньше ценности в клиническом применении. К примеру, пациент может иметь краткие рецидивы ФП 2 недели после начала лекарственной терапии, но, в общем, показать снижение эпизодов ФП. Если пациент чувствует себя лучше, едва ли можно отказаться от лекарственной терапии из-за раннего рецидивирования ФП.

Снижение бремени ФП плюс симптомов кажется лучшей мерой успеха. Важна комбинация, так как уменьшение 100 длинных эпизодов ФП до лекарственной терапии до 20 коротких эпизодов при лекарственной терапии, но с сохранением высокой симптоматичности эпизодов, не является клиническим успехом. Необходимо также помнить, что симптомы не всегда коррелируются с ФП, и что большинство пациентов имеют асимптомные эпизоды ФП. Оценка успешности антиаритмической терапии на самом деле нетрудная задача и может быть достигнута, используя здравый смысл. Для контроля ритма ключом является тщательный анализ состояния больного во время приема ААП. К сожалению, некоторых пациентов беспокоят нечастые, короткие эпизоды ФП. Для таких пациентов найти лекарственную терапию, которая устраняет все рецидивы ФП — сложная задача. Действительно, для таких пациентов необходимо проведение катетерной абляции для получения желаемого результата. Большинство пациентов весьма удовлетворены значительным снижением числа симптоматических эпизодов ФП, и это является абсолютно приемлемым результатом.

Следовательно, уменьшение тяжести аритмии может считаться терапевтическим успехом у некоторой категории пациентов. Так, в нашем исследовании (рис.3) лечение пропанормом сопровож-

Таблица 5

Рекомендуемые дозы препаратов, используемых для поддержания синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий

Препарат	Ежедневная доза	Потенциальные побочные эффекты
Амиодарон	100-400 мг	фоточувствительность, легочная токсичность, невропатия, гастроэнтерические расстройства, брадикардия, torsades de pointes (редко), печеночная токсичность, дисфункция щитовидной железы, глазные осложнения
Дизопирамид	400-750 мг	torsades de pointes, СН, глаукома, задержка мочи, сухость во рту
Дофетилид	500-1000 мкг	torsades de pointes
Флекаинид	200-300 мг	желудочковая тахикардия, СН, преобразование к трепетанию предсердий с быстрым проведением через АВ узел
Пропафенон	450-900 мг	желудочковая тахикардия, СН, преобразование к трепетанию предсердий с быстрым проведением через АВ узел
Соталол	160-320 мг	torsades de pointes, СН, брадикардия, обострение хронической бронхоспастической болезни легких

далось уменьшением длительности эпизодов аритмии, более легкой переносимостью и тенденцией к трансформации в бессимптомную форму. Сделан вывод, что достаточно часто, несмотря на рецидивирование ФП, уменьшение числа пароксизмов, переход в бессимптомную форму, трансформация устойчивой в пароксизмальную форму, уменьшение “тяжести” клинических проявлений, может рассматриваться как удовлетворительный эффект терапии.

Для предотвращения рецидивов ФП можно либо “подавить” триггерный механизм инициации ФП (преждевременную деполяризацию предсердий), либо изменить предсердный субстрат, модифицируя предсердную рефрактерность, которая является уязвимым параметром. Напротив, в случаях редких рецидивов, рекомендуется повторять КВ без поддерживающей терапии.

В настоящее время опубликовано 14 исследований по лекарственной профилактике, включающих пациентов пароксизмальной ФП, и 22 — у пациентов с устойчивой ФП. Отдельные препараты, рекомендуемые дозировки и потенциальные побочные эффекты представлены в табл. 5.

Амиодарон. Амиодарон является эффективным препаратом для сохранения СР у пациентов с ФП, но его назначение ассоциировано с относительно высокой частотой побочных эффектов по сравнению с плацебо [38]. Амиодарон обычно используется как препарат второй линии или как последнее средство. Так, в исследовании СТАФ из 403 пациентов амиодарон предотвращал повторные эпизоды ФП через месяц приема у 69 %, что было значительно больше, чем при использовании пропафенона или соталола (39 %). Тем не менее, 18 % больных, получавших амиодарон, прекратили лечение из-за побочных эффектов, что было достоверно выше, чем при приеме соталола или пропафенона. В плацебо-контролируемом исследовании амиодарона и соталола, включавшее преимущественно пациентов с пароксизмальной ФП, получены сходные результаты.

Учитывая малочисленность адекватных данных рандомизированных исследований, также как и профиль побочных эффектов, амиодарон следует использовать с осторожностью в качестве препарата первой линии при пароксизмальной (устойчивой) ФП. Исключением является его применение у пациентов с СН: в данной клинической ситуации амиодарон имеет определенные преимущества по сравнению с другими препаратами в отношении относительного риска/пользы. Назначение амиодарона ограничивается потенциально серьезными экстракардиальными побочными эффектами. Применение низких доз амиодарона (100–200 мг/сутки) может быть эффективным и ассоциируется с меньшими побочными эффектами.

Бета-блокаторы. Бета-блокаторы имеют преимущество в контроле частоты желудочковых ответов в случае возникновения рецидива ФП во время лечения, поскольку уменьшают или устраняют симптомы, ассоциированные с ФП. Бета-блокаторы могут быть предпочтительными у послеоперационных больных, но могут отягощать течение вагусзависимой ФП.

Дигоксин. Доступные данные не подтверждают роль дигоксина в подавлении рецидивов ФП у большинства больных. Отсутствие АВ блокирующего эффекта во время симпатической стимуляции приводит к плохому контролю частоты на фоне приема препарата, следовательно, его применение обычно не уменьшает симптомы, связанные с рецидивом пароксизмальной ФП.

Дизопирамид. Небольшие рандомизированные исследования показали достаточную эффективность дизопирамида в профилактике рецидивов ФП после КВ. Проведенное сравнительное исследование пропафенона (пропанорма) и дизопирамида показало равную эффективность, но пропафенон значительно лучше переносился. Обладая отрицательными инотропным и дромotropным эффектами, дизопирамид может провоцировать СН или АВ блокаду. Основные осложнения лечения дизопирамидом связаны с выраженным анти-

холинергическим действием. Эти побочные эффекты (сухость во рту, нарушения мочеиспускания, нечеткое зрение, запор) были достаточно тяжелыми и служили причиной прекращения приема препарата у 17 % пациентов.

Значительный интерес представляют попытки использования дизопирида у пациентов с так называемой “вагусной” формой пароксизмальной ФП. Такая вагусная ФП, возникающая вследствие ваготонии, имеет характерные клинические особенности: пароксизмы возникают обычно во время сна, после еды или принятия алкоголя. Возникновение этой формы ФП не связано с физической нагрузкой, но может возникнуть в период расслабления, следующего за энергичным физическим усилием. Учитывая выраженный ваготонический эффект дизопирида, его использование может быть показано у пациентов с вагусной формой ФП. Для уточнения места препарата при лечении этой формы ФП необходимы дополнительные рандомизированные исследования [39].

Дофетилид. Проведенные исследования подтвердили профилактическую эффективность дофетилида. Для уменьшения риска проаритмии начало терапии дофетилидом следует начинать в госпитальных условиях в дозе, титруемой по функции почек и длительности интервала QT. В исследовании SARIFE-D у пациентов, принимавших дофетилид ежедневно по 125, 250 и 500 мкг соответственно, СР через 6 месяцев сохранился у 40 %, 52 % и 66 %, по сравнению с 21 % при применении плацебо. В исследовании EMERALD угнетение рецидивов ФП дофетилидом было также дозозависимым: 51 %, 57 % и 71 % пациентов находились на СР при ежедневном приеме 125, 250 и 500 мкг соответственно, по сравнению с 25 % в плацебо-группе и 60 % в группе соталола [40].

Пропафенон. Проведенные исследования, особенно UK PSVT [41], в котором для выявления и документации рецидивов ФП использовался транстелефонный мониторинг, показали высокую эффективность протекторного действия пропафенона. Оптимальной дозой считается 600 мг/сутки, при увеличении дозы до 900 мг возрастала эффективность, но регистрировалось больше внесердечных побочных эффектов. В ряде исследований, обычно включавших пациентов, рефрактерных к другим ААП, также подтверждена эффективность пропафенона [42,43]. Анализ проведенного рандомизированного контролируемого исследования по использованию пропафенона после электрической КВ у пациентов с длительно существующей ФП (средняя продолжительность 6 месяцев) показал, что через месяц у 79 % больных, получавших пропафенон, и 34 % пациентов контрольной группы сохранялся СР. Через год СР сохранился

у 69 % использовавших пропафенон и 26 % пациентов без терапии. В другом исследовании 65 % пациентов, получавших пропафенон после КВ (длительность ФП более 2 недель), сохраняли СР через 6 месяцев [44].

Обнадеживающие результаты получены при изучении эффективности препарата 1С класса пропафенон у пациентов с очень частыми пароксизмами ФП [45]. Было показано, что пропафенон увеличивает время до первого рецидива ФП у пациентов с частыми (более 1 раза в месяц) эпизодами. Прием препарата продлевал среднее время до первого пароксизма от 3 дней (прием плацебо) до 34 дней и удлинял средний интервал между приступами в 4 раза (от 6 дней при приеме плацебо до 47 дней при приеме пропафенона). Следует отметить, однако, что эти исследования имели “фазу ранжирования дозы”, вследствие чего определенный процент пациентов был исключен из исследования, в тех случаях, когда препарат казался либо неэффективным, либо плохо переносился.

Сравнительный анализ показал, что эффективность пропафенона у пациентов с частыми пароксизмами ФП несколько выше, чем соталола. Следует отметить, что число пациентов, у которых частота пароксизмов ФП значительно уменьшалась, при использовании пропафенона составило 86 % и соталола 68 %. Частота побочных эффектов, требующих отмены препарата, при приеме пропафенона регистрировалась в 2 % и 17 % при использовании соталола. Как правило, препараты 1С класса хорошо переносятся и число внесердечных побочных эффектов относительно невелико. Так [46], только 3 % пациентов, получавших пропафенон, и менее 5 % больных, принимавших флекаинид, прекратили прием из-за побочных эффектов (в основном, нарушения зрения, головокружение, головная боль).

Подобно другим препаратам 1С класса, пропафенон не следует применять у пациентов с острым инфарктом миокарда, а также у лиц с ИБС в случае выраженных структурных изменений миокарда и у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Необходимо тщательное наблюдение для профилактики неблагоприятных эффектов, вследствие изменений состояния сердца (например, развитие ишемии или СН).

Соталол. Несмотря на то, соталол не эффективен при фармакологической КВ, препарат может быть использован для профилактики ФП. На сегодняшний день, опубликованы 2 плацебо-контролируемых исследования, показавших протекторную эффективность соталола в дозах от 80 до 160 мг дважды в день, правда, в тщательно отобранной группе пациентов. В мультицентровом исследовании, соталол был также эффективен, как и медленно высвобождающийся хинидина

Таблица 6

Предрасполагающие факторы к развитию желудочковой проаритмии

IA и Ш классы	IC класс
Удлинение QT интервала ($QTc > 460$ мс)	Продолжительность QRS > 120 мс
СУQT	Сопутствующая ЖГТ
Структурная болезнь сердца, существенная ГЛЖ	Структурная болезнь сердца
Снижение ЛЖ функции	Снижение ЛЖ функции
Гипокалиемия/гипомагниемия*	
Женский пол	
Почечная дисфункция	
Брадикардия	
1. Медикаментозная дисфункция СУ и АВ узла	
2. Медикаментозная конверсия в СР	
3. Эктопические коротко-длинные R-R интервалы	Быстрая желудочковая реакция
1. В течение нагрузок	
2. В течение быстрого AV проведения	
Быстрое увеличение дозы	Быстрое увеличение дозы
Большая доза (соталол, дофетилид), накопление лекарственного средства*	Большая доза, накопление лекарственного средства*
Дополнительные препараты	
1. Мочегонные	
2. Другие препараты, удлиняющие интервал QT	Дополнительные препараты
1. Отрицательные инотропные препараты	
Проаритмии в анамнезе	
Ятрогенное удлинение QT	Ятрогенное расширение (больше чем 150 %) QRS

сульфат, но лучше переносился. Отмечено также, что соталол был более эффективен в подавлении симптомов у пациентов с рецидивом ФП, поскольку сопровождался более медленной частотой желудочковых сокращений. Некоторые исследования обнаружили, что соталол и комбинация хинидина с верапамилом являются одинаково эффективными после КВ, хотя значимые желудочковые аритмии были более частыми при применении хинидина [43].

Верапамил и дилтиазем. Отсутствуют данные о протекторном антиаритмическом эффекте антагонистов кальциевых каналов у пациентов с пароксизмальной ФП, но эти препараты уменьшают ЧСЖ во время приступа, так что симптомы могут нивелироваться, несмотря на рецидив ФП.

Из большинства ААП, в настоящее время доступных для лечения ФП, ни один не является совершенным, имея ограниченную эффективность комбинации безопасности и толерантности. Проведенный мета-анализ показал [40], что частота рецидивов при использовании различных ААП составила: в среднем для пропафенона — 57 %, флекаинида — 51 %, соталола — 55 %, амиодарона — 67 %. Сделан вывод, что эффективность поддержания СР примерно сходна для всех классов ААП, а препараты I и III класса эффективнее для поддержания СР, чем плацебо. В прямых сравнительных исследованиях эффективность поддержания нормального СР для всех пероральных ААП через 6–12 месяцев составила около 50 %. Таким образом, поскольку эффективность ААП в поддержании СР и/или уменьшении частоты рецидивов ФП сходна, выбор их должен диктоваться безопасностью.

Следует обращать особое внимание на те особенности ААП, которые сами по себе могут привести к летальному исходу либо спровоцировать его [48,49]. К ним относятся конечная органотоксичность и проаритмический эффект. Риск проаритмий варьирует в зависимости от класса ААП и режима дозирования, имеющихся заболеваний сердца и наличия исходно существующих желудочковых аритмий. Большинство ААП изменяет кардиальный канал натрия или функцию калиевого канала. Это лечение предотвращает или заканчивает ФП, продлевая рефрактерный период (блокаторы калиевого канала) или замедляя проведение (блокаторы канала натрия) предсердных клеток. Увеличение рефрактерного периода может закончиться удлинением интервала QT, тогда как замедление проведения может вызвать удлинение QRS. Увеличение QT, обусловленное назначением блокаторов калиевого канала, может закончиться опасными для жизни желудочковой тахикардией (torsades de pointes).

Как уже отмечалось, факторы, способствующие развитию torsades de pointes в соединении с ААП, включают женский пол, брадикардию, гипокалиемия или гипомагниемия. Сопутствующее использование препаратов, влияющих на печеночный метаболизм антиаритмиков, могут также заканчиваться удлинением интервала QT. Сниженный клиренс креатинина при использовании препаратов (соталол), экскретируемых почками, может закончиться токсичностью. Риск развития torsades de pointes является дозозависимым (например, при использовании соталола или дофетилид), а иногда особенно не зависящим от дозы (хинидин). Неко-

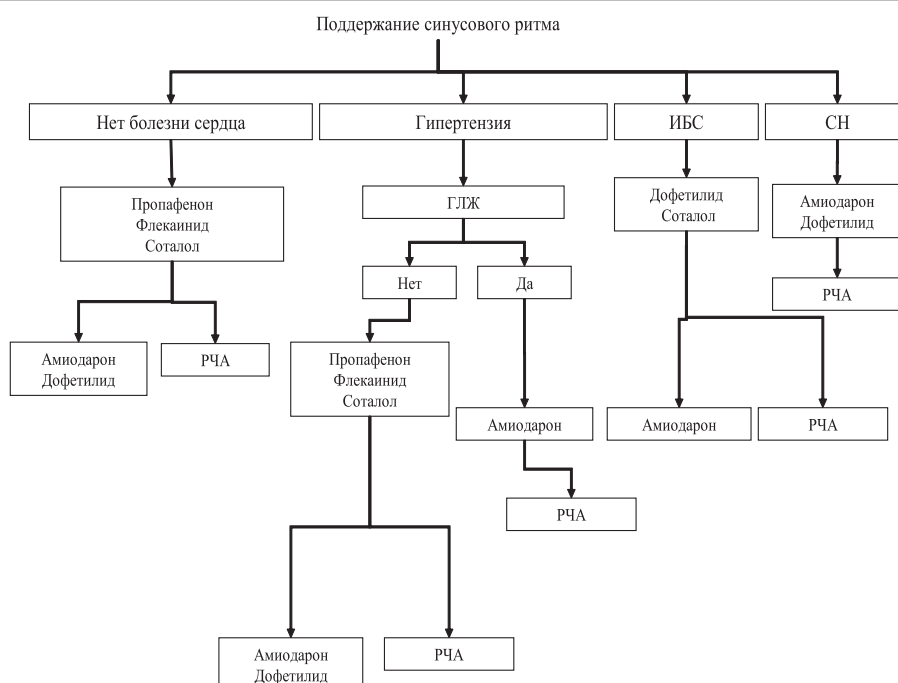


Рис. 4.

торые факторы, влияющие на развитие желудочковой проаритмии, представлены в табл. 6.

Таким образом, вероятность возникновения проаритмического эффекта (в первую очередь, желудочковых аритмий и *torsade de pointes*) зависит от выбора ААП и тяжести сердечной патологии. При использовании препаратов IA класса или соталола у пациентов без структурной болезни сердца *torsade de pointes* регистрировались в 2 %, а при использовании ААП IC класса (пропанорм) опасные желудочковые проаритмии возникали менее 1 % [50].

Внесердечные побочные действия являются индивидуальными для каждого препарата и диапазон от металлического вкуса во рту (пропафенон) до опасного для жизни легочного поражения или токсичности печени (амиодарон). Среди осложнений наиболее часто регистрируются тромбоцитопения, агранулоцитоз, красная волчанка, фиброз легкого. Значительно реже риск возникновения этих осложнений при использовании пропафенона, флекаинида, соталола.

При использовании низких доз амиодарона случаи легочного фиброза выявлялись в 3–12 % и могли приближаться к 1,5 % в год. В рекомендациях по лечению ФП произошли значительные изменения: вместо трехэтапного выбора оптимальной антиаритмической терапии предлагается двухэтапный, а при неэффективности которого, переход к хирургическому лечению (рис.4).

У пациентов без структурной болезни сердца препаратами первой линии в лечении ФП являются пропафенон, флекаинид и соталол, амиодарон

и дофетилид рекомендуются в качестве альтернативной терапии. Хотя амиодарон также редко вызывает аритмии у данной категории больных, его назначение стараются ограничить из-за выраженных побочных действий. У пациентов с гипертрофией ЛЖ, которую связывают с увеличением длительности потенциала действия и ранней постдеполяризацией, высокий риск возникновения *torsade de pointes*.

При отсутствии ИБС (или перегрузки) и задержки проведения препаратами первой линии являются пропафенон, флекаинид и соталол. Применение препаратов IC класса у пациентов после инфаркта миокарда может приводить к повышению смертности. С другой стороны установлено, что использование соталола безопасно у пациентов после инфаркта миокарда и даже отмечено снижение смертности в сравнении с плацебо. Амиодарон является препаратом второй линии. У пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН имеются повышенный риск возникновения проаритмий при приеме большинства используемых ААП. Некоторые исследования показали, что амиодарон не только безопасен у таких пациентов, но и немного снижает смертность, а соталол может быть альтернативой амиодарону.

С учетом клинического разделения больных с пароксизмальной (устойчивой) ФП на группы, возможен следующий подход при выборе терапии. У пациентов с впервые выявленным симптоматическим пароксизмом ФП, купировавшимся спонтанно, либо с помощью КВ, вероятность рецидивов не прогнозируема, а длительная ААТ необоснован-

на. У больных с бессимптомными или редкими симптомными рецидивирующими ФП также возможно воздержаться от назначения длительной ААТ и ограничиться только купированием. В группе частых симптомных эпизодов ФП оправдано профилактика рецидивов с помощью препаратов IC и III классов.

Амбулаторное начало антиаритмической терапии у пациентов с ФП.

Рекомендации для амбулаторного применения ААП различаются у пациентов с пароксизмальной и устойчивой ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП целями являются купирование пароксизма (подход “таблетка в кармане”), профилактика эпизодов или комбинация того и другого. У пациентов с устойчивой ФП целями амбулаторного начала терапии являются достижение фармакологической КВ, устраняя, таким образом, необходимость электрической КВ или повышение успеха электрической КВ (путем уменьшения порога дефибрилляции) и предотвращение раннего рецидива ФП.

Доступны немногочисленные данные по безопасности амбулаторного начала ААТ. Наиболее актуальной проблемой является проаритмии, которые редко возникают у пациентов без СН, выраженной брадикардии, имеющих нормальную функцию желудочков и исходные QT интервалы. У таких пациентов возможно амбулаторное назначение пропафенона. До начала терапии этим препаратом следует назначить бета-блокаторы или антагонисты кальциевых каналов для предотвращения быстрого АВ проведения или развития АВ проведения 1:1 при трепетании предсердий. Поскольку купирование пароксизма ФП пропафеноном может быть связано с брадикардией вследствие дисфункции синусового или АВ узла, первоначальную конверсию ритма следует проводить в условиях стационара. В случае эффективности и безопасности, пропафенон может быть рекомендован пациенту для амбулаторной фармакологической КВ последующих рецидивов. Амбулаторного фармакологического купирования следует избегать у пациентов с симптомами слабости СУ, нарушениями АВ проведения или блокадой ножек пучка Гиса.

Терапия соталолом может быть начата амбулаторно у пациентов с невыраженными или отсутствующими структурными поражениями сердца при значениях интервала QT < 450 мс, нормальных значениях электролитов сыворотки крови и отсутствием факторов риска, зависящих от приема препаратов III класса, проаритмий. Безопасность наиболее высока при начале приема на СР. Амiodарон

обычно можно давать безопасно амбулаторно, даже пациентам с персистентной ФП, но насыщение в условиях стационара предпочтительно при необходимости более раннего восстановления СР у пациентов с СН. Некоторые режимы насыщения включают назначение 600 мг ежедневно в течение 4 недель или 1 г ежедневно в течение 1 недели с последующей более низкой поддерживающей дозой. Терапию хинидином, прокаинамидом и дизопирамидом в целом не следует начинать в амбулаторных условиях, но исключение может быть сделано для дизопирамида у пациентов без патологии сердца и нормальным интервалом QT. Несмотря на то, что эти рекомендации являются общими методическими указаниями относительно амбулаторного начала терапии, решение должно быть индивидуализировано для каждого пациента.

ЭКГ, транстелефонный мониторинг или другие методы наблюдения ЭКГ могут использоваться для контроля нарушений проведения в начале фармакологической ААТ у пациентов с ФП. В частности, следует измерять интервал PR (флекаинид, пропафенон, соталол и амиодарон), длительность QRS (флекаинид и пропафенон) и интервал QT (соталол, амиодарон и дизопирамид).

В заключение, следует сказать, что медикаментозное лечение, направленное на поддержание СР, остается важным терапевтическим вариантом для некоторых пациентов. Представляется, что существует несколько групп пациентов, где по нашему мнению, следует восстанавливать и использовать все имеющиеся возможности для удержания СР. Это, в первую очередь, пациенты с низким риском развития тромбоэмболии, не включенных в AFFIRM (молодой возраст, без структурных заболеваний сердца, гипертрофической КМА), низким риском развития осложнений от приема ААП, таких как IC препараты; пациенты, у которых возможно расширение антиаритмической терапии с низким риском развития осложнений; пациенты с выбранной стратегией нестационарной КВ (“таблетка в кармане”); пациенты при использовании гибридной терапии; симптоматические пациенты.

Адекватный выбор антиаритмического лечения, сделанного со вниманием к клиническим характеристикам и потенциальной токсичности лекарственного средства, уменьшает риск, связанный с этими средствами. Быстрое прогрессирование стимуляционной техники и технологии радиочастотных воздействий при ФП, особенно в комбинации с ААП препаратами, также обеспечивают новые варианты для поддержания синусового ритма.

Литература

28. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079 – 82.
29. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462–5.
30. Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardio* 1.1999;84:1096–1098.
31. Greenbaum RA, Campbell TJ, Channer KS, et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. The EMERALD study (European and Australian Multicenter Evaluative Research on atrial fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation* 1998;98:1633–1639.
32. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385–2390.
33. Prystowsky E., Benson D., Fuster V., et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–1277.
34. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219 –26.
35. Pelargonio G., Prystowsky E.. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract CardiovascMed* 2005;2:514–521.
36. Wyse D., Waldo A., DiMarco J., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
37. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489 –496.
38. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:1538 –45.
39. Naccarelli GV, Dell’Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Management of atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion. *Am J Cardiol* 2000;85: 36D–45D.
40. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol*.2000;85:3–11.
41. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebocontrolled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550–2557.
42. Lenzi T, Boriani G., Botto G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69 –72.
43. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur. Heart J*. 2004;25:1318–1324
44. Camm J, Haffajee C., Sheldon R, et al. International Consensus Roundtable on Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev* 2000;17 (Suppl) 1–19.
45. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.
46. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415:219–26.
47. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91:2D– 8D.
48. Hohnloser S., Kuch K., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) — a randomised trial. *Lancet* 2000;356: 1789–1794.
49. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690–1996.
50. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol*. 2003;89:239–248.

Поступила 28/02-2008

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О.

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

Сон — особый процесс, служащий для восстановления организма, сопровождающийся снижением уровня метаболизма, снижением артериального давления, частоты сокращений сердца, изменением работы большинства функциональных систем.

Синдром пароксизмального ночного апноэ представляет собой повторяющиеся в течение сна эпизоды остановки дыхания или значительного снижения воздушного потока [59]. Это достаточно распространённое состояние, которым страдают до 9 % женщин и до 24 % мужчин среднего возраста. Критериями данного синдрома можно назвать выявляемое при кардиореспираторном мониторинге периодическое прекращение (апноэ) или снижение менее 50 % (гипопноэ) дыхательного потока, длительностью более 10 сек., сопровождающееся падением содержания оксигемоглобина на 4 % и более по данным пульсоксиметрии. Среднее количество таких эпизодов в течение часа обозначается индексом апноэ-гипопноэ (АНИ — *apnea-hypopnea index*) и индексом десатурации (ODI — *oxygen desaturation index*). Значения этих индексов менее 5 считаются допустимыми у здорового человека, хотя не являются нормой в полном смысле [30].

Развитие синдрома ночного апноэ возможно у любого человека. Главными факторами риска этого состояния считаются наследственная предрасположенность, мужской пол, избыточный вес (особенно отложение жировой ткани в верхней половине туловища), употребление алкоголя и курение. Наиболее важным фактором считается ожирение, это доказывалось и большим популяционным исследованием, показавшим, что доля лиц с ИМТ > 30 кг/м² растёт параллельно АНИ. Правда, немалая часть пациентов с повышенным индексом апноэ имели нормальный или умеренно избыточный вес [3, 39].

Во время нормального сна преобладает тонус парасимпатической нервной системы. При наличии у человека слишком большого количества эпизодов апноэ и десатурации восстановительная функция сна снижается, возникают внезапные пробуждения, растёт тонус симпатической нервной системы, артериальное давление, повышается риск аритмий и др. При постоянном еженощном повторении таких эпизодов развивается множество патологических процессов, о которых пойдёт речь в этой статье.

Выделяют две формы синдрома апноэ-гипопноэ сна: обструктивное и центральное. Причина обструк-

тивного апноэ сна — закрытие просвета верхних дыхательных путей в результате снижения тонуса мышц гортани. В норме небольшое их расслабление и “провисание” не приводит к значительному сужению просвета, однако при наличии предрасполагающих факторов происходит его перекрытие на уровне рото- и гортаноглотки в области нёбной занавески, основания языка, надгортанника и др. Усугубляют склонность к обструкции верхних дыхательных путей такие состояния как микро- и ретрогнатия, гипертрофия миндалин, макроглоссия и акромегалия, а также положение на спине, приводящее к западанию корня языка.

Современными исследованиями с применением высокотехнологичных методов визуализации (КТ, МРТ, эндоскопия) показано, что локализация таких участков динамична, и для каждого человека они так же индивидуальны, как отпечатки пальцев [44].

В патогенезе второго типа апноэ сна — центрального — основную роль отводят нарушению работы дыхательного центра. Периоды апноэ сменяются периодами гипервентиляции, создавая картину дыхания Чейна-Стокса [4]. Начало этому даёт хроническая гиперрефлексия с рецепторов блуждающего нерва. Они активируются притоком крови к малому кругу кровообращения при горизонтальном положении тела. В результате периода гипервентиляции рСО₂ падает ниже порога раздражения дыхательного центра, что проявляется периодом апноэ. Далее наступает новый эпизод гипервентиляции. Прекращение эпизода апноэ сопровождается спонтанным пробуждением, регистрируемым на ЭЭГ (уменьшение глубины сна, не всегда достигающее уровня истинного пробуждения). Показано, что искусственное создание гиперкапнии путём ингаляции СО₂ в эксперименте предотвращает гипервентиляцию и следующий за ней эпизод отсутствия дыхания. Возможен переход одного типа апноэ в другой в течение ночи [54].

Нарушения вентиляции, эпизоды пробуждений, циклическое падение насыщения крови кислородом при хроническом течении сказываются на общем состоянии и самочувствии людей. Первой жалобой пациентов обычно бывает отсутствие удовлетворения от ночного сна, каким бы длительным он ни был. Возможны дневная сонливость, инверсия сна, кошмарные сновидения, головные боли по утрам. Подобные симптомы служат показанием для обследо-

дования ночного дыхания. Очень важным индикатором также служит храп [23].

Синдром апноэ сна вызывает множество нарушений в организме. Рассмотрим различные варианты патологических процессов, к которым приводят повторяющиеся изо дня в день эпизоды ночного апноэ.

Повышение интенсивности свободно-радикального окисления. Повторяющиеся эпизоды снижения концентрации кислорода крови можно уподобить эпизодам ишемии-реперфузии, сопровождающимся повреждением тканей, подвергнутых гипоксии. Известно, что данное повреждение обусловлено образованием активных форм кислорода, которые взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами, липидами и белками и образуют свободные радикалы [32]. В некоторых работах показано, что повторяющиеся эпизоды апноэ во время сна приводят к увеличению концентрации активных форм кислорода [12, 47], продуктов перекисного окисления липидов и жирных кислот, в том числе малонового диальдегида и 8-изопростана. Установлено, что у пациентов с высоким АНІ снижена общая антиоксидантная способность сыворотки. Кроме того, работой Yamauchi M et al. (2005), исследовавшими концентрацию 8-изопростана и 8-гидрокси-2-дезоксигуано-зина, показано, что выраженность синдрома апноэ сна напрямую и независимо от других факторов риска (в том числе массы тела и возраста) высоко достоверно коррелирует с тяжестью свободно-радикального повреждения клеток [61].

В работе Saito H et al. (2002) в качестве признака тканевой гипоксии применены разница соотношений “мочевая кислота/креатинин” утром и вечером (UA/Cr) и концентрация аденозина сыворотки крови. Показано, что у пациентов с выраженным апноэ (АНІ >15/час, минимальная SaO₂ <80 %) разность UA/Cr > 1, а концентрация аденозина повышена, что явилось доказательством более выраженного катаболизма нуклеиновых кислот и азотистых оснований в периоды тканевой гипоксии [46]. Наконец, данные, полученные Sahebji M (1998), показывают, что у пациентов с выраженным синдромом ночного апноэ экскреция мочевой кислоты достоверно (p<0.0003) выше, чем у пациентов без такового, и нормализуется на фоне немедикаментозной терапии (CPAP¹). Таким образом, повторяющиеся эпизоды тканевой гипоксии во время периодов ночного апноэ повреждают клетки и ткани, вызывая повышение уровня катаболизма и экскреции метаболитов белков, липидов и нуклеиновых кислот.

Повышение уровня маркёров воспаления. В ряде работ были измерены концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 у пациентов с синдромом ночного апноэ, и показано достоверное повышение

их уровня, нормализовавшееся после немедикаментозного лечения [7, 48, 62]. По другим данным, у пациентов с повышенным индексом АНІ в крови определяются избыточные уровни сывороточного амилоида А (SAA), ФНО- α , молекул адгезии (VCAM, ICAM), Е-селектина и протеинового хемоаттрактанта моноцитов типа 1 [52]. Были обнаружены изменения в суточном ритме секреции ФНО- α по сравнению с группой контроля. Показано, что CPAP-терапия не снижает уровень С-реактивного протеина у пациентов с ИБС и синдромом ночного апноэ [2].

При исследовании у пациентов с апноэ сна смыва из носоглотки обнаружено повышение количества полиморфноядерных лейкоцитов, а также концентраций брадикинина и вазоактивного интестинального пептида (ВИП), что может быть связано с повреждением мягких тканей этой области при храпе. Подобные изменения выявлены и у детей, страдающих храпом и апноэ сна (в том числе, связанными с гипертрофией миндалин). В конденсате выдыхаемого воздуха у них выявлено достоверное (p<0.01) повышение концентрации лейкотриенов и простагландинов по сравнению с группой контроля, коррелировавшее с индексом АНІ.

В целом наличие повышенного уровня медиаторов воспаления, особенно ФНО- α и ИЛ-6, может вносить свой вклад в плохое самочувствие людей, страдающих синдромом ночного апноэ, быть дополнительным фактором риска и атеросклероза, и прогрессирования артериальной гипертензии, и сердечной недостаточности.

Нарушения метаболизма, проатерогенез. Показана роль эпизодов ночного апноэ в развитии метаболического синдрома, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Уровни лептина и инсулина были повышены у пациентов с апноэ независимо от массы тела и возраста, подобную зависимость имело и внутреннее (висцеральное) ожирение, тогда как уровень адипонектина (гормона, обладающего антидиабетическим и антиатерогенным действием), снижен [11, 20, 53]. В работе Ip M et al. (2000) показано увеличение уровня лептина, корригируемое немедикаментозным лечением [22].

В исследовании Can et al. (2006) обнаружено увеличение концентрации проатерогенных факторов у пациентов с ночным апноэ. Так, достоверно (p<0.05) был повышен уровень гомоцистеина, аполипопротеина В, липопротеина (а), холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина. Повышение гомоцистеина при сочетании ИБС и ночного апноэ выявлено и в другой работе. Предполагается, что это связано со свободно-радикальным повреждением клеток, в том числе, эндотелия. Tuma R et al. (2007)

¹CPAP – continuous positive airway pressure. Метод лечения обструктивного апноэ сна путём создания в дыхательных путях положительного давления воздуха в периоды остановки дыхания. Величина создаваемого давления колеблется от 4 до 30 мм вод. ст.

установлено, что риск развития сахарного диабета при синдроме апноэ сна выше в 2,7 раз, чем без такового [55].

Показано развитие дневной гиперкапнии у людей, страдающих ночным апноэ, как при наличии ожирения и связанного с ним синдрома гиповентиляции, так и в его отсутствие [1].

Выявлено значительное увеличение фатальных и нефатальных событий у больных ИБС и артериальной гипертензией с выраженным ночным апноэ по сравнению со сходной группой пациентов, применяющих немедикаментозное лечение (CPAP), а также с группой контроля [3, 31]. В работе Theodore L et al. (2004) сообщается о повышении уровня альдостерона крови у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией с выраженным ночным апноэ по сравнению со сходной группой без такового. Предполагается, что это может быть одним из факторов резистентности к терапии у подобных пациентов [17]. Повышение уровня альдостерона при ночном апноэ обнаружено и в других работах [5, 19].

В целом, большинство авторов сходятся во мнении, что синдром ночного апноэ является независимым и весомым фактором риска атеросклероза, метаболического синдрома, дисфункции эндокринной системы, в частности, надпочечников и поджелудочной железы.

Усугубление повреждения миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности. Работами Stiles S et al. (2006), а также Corra U et al. (2006) показано значительное ухудшение прогноза выживаемости у лиц с недостаточностью кровообращения и синдромом ночного апноэ [10]. Установлено замедление восстановления функции миокарда, его рубцевания после инфаркта. С другой стороны, сам отёчный синдром при ХСН, приводящий в ночное время к перераспределению жидкости, усугубляет обструкцию верхних дыхательных путей. Обнаружено положительное воздействие диуретиков на выраженность апноэ сна [6].

Существуют некоторые различия в течении синдрома ночного апноэ при сердечной недостаточности. Показано, что сам по себе синдром центрального типа может быть обусловлен застоем жидкости по малому кругу кровообращения, который стимулирует рецепторы *n.vagus*, вызывая гипервентиляцию и гипоканию, и приводя к эпизоду остановки дыхания. Это, в свою очередь, стимулирует активность симпатической нервной системы, вызывает спонтанные пробуждения, повышая в крови уровень адреналина, вызывая тахикардию и увеличивая потребность миокарда в кислороде [36]. Эпизоды дыхания Чейна-Стокса, низкочастотные осцилляции ритма сердца, высокая чувствительность периферических хеморецепторов являются индикаторами повышенного риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [42].

Основным патогенетическим фактором неблагоприятного воздействия обструктивного апноэ сна считается резкое увеличение отрицательного внутригрудного давления, достигающего — 65 мм рт. ст. при вдохе, вызывающего рост преднагрузки на сердце. Повторяемые десятки и сотни раз каждую ночь, эти эпизоды приводят к хронической перегрузке миокарда. В периоды обструктивного апноэ не происходит обычного для сна падения ЧСС. В результате повышения пред- и постнагрузки, активации нейрогуморальных систем, падения концентрации кислорода крови, происходит ремоделирование миокарда, что, в конечном итоге, приводит и способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

Laaban J.P. et al. (2002) выявлена связь систолической дисфункции левого желудочка с наличием синдрома ночного апноэ, корригируемая лечением этого синдрома [28].

Kraicz H et al. (2001) указывают на утолщение межжелудочковой перегородки, удлинение времени изометрического расслабления, снижение разницы между пиковой ранней и поздней скоростями митрального тока крови, а также на снижение эндотелий-зависимой способности к релаксации плечевой артерии. Все параметры оказались связаны с длительностью и выраженностью десатураций по результатам пульсоксиметрии ($SpO_2 < 90\%$), имели достаточную достоверность ($p < 0.05$) и учитывали поправку на возраст и индекс массы тела [27].

В исследовании Lentini S et al. (2006) показано умеренное повышение активности КФК крови, корригируемое немедикаментозным лечением (CPAP). Gami AS et al. (2004) признаёт, что не удалось выявить повышения уровня тропонина Т, свидетельствующего о повреждении миокарда, у пациентов с выраженным ночным апноэ и ИБС. Этот же автор указывает на достоверную ($p = 0.046$) и независимую связь смертности от сердечно-сосудистых причин в анамнезе и тяжестью синдрома ночного апноэ. В исследовании Multu GM et al. (2000) выявлены эпизоды ишемической депрессии сегмента ST при мониторингировании ЭКГ. Они были выражены у пациентов с двух- или многососудистым поражением коронарных артерий на фоне повторяющихся эпизодов апноэ и появления тахикардии [33].

Koehler U et al. (1999) проанализировали циркадный ритм развития инфаркта миокарда 89 больных. Среди пациентов, у которых инфаркт развился во время сна, в предутренние часы, индекс АНІ был выше по сравнению с пациентами, инфаркт у которых развился уже после пробуждения (20,3/час против 7,3/час при $p < 0.05$) [26].

Нарушения ритма и проводимости. Ещё в 1979 году Deedwania PC et al. было показано развитие AV-блокады у лиц с ночным апноэ. И современные исследования выявляют нарушения ритма у таких пациентов.

Так, Gami AS et al. (2004) проведено сравнение групп больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и больных ИБС, различавшихся по наличию стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета, но сходных по половому составу, возрасту и массе тела. Выявлено достоверное ($p < 0.0004$) преобладание синдрома ночного апноэ в группе мерцательной аритмии (49 %) по сравнению с общей группой больных ИБС (32 %) [15]. В исследовании Porthan KM et al. (2004) также показано, что больные пароксизмальной формой мерцательной аритмии без диагностированной ИБС чаще предъявляют жалобы, свойственные для синдрома ночного апноэ (сонливость, головные боли, остановки дыхания ночью). В наблюдениях Singh J et al. (2004) демонстрируется развитие фибрилляции предсердий во время сна [50], а Kanagala R et al. (2003) установлено, что пароксизмы мерцательной аритмии после электрокардиоверсии рецидивировали в течение года у 82 % больных синдромом ночного апноэ, тогда как в группе контроля — только в 53 % ($p = 0.013$). В группе же, получавшей СРАР-терапию, новые пароксизмы развивались у 42 % больных — реже, чем в контрольной [25].

Показано влияние ночного апноэ на вариабельность сердечного ритма. Зависимость была достоверна при исключении артериальной гипертензии, ХСН и других состояний, могущих повлиять на тяжесть этого синдрома. В группе с тяжёлым апноэ ($\text{АHI} > 30/\text{час}$) интервалы RR в среднем были короче (793 ± 27 мс), чем в группе контроля (947 ± 42 мс). Общая вариабельность RR в группе апноэ была снижена ($p = 0,01$). Подобные же изменения, с меньшей достоверностью ($p = 0.02$) были выявлены и у больных с умеренным апноэ сна [35]. Работа Jo JA et al. (2004) показывает, что у больных ночным апноэ по результатам полисомнографического исследования установлено снижение качества ауторегуляции системы сердце-лёгкие: повышение порога чувствительности барорефлексов и уменьшение дыхательных осцилляций кривой вариабельности ритма сердца [24].

В исследовании Garrigue S et al. (2007), случайным образом включившем пациентов с постоянным ЭКС, не имевших диагностированного ночного апноэ, показано, что у 59 % из них имеется синдром апноэ сна. Он был выявлен у 58 % больных СССУ, у 68 % — с полной AV-блокадой, у 50 % — с дилатационной кардиомиопатией [16].

Установлена связь ночного апноэ и внезапной смерти. Gami AS et al. (2005) были ретроспективно рассмотрены данные 112 пациентов в период с 1987 по 2003 годы, умерших внезапно, которым за некоторое время до смерти проводилось полисомнографическое исследование. Обнаружено, что в период от 00 до 06 часов среди больных с ночным апноэ умерли 46 %, тогда как в общей популяции на этот

интервал приходится 16 % смертей ($p < 0.001$), индекс АHI у них был выше, чем у умерших в другое время суток. Он прямо коррелировал с относительным риском внезапной смерти, который для больных ночным апноэ составил 2,57 к общей популяции [14, 51].

Резистентная артериальная гипертензия. Выше был упомянуто выявление гиперальдостеронизма при синдроме ночного апноэ. Это подтверждено работой Pratt-Ubunama MN et al. (2007). Концентрация альдостерона плазмы коррелировала с $\text{АHI} > 5/\text{час}$ ($p < 0.0002$). Выраженное апноэ сна было более свойственно мужчинам, чем женщинам с резистентной гипертензией (90 % против 77 %), у них же концентрация альдостерона была выше (12 нг/дл против 8.8 нг/дл) [43].

Haas DC et al. (2005) по результатам исследования 6120 пациентов сообщает о связи диспноэ сна и степенью систоло-диастолической гипертензии у лиц моложе 60 лет, а также об отсутствии этой связи у лиц старше 60 лет и в случае изолированной систолической гипертензии у лиц любого возраста [18]. Данные о связи синдрома апноэ сна и артериальной гипертензией демонстрируются также в других источниках [49].

В работах Narkiewicz K et al. (1998) указывается влияние гиперактивности симпатической нервной системы на состояние артерий мышечного типа, выражающееся в повышении АД, в частности, во время сна (так называемые ‘non-dipper’ или ‘night reaker’), а кроме того, сообщается об отсутствии влияния ожирения на гиперактивность симпатической нервной системы, если оно не сочетается с синдромом апноэ сна [34]. Тот же автор указывает на положительную достоверную корреляцию ($r = 0.40$, $p = 0.02$) между ростом АHI и выраженностью ночной гипертензии. В Wisconsin Sleep Cohort Study (2000) показана связь между ночным апноэ и АГ вне зависимости от других факторов риска, таких как масса тела, пол, возраст, алкоголь и курение. Pankow W et al. (1997) по результатам суточного мониторинга АД также показана достоверная ($p < 0.001$) связь тяжести ночного апноэ с гипертензией как таковой и с отсутствием снижения АД ночью [38].

Следует непременно исключать синдром ночного апноэ у пациентов с артериальной гипертензией, особенно эссенциальной, с тяжёлой рефрактерной гипертензией, с отсутствием снижения АД в ночное время, а также при выявлении ишемических изменений или нарушений ритма сердца во время сна [29, 60].

Психические нарушения. В крупное исследование Pillar G et al. (1998) с использованием шкалы тревоги и депрессии SCL-90 был включён 2271 пациент с синдромом ночного апноэ той или иной выраженности. Установлено, что у мужчин уровень тревоги и депрессии, хотя и превышал референтные значения, всё

же не зависел ни от индекса АНІ, ни от индекса массы тела и возраста. Среди женщин же, напротив, отмечались в среднем более высокие уровни депрессии и тревоги по сравнению с мужчинами, причём степень их выраженности прямо коррелировала со степенью дыхательных расстройств [40].

Расстройство психики с гиперактивностью и дефицитом внимания, характерное для 3–16 % детей, было выявлено у взрослых, страдающих синдромом ночного апноэ. Оно характеризуется импульсивностью, гиперактивностью, сложностью социальной адаптации и трудностью обучения. Выявлено значительное улучшение состояния после немедикаментозной терапии апноэ. В исследовании Chervin RD (2000) показано, что кроме сонливости, люди, страдающие расстройствами ночного дыхания, могут жаловаться на общую хроническую усталость и недостаток энергии, при этом не ощущать недостатка сна. Причём, у женщин данные жалобы выражены гораздо больше, нежели у мужчин [8].

В эксперименте на крысах установлена связь серотонинергической системы и синдрома апноэ сна: введение серотонина в кровь и связывание его с 5-НТ₃ рецепторами приводило к эпизодам апноэ во время сна. Farney RJ et al. (2004) сообщается о выявлении зависимости между назначением комбинированной терапии гипотензивными средствами и антидепрессантами и выявлением синдрома ночного апноэ. Это косвенно свидетельствует о роли расстройств ночного дыхания в развитии как артериальной гипертензии, так и депрессии [13]. Выявлена зависимость дневной сонливости людей, страдающих ночным апноэ, и отсутствием или сокращением длительности фазы медленно-волновой активности на ЭЭГ во время эпизодов расстройства дыхания. Немедикаментозное лечение апноэ оказывало значительный положительный эффект на данную ситуацию. В тестах по определению остроты внимания на симуляторах вождения автомобиля обнаружено снижение качества психической функции у людей, страдающих ночным апноэ.

Нарушения гемостаза. Гемостаз — сложная система, в основе работы которой лежит шаткое равновесие между про- и антикоагулянтными факторами. Логично предположить, что синдром ночного апноэ, оказывающий влияние на множество параметров организма, будет влиять и на эту систему. Проведено некоторое количество исследований гемостаза у пациентов с синдромом ночного апноэ. Их результаты несколько противоречивы. Так, при изучении агрегации тромбоцитов в трёх из пяти исследований было обнаружено её повышение, а в двух других — разница не выявлена [57].

Обнаружено повышение плазменной концентрации фибриногена при синдроме апноэ сна, двук-

ратное увеличение ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1). У пациентов, имевших эпизоды апноэ в течение ночи показано увеличение вязкости крови в утреннее время [37]. В других исследованиях не обнаружено разницы в концентрациях тромбин-антитромбинового комплекса, Д-димера и фактора Виллебранда у больных ночным апноэ по сравнению с контролем, тем не менее, показано, что лечение СРАР значительно снижает прокоагулянтную активность крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов в ночное время [45, 58]. После одной ночи терапии аппаратом СРАР обнаружено снижение концентрации фибриногена, появлявшееся к полудню и державшееся до утра следующего дня [9].

Тот факт, что синдром ночного апноэ одним из своих патогенетических механизмов имеет гиперактивацию симпатической нервной системы, нашёл подтверждение в исследовании Eisensehr I et al. (1998). Была выявлена корреляция между повышением утреннего уровня адреналина крови и усилением агрегации тромбоцитов по сравнению с этими же параметрами в вечернее время. Также показано, что физический и психологический стрессы, подобно введению в организм симпатомиметиков, ускоряют образование тромбина и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Изменения в работе адренергической системы оказывают влияние на различные звенья гемостаза [56].

В некоторых экспериментах по индукции у лётчиков гипобарической гипоксии с достижением SaO₂ 61.5 % путём декомпрессии в барокамере, обнаружено ускорение времени свёртывания крови, усиление агрегации тромбоцитов, повышение концентрации фактора VIII. В эксперименте на мышах, находившихся в атмосфере 6 % кислорода в течение шести часов, обнаружено появление наложений фибрина в сосудах малого круга кровообращения. Также выявлено снижение активности в клетках лёгких мышей матричной РНК гена t-РА (тканевого активатора плазминогена) и увеличение мРНК PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена типа 1), что в течение четырёх часов приводило к соответствующему изменению уровней этих компонентов системы гемостаза [41]. Подобные прокоагулянтные эффекты экспериментальной гипоксии и непосредственно синдрома ночного апноэ могут объяснить склонность к развитию сосудистых осложнений у данной категории пациентов [21].

Рассмотренные в статье аспекты действия на организм прерывистого ночного дыхания, эпизодов остановки дыхания и гипоксии демонстрируют комплексность и поливалентность патологических эффектов синдрома ночного апноэ. Изменения гомеостаза происходят на глубинном — клеточном и молекулярном уровне, вызывая впоследствии клинически выражен-

ные заболевания, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы.

Ночное апноэ постепенно приводит к дезадаптации системы кровообращения, способствуя формированию тяжелой артериальной гипертензии, провоцируя нарушения ритма сердца. Синдром ночного апноэ объясняет высокую частоту гипертонических кризов, нарушений мозгового кровообращения и инфаркта миокарда в ранние утренние часы, когда

накапливается максимальное количество неблагоприятных сдвигов гомеостаза при нарушении дыхания во время сна. Свободно-радикальное повреждение клеток сосудов, изменения липидного профиля, склонность к гиперкоагуляции, воспалительные изменения крови способствуют развитию атеросклероза и атеротромбоза, а нарушения ритма сердца являются одной из главных причин внезапной смерти во время сна.

Литература

1. Akashiba T, Kawahara S et al. Determinants of Chronic hypercapnia in Japanese men with OSA. *Chest* 2002; 121:415–42
2. Al-Shaer MH, Shammam NW, Lemke JH et al. CPAP does not reduce high-sensitivity C-reactive protein in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Internat J of Angiology* 2005; 14:129–132
3. Arias MA, Sánchez AM et al. Obstructive sleep apnea in overweight subjects. *Hypertension* 2006; 47
4. Bradley DT, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part 2: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1822–1826
5. Bradley DT, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part 1: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671–1678
6. Bucca C.B. et al. Diuretics Improve Sleep Apnea in Heart Failure Patients. *Chest* 2007; 132:440–446.
7. Can M, Aikguz S. Serum cardiovascular risk factors in OSA. *Chest* 2006; 129:233–237
8. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:372–379.
9. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in OSA syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:1972–1976
10. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A et al. Sleep and Exertional Periodic Breathing in Chronic Heart Failure: Prognostic Importance and Interdependence. *Circulation* 2006; 113:44–50
11. Coughlin SR, Mawdsley L et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:735–741;
12. Dyugovskaya L, Lavie P et al. Increased adhesion molecules expression and production of ROS in leucocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934–939
13. Farney RJ, Lugo A, Jensen RL et al. Simultaneous use of antidepressant and antihypertensive medications increases likelihood of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 125:1279–1285.
14. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *New Engl J Med* 2005; 352:1206–1214.
15. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364–367.
16. Garrigue S, Pöpin J-L, Defaye P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing. *Circulation* 2007; 115: 1703–1709
17. Goodfriend ThL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43:518–524
18. Haas DC, Foster LF, Nieto FJ et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic and diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the sleep heart health study. *Circulation* 2005; 111:614–621
19. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625–633
20. Harsch IA, Schahin SP et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:156–16
21. Hung J, Whitford EG, Parsons RW et al. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261–264
22. Ip MS, Lam KS, Ho Ch-M et al. Serum leptin and cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580–586.
23. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154–2159
24. Jo JA, Blasi A, Juarez R et al. Determinants of heart-rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Circ Heart* 2004; 10
25. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589–2594
26. Koehler U, Trautmann M, Trautmann R et al. Erhöht Schlafapnoe das Risiko für einen Myokardinfarkt im Schlaf? *J Zeitschrift für Kardiologie* 1999; 88:410–417
27. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085–1091.
28. Laaban J-P, Pascal-Sebaoun S, Bloch E et al. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122:1133–1138.
29. Legramante JM, Galante A. Sleep and hypertension: a challenge for the autonomic regulation of the cardiovascular system. *Circulation* 2005; 112:786–788
30. Manser RM, Rochford P, Pierce RJ et al. Impact for defining hypopneas in the Panea-Hypopnea Index. *Chest* 2001; 120:909–914.
31. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with CPAP: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–1053
32. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 108:652–659
33. Mutlu GM, Rubinstein I. Obstructive sleep apnea syndrome-associated nocturnal myocardial ischemia. *Chest* 2000; 117:1534–1535.
34. Narkiewicz K, Borne van de PhJH, Cooley RL et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:772–776
35. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati Ch et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98; 1071–1077
36. Naughton MT, Bernard DC, Liu PP et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:473–479
37. Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22:21–27
38. Pankow W, Nabe B, Lies A et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112:1253–1258.
39. Peters RW. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Chest* 2005; 127:1–3.
40. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest* 1998; 114:697–703.

С остальными источниками (41–62) можно ознакомиться в редакции РЖ.

Поступила 07/03 2008

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Шаринов Р.А.

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

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем кардиологии, определяющих структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [13]. Распространенность АГ среди взрослого населения России составляет у мужчин 39,3 %, у женщин — 41,1 %. Повышение уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых событий [7].

В последние годы среди населения России распространенность АГ продолжала увеличиваться, достигнув уровня 40 — 45 % в общей популяции. В редких случаях АГ является единственным заболеванием, но чаще встречаются случаи сочетания её с рядом других патологий. Но если у ряда других больных такое сочетание носит случайный характер, вызванное простым совпадением, то в других случаях имеется общность патогенетических процессов, взаимозависимость возникающих изменений, влияющих на прогноз больных, тактику ведения и эффективность проводимой терапии. Среди таких сочетаний наибольшее значение имеет наличие АГ при сахарном диабете (СД) [12]. АГ является одним из самых значимых факторов риска в развитии и прогрессировании диабетических микро-и макроангиопатий. По данным эпидемиологических исследований, при сочетании СД и АГ риск развития фатальной ИБС возрастает в 3–5 раз, инсульта — в 3–4 раза, полной потери зрения — в 10–20 раз, уремии — в 20–25 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз [9]. По существующим оценкам, в ближайшие 10–20 лет заболеваемость СД в России возрастет как минимум в два раза. У большинства больных СД выявляется повышенный уровень АД, что является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. АГ, а также типичные для этого заболевания гемодинамические и метаболические нарушения играют печальную роль в развитии и прогрессировании микро-и макрососудистых осложнений СД. Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) — взаимоотягощающие заболевания, ускоряющие поражение таких органов-мишеней, как сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки, магистральные сосуды [3]. АГ в сочетании с метаболическими нарушениями, присущими СД, ускоряет развитие ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной и почечной недостаточности, мозговых осложнений, заболеваний периферических сосудов, создает у больных повышенный риск развития осложнений, инвалидизации и преждевременной смерти.

По данным Фремингемского исследования, тяжелые сердечно-сосудистые осложнения при сочетании АГ и СД наблюдаются в 5 раз чаще, показатель смертности от сердечно-сосудистых осложнений в 2,5–7,2 раза выше, а при появлении клинических симптомов нефропатии — в 37 раз выше, чем в сопоставимых возрастных группах общей популяции [1]. В системе стратификации сердечно-сосудистого риска наличие сахарного диабета у больных АГ позволяет отнести их к группе очень высокого риска [2].

У лиц, страдающих СД, повышенные значения АД наблюдаются в 2 раза чаще по сравнению с больными с другими диагнозами [24]. По данным разных авторов, частота выявления АГ среди больных СД составляет от 16,5 до 75 % [19].

В странах Европы частота выявления АГ составляет 10–30 % при СД типа 1, 30–60 % — при СД типа 2 и 20–40 % — у лиц с НТГ. В России, по данным Национального государственного регистра СД, частота выявления АГ при СД типа 2 составляет около 80–90 % [14].

Артериальная гипертензия при сахарном диабете

Эпидемиология

У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30 % у больных СД типа 1, 60–80 % — при СД типа 2 и 20–40 % — у лиц с НТГ [25]. У больных СД типа 1 появление АГ, как правило, свидетельствуют о развитии почечной недостаточности (ПН) и ее частота увеличивается по мере нарастания тяжести поражения почек. По данным Эндокринологического научного центра РАМН, при длительности СД в среднем 10 лет частота АГ при СД типа 1 составляет 10 % у лиц без патологии почек — нормоальбуминурия (НАУ), 20 % — у больных на стадии микроальбуминурии (МАУ), 50–70 % — на стадии протенурии (ПУ) и 70–100 % — на стадии ХПН [4].

Более высокая распространенность АГ даже в начальной стадии нефропатии указывает на то, что при СД типа 2 АГ нередко предшествует нарушению углеводного обмена и у 50 % больных обнаруживается уже в дебюте диабета. Это связано с тем, что в основе развития АГ и СД типа 2 лежит общий метаболический дефект — инсулинорезистентность (ИР), которая клинически может дебютировать именно повышением уровня АД, лишь позже приводя к нарушению углеводного обмена.

Впервые предположение о едином происхождении СД (или НТГ), АГ и дислипидемии, объединен-

ных сниженной чувствительностью периферических тканей к инсулину, было высказано G.M. Reaven в 1988 г. [23]. Совокупность перечисленных патологических изменений получила название метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности. Позже гипотеза о взаимосвязанном происхождении СД и АГ была подтверждена во многих исследованиях, наиболее крупным из которых является ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities). Это исследование было проведено в США и включало 12 550 лиц в возрасте от 45 до 64 лет без СД. Через 6 лет оценивали частоту развития новых случаев СД типа 2 [21]. Оказалось, что у лиц с АГ (по критерию АД >140/90 мм рт.ст.) частота СД типа 2 *de novo* была в 2,43 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. Проведенные исследования подтверждают тесную взаимосвязь развития СД типа 2 и АГ.

По данным Национального государственного регистра СД, в среднем частота АГ при СД типа 2 в России составляет около 80 %, однако фактическая распространенность АГ (регистрируемая при ее активном выявлении) приближается к 90 % [5].

Этиология и патогенез

Наиболее частые причины развития АГ при сахарном диабете типа 1:

1. Диабетическая нефропатия — 80 %.
2. Эссенциальная гипертензия (систолическая и диастолическая) — 10 %.
3. Изолированная систолическая гипертензия — 5 — 10 %.
4. Другая эндокринная патология — 1 — 3 %.

Основные причины развития АГ при СД типа 2:

1. Гипертоническая болезнь — 30 — 35 %.
2. Изолированная систолическая гипертензия — 40 — 45 %.
3. Диабетическая нефропатия — 15 — 20 %.
4. Реноваскулярная гипертензия и ишемическая болезнь почек — 5 — 10 %.
5. Другая эндокринная патология — 1 — 3 %.

То есть, основной причиной развития АГ при СД типа 1 можно считать диабетическое поражение почек, при СД типа 2 — гипертоническую болезнь и изолированную систолическую гипертензию [15].

АГ при СД может быть также индуцирована злоупотреблением алкоголя или приемом некоторых лекарственных препаратов, повышающих АД, в т.ч. глюкокортикоидов, контрацептивов.

Патогенез АГ при СД типа 2

Синдром инсулинорезистентности (ИР). АГ при СД типа 2 является составляющей синдрома ИР (или метаболического синдрома), описанного в 1988 г. G. M. Reaven [8]. Термин “метаболический синдром” в настоящее время объединяет СД типа 2 (или НТГ), АГ, дислипидемию (в основном — гипертриглицеридемию), абдоминальное ожирение, гиперурикемию,

МАУ и повышенное содержание в крови прокоагулянтов (фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1). Все перечисленные состояния могут быть следствием сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину, т.е. ИР [11]. Последняя встречается и при других патологических или физиологических состояниях, не входящих в понятие метаболический синдром: поликистоз яичников, ХПН, инфекции, терапия глюкокортикоидами, беременность, старение.

Распространенность ИР изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии [16], включавшем 888 человек в возрасте от 40 до 79 лет. При анализе ИР методом НОМА было выявлено, что она встречается при таких синдромах и заболеваниях, как при эссенциальной АГ (АД $\geq 160/95$ мм рт. ст.) — у 58 %; при гиперурикемии (содержание мочевой кислоты в сыворотке крови > 416 мкмоль/л у мужчин и > 387 мкмоль/л у женщин) — у — 63 %; при гипертриглицеридемией (ТГ > 2,85 ммоль/л) — 84 %; у 88 % лиц с низким уровнем ХС ЛПВП (< 0,9 ммоль/л у мужчин и < 1,0 у женщин); у 66 % лиц с НТГ; у 84 % лиц с СД типа 2 (при его диагностике по критериям: гликемия натощак > 7,8 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л); у 10 % лиц без метаболических нарушений.

При сочетании СД типа 2 (или НТГ) с дислипидемией, гиперурикемией и АГ, т.е. с основными компонентами метаболического синдрома, частота выявления ИР составляла 95 %. Это свидетельствует о том, что, действительно, ведущим механизмом развития метаболического синдрома является ИР [6].

Роль ИР в развитии СД типа 2. ИР периферических тканей лежит в основе развития СД типа 2. ИР периферических тканей предшествует развитию СД типа 2 и может выявляться у ближайших родственников больных СД типа 2, не имеющих нарушений углеводного обмена. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы (гиперинсулинемией), что поддерживает углеводный обмен в норме. Гиперинсулинемия приравнивается к маркерам ИР и считается предвестником СД типа 2. Впоследствии при нарастании степени ИР β -клетками перестают справляться с увеличившейся нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулинсекреторной способности и клинической манифестации СД.

В первую очередь страдает 1-я фаза секреции инсулина (быстрая) в ответ на пищевую нагрузку, 2-я фаза (фаза базальной секреции инсулина) также начинает снижаться. Развившаяся гипергликемия еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет инсулинсекреторную функцию β -клеток. Этот механизм получил название *глюкозотоксичность* [18].

В современных условиях в странах с высоким уровнем жизни, характеризующимся гиподинамией и высококалорийным питанием, сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают “работать” на накоплении энергии, что ведет к абдоминальному ожирению, дислипидемии, АГ и, наконец, СД типа 2.

Роль ИР в развитии АГ. Взаимосвязь гиперинсулинемии (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие у него в скором времени АГ. Причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы, повышению реабсорбции Na и жидкости в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca, инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению стенки сосуда.

Стимуляция симпатической нервной системы (СНС). Способность инсулина активировать СНС установлена в 1980 годах, когда в исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что длительная инфузия инсулина вызывает дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно в 1,5–2 раза [26]. У больных СД типа 2 инфузия инсулина в течение 45 мин (в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа) повышала концентрацию норадреналина в артериальной крови на 64 %. Максимальная стимуляция СНС наблюдается у лиц с ИР, гиперинсулинемией и ожирением, у которых дополнительная инфузия инсулина уже не приводит к еще большей активации СНС. В исследовании K.D. Ward [29] продемонстрирована прямая зависимость между концентрацией инсулина в крови, уровнем АД и экскрецией норадреналина с мочой, что лишний раз подтверждает несомненную патогенетическую взаимосвязь между активностью СНС, гиперинсулинемией и АГ.

Механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС [10]. G.M. Reaven — основоположник синдрома ИР — предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенной метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Не исключается также и опосредованная активация СНС включением барорецепторного ответа на вазодилатацию и гипотензию, вызванную инсулином.

Стимуляция СНС при гиперинсулинемии сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением ОПСС, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное гиперинсулинемией, увеличивает ЧСС.

Повышение реабсорбции Na и воды. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию [22]. В условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа экскретируемая фракция Na снижается на 20–30 % у здоровых добровольцев и на 40–50 % у больных СД типа 2. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса. По — видимому, с Na и водозадерживающим эффектом связано возникновение отеков у лиц с СД типа 1 в начале терапии инсулином (инсулиновые отеки) [17].

Утолщение стенки сосудов. Митогенные свойства инсулина обнаружены достаточно давно в серии экспериментальных работ R. W. Stout в 1970–1990 годах [27], где было показано, что инсулин стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению их стенки.

Инсулин может двояко действовать на эндотелий сосудов, вызывая либо их расширение, либо спазм.

Несмотря на тесную взаимосвязь между ИР и повышенным АД, не у всех лиц с эссенциальной АГ отмечаются ИР и гиперинсулинемией. По данным Brunneck Study, у 40 % больных с АГ концентрация инсулина в плазме остается в пределах нормальных значений. Установлено, что АГ другой этиологии (почечная, реноваскулярная, первичный гиперальдостеронизм) не связана с ИР. Также, было отмечено, что не у всех лиц с ИР развивается АГ [20]. Предполагают, что возможно и обратная связь между ИР и АГ, т. е. ИР может развиваться вторично при длительном течении АГ. Отчасти эта гипотеза подтверждается в работе И. Е. Чазовой и В. Б. Мычки, где установлена достоверная взаимосвязь между длительностью течения АГ и выраженностью ИР. Этой гипотезе есть патофизиологическое объяснение: существует взаимосвязь между активностью РАС, уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно в эксперименте получены убедительные данные о том, что АГ I I дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина (комплекс

Таблица 1

Эффекты ангиотензина II в органах и тканях и их последствия

Эффекты АТ II	Последствия
В почках	
Спазм эфферентных (выносящих) артериол клубочков	Внутриклубочковая гипертензия
Повышение реабсорбции Na	Системная гипертензия
Констрикция мезангиальных клеток клубочков	Снижение скорости клубочковой фильтрации
Повышение проницаемости базальной мембраны клубочков для белков	Протеинурия
Активация факторов роста -гиперпродукция вещества мезангиально-го матрикса (фибронектин коллаген IV типа)	Склероз и фиброз почечной ткани
В сердце	
Констрикция коронарных сосудов	ИБС
Активация факторов роста	Ремоделирование миокарда – сердечная недостаточность
Протромбогенные свойства Активация тромбоцитов	Тромбообразование – острый инфаркт миокарда
В сосудах	
Спазм периферических сосудов Стимуляция секреции эндотелина-1 Активация факторов роста Прооксидантные свойства (нейтрализация NO)	Ремоделирование стенки сосудов и формирование атеромы

IRS-1 и IRS-2, связанный с PI3-K), реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO. Одновременно АТ I стимулирует систему MAPK, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность PAC и АТ II может вызывать резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, а также блокировать транспорт глюкозы в клетки, что может способствовать развитию НТГ, а затем и СД типа 2.

Очевидно, что эссенциальная АГ при СД типа 2 является отражением общего патофизиологического синдрома – синдрома ИР – основы развития как СД типа 2, так и АГ. В то же время сама ИР может быть следствием гиперактивности PAC, поддерживающей высокий уровень АД, или усиливаться при этой гиперактивности.

Ренин-ангиотензиновая система при сахарном диабете и артериальной гипертензии

Состояние PAC при сахарном диабете

Начальные исследования состояния при СД оценивали в основном концентрацию циркулирующих компонентов PAC: ренина, АТ II, альдостерона и др. Были получены весьма противоречивые данные об активности ренина плазмы и АТ II при СД – от высоких до низких значений. Позже большинство ученых, проводивших независимые исследования в разное время, переустановило, что СД как типа 1, так и 2 наиболее часто характеризуется низким содержанием ренина в плазме крови и сочетается с синдромом гипоренинемического гипоальдосте-

ронизма. Было отмечено, что уровень активности ренина обратно коррелирует с качеством контроля гликемии, оцененным по уровню гликизированного гемоглобина HbA1c; чем хуже компенсация диабета и выше уровень HbA1c, тем активность ренина плазмы. В то же время уровень циркулирующего АТ II не коррелировал с уровнем HbA1c и оставался стабильно высоким. Поскольку АТ II является ингибитором почечного синтеза ренина, то гипоренинемическое состояние при СД связывают с высокой активностью локально-почечного АТ II.

Установлено, что локально-почечная концентрация АТ II в 1000 раз превышает его содержание в плазме. Аналогичная локальная PAC была обнаружена при СД в ткани сердца и эндотелии сосудов.

Патогенное действия АТ II при СД связывают не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

В почках АТ II может вызывать внутриклубочковую гипертензию, способствовать склерозированию и фиброзированию почечной ткани; в ткани сердца – активировать процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосуда – провоцировать развитие атеромы (табл. 1).

При СД может отмечать не только повышенная активность тканевой PAC, но и патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному действию АТ II. Причины такой гиперчувствительности сосудов не вполне ясны. Предполагается, что это может быть связано с повышенной концентрацией АТ1-и АТ2-рецепторов в ткани органов-мишеней.

В качестве альтернативного объяснения предполагают, что гиперреактивность сосудов в ответ на воздействие АТ II при СД может быть обусловлена снижением активности NO, в норме противостоящей действию АТ II [28].

Роль PAC в возникновении СД

В последние годы обнаружено, что активное использование иАПФ для лечения АГ и сосудистых осложнений при СД в ряде случаев сопровождается гипогликемическим состоянием и снижением ИР. Это послужило поводом для изучения роли АТ II в механизмах, регулирующих уровень гликемии — чувствительность периферических тканей к инсулину и секрецию инсулина поджелудочной железой. Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны.

Литература

1. Ахметов А.С., Балаболкин М.И., Моисеев В.С. Сахарный диабет 2 типа: метаболический аспект и сосудистые осложнения // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — № 3. — С. 64—65.
2. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Кравченко Т.В., Музыченко В.Г. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом (пособие для врачей). — М.: Медицина, 2003. — 69 с.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. — М.: Медицина, 1997. — 399 с.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 240 с.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—18.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — 2006. — С.29.
7. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Ошнокова А.А. Современные данные о клинике и патогенезе артериальной гипертензии тяжелого и злокачественного течения // Российский кардиологический журнал. — 2005. — № 4. — С. 6—8.
8. Зимин В.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Терапевтический архив. — 1998. — № 10. — С. 15—20.
9. Люсов В.А. Характер атеросклеротических поражений у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с базальной гиперинсулинемией и ожирением // VI Национальный конгресс кардиологов Украины. — Киев. — 19—21 сентября 2000. — С.78.
10. Люсов В.А. Евсиков Е.М., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б., Соболева В.Н. Основные причины развития «гипертонической болезни» // В Сб. «Актуальные вопросы клинической медицины». Москва. — 2001. — С.100—116.
11. Мингазетдинова Л.Н., Фрид С.А. Взаимосвязь показателей углеводного обмена и кровообращения в поджелудочной железе при артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал — 2000. — № 1. — С.40—43.
12. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Consilium Medicum. — 2005. — № 1. Р. 10—12.
13. Чазова Е.И., Чазов И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. — 2005. — С.415.
14. Чазова Т.Е., Катхуря Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика // Медицинская помощь. — № 5. — С. 28—32.
15. Balkau b., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular? // Diab. Obes. Metab. — 1999. — № 1 (Suppl. 1). — P. 23—31.
16. Bojestig M., Nystrom F., Arngvist H.J et al. The rennin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes // JRAAS. — 2000. — № 1. — P.353—6.
17. Borona E., Kiechl S., Willeit J. Et al. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study // Diabetes. — 1998. — № 47. — P.1 643—648.
18. Chalmers J., Zanchetti A. The 1996 report of a World Health Organization expert committee on hypertension control // Hypertens. — 1996; V.14. — P.929—933.
19. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Greater Impact of Coexistence of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral Infarcts // Stroke. — 2002. — № 34. — P. 2471—2474.
20. Foley R. N., Perfey P. S., Sarnak M. J. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Amer. J. Kid. Dis. — 1998. — № 32(Suppl. 3). — P. 112—119.
21. Gerstein H. C., Mann J. F. E., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals // Jama. — 2001. — № 286. — P. 421—426.
22. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — № 37. — P. 1595—1607.
23. Reaven G. M., Lithell H., Landsberg L. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance in the sympathoadrenal system // New Engl. J. Med. — 1996. — № 334. — P. 374—381.
24. Stout R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // Amer. J. Med. — 1991. — № 90 (Suppl. 2A). — P. 62—65.
25. Stewart M.J., Padfield P.L., Blood pressure measurement: an epitaph fo the mercury sphygmomanometer // Clin. Sci. — 1992. — V. 83. — P. 1—12.
26. Salomaa W., Strandberg T.E., Vanhanen H. et al. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men // Brit. Med. J. — 1991. — № 302. — P.493 — 496.
27. Stout R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // Amer. J. Med. — 1991. — № 90 (Suppl. 2A). — P. 62—65.
28. Toth L., Liptai M., Lengyel Z. et al. Stad of 24-hour changes in blood pressure in various stages of diabetic nephropaty // Ory Hetil. — 1997. — V. 138, № 35. — P. 2175—2178.
29. Ward K. D., Sparrow D., Landsberg L. et al. The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure // Clin. Res. — 1993. — № 41. — P. 168A.

Поступила 07/03-2008

ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А., Архипова Л.В., Бувальцев В.И.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Владимирова, факультет усовершенствования врачей — кафедра терапии.

Диуретики занимают важное и стабильное место в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обычно диуретики используются не изолированно, а в комплексе с другими препаратами. Искусство врача заключается в подборе оптимального диуретика для конкретного больного, определении его дозы, частоты приема и рационального сочетания с другими препаратами.

При ХСН несколько механизмов действуют на различных уровнях и приводят к задержке натрия и воды в организме. Закономерное снижение сердечного выброса (СВ) приводит к уменьшению эффективного артериального кровотока в органах, в том числе и в почках. Снижение перфузионного давления почек сопровождается уменьшением клубочковой фильтрации, что является начальным фактором задержки натрия и воды. Почечный кровоток и плазматок снижаются больше, чем фильтрация, что объясняется выраженным спастическим влиянием катехоламинов и ангиотензина II (АП).

При ХСН катехоламины и АП, оказывая спастическое действие на отводящий сосуд клубочка, приводят к увеличению гидравлического градиента в канальцевых капиллярах. Уменьшение почечного кровотока сопро-

вождается активацией юктагломерулярного аппарата и повышенной секрецией ренина. Последний превращает ангиотензиноген в неактивное соединение ангиотензин I (AI), которое под влиянием конвертирующего фермента превращается в вазоактивный АП.

При СН замедляется инактивация АП и альдостерона, повышается чувствительность дистальных канальцев к альдостерону. В результате возрастает дистальная реабсорбция натрия, развиваются гипокалиемия и метаболический алкалоз.

Патогенетические факторы образования отеков при ХСН представлены на рис.1.

При ХСН задержка натрия и воды связана с выраженной активацией нейрогуморальных систем, что осуществляется рядом механизмов:

- 1) снижение почечного кровотока опосредуется катехоламинами, АП, эндотелином и аргинином-вазопрессинном;
- 2) констрикция эфферентных артериол почечных клубочков (катехоламины, АП, эндотелин и аргинин-вазопрессин);
- 3) увеличение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах (катехоламины, АП, эндотелин);
- 4) увеличение реабсорбции натрия в дистальных



Рис. 1. Патогенетические факторы образования отеков при ХСН.

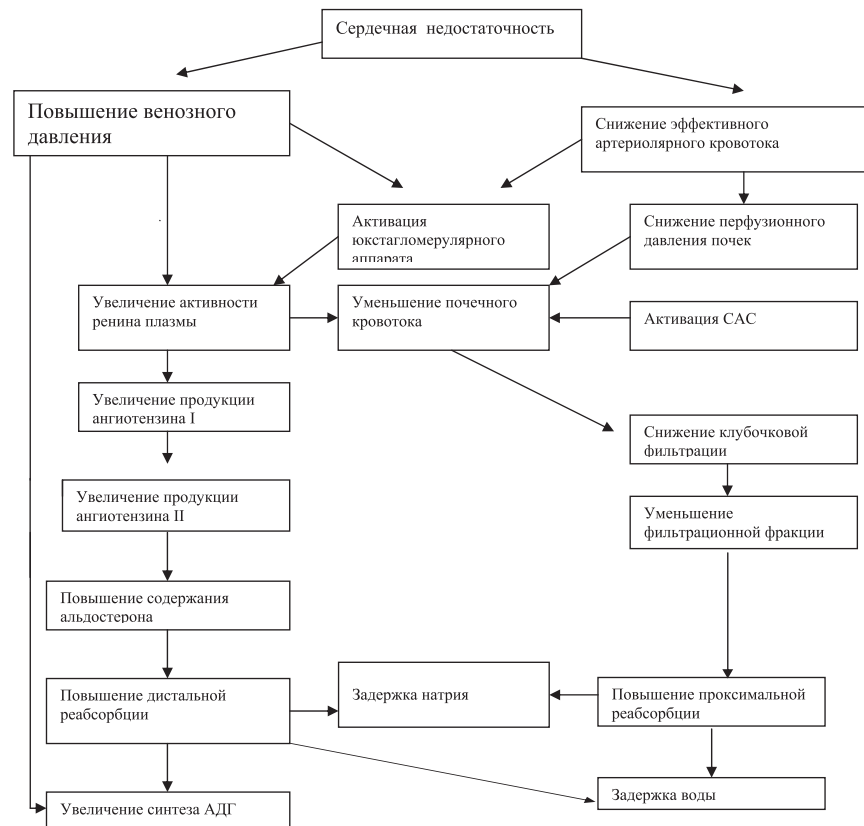


Рис.2. Механизмы задержки натрия и воды.

почечных канальцах (альдостерон, эндотелин и аргинин-вазопрессин);

5) увеличение реабсорбции воды (аргинин-вазопрессин);

б) повышенное высвобождение ренина (катехоламины, эндотелин);

7) стимуляция синтеза альдостерона (АП, эндотелин).

С учетом этих механизмов у больных с ХСН для устранения задержки натрия и воды используются, наряду с диуретиками, иАПФ, β-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к АП.

Диуретики— единственный класс препаратов при лечении ХСН, который позволяет эффективно контролировать задержку жидкости.

Кроме перечисленных факторов задержки натрия в организме, определенную роль играет активация волюморекцепторов низкого давления, локализованных в стенках правого предсердия. При СН происходит перерастяжение правого предсердия и рефлекторное повышение задержки натрия и ренина в организме. В итоге реабсорбция натрия значительно увеличивается, что стимулирует синтез АДГ и сопровождается значительной задержкой жидкости в организме. Механизмы задержки натрия и воды представлены на рис. 2.

Диуретики оказывают при ХСН комбинированное положительное действие: уменьшают преднагрузку

на сердце, устраняют застойные явления во всех органах, периферические отеки. Однако назначение диуретиков требует тщательного контроля за уровнем электролитов (в основном, натрия и калия), динамического наблюдения за кислотно-основным равновесием крови, обменными и реологическими нарушениями.

Местами приложения диуретиков являются клубочек, проксимальный каналец, кортикальный сегмент восходящей части петли нефрона, восходящая часть петли нефрона (на всем протяжении) и дистальный каналец. В практической кардиологии используют диуретики, действующие в трех последних локализациях.

Препараты, действующие на клубочек (гликозиды, фулфиллин), диуретиками не являются. Лекарства, влияющие на проксимальный каналец — ингибиторы карбоангидразы (диакарб) и осмотические диуретики (мочевина, маннитол), — используются в основном в неврологической, офтальмологической и нейрохирургической практике.

В лечении ХСН в настоящее время активно используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики умеренного действия — гидрохлортиазид, оксодолин, клопамид; сильнодействующие петлевые диуретики — фуросемид, буметанид, торасемид (Диувер, «Плива»), этакриновая кислота; калий-сберегающие диуретики с относительно слабым диуретическим действием —

Таблица 1

Классификация диуретиков

Действующие в области проксимального канальца	Действующие в области петли Генле	Действующие в области дистальных канальцев	Действующие в области собирательной трубки
Блокаторы карбоангидразы: Ацетазоламид Осмотические диуретики: маннитол мочевина ацетат калия	Ингибиторы котранспортера Na ⁺ / K ⁺ / 2Cl ⁻ : фуросемид буметанид торасемид* этакриновая кислота	Ингибиторы котранспортера Na ⁺ / Cl ⁻ : гидрохлортиазид оксодолин метолазон хлорталидон индапамид ксипамид	Блокаторы Na ⁺ -каналов: амилорид триамтерен Антагонисты альдостерона: спиронолактон эплеренон

Примечание*: торасемид обладает дополнительной способностью блокировать хлорные каналы.

спиронолактон, триамтерен, амилорид; диакарб (ацетазоламид)— диуретик из группы карбоангидразы, действующий в области проксимальных канальцев, который повышает рН, подкисляет среду. Последний применяют при длительном назначении мощных диуретиков для восстановления рН и чувствительности к петлевым диуретикам. Дозировка— 250 мг 2–3 раза в сутки в течение 3–4 дней с последующей отменой (перерывом). Однако с появлением торасемида целесообразность его назначения при ХСН сомнительна.

Диуретики следует назначать всем больным с симптомами ХСН, у которых имеется предрасположенность к задержке жидкости, т. к. эти препараты являются единственным надежным способом предотвратить задержку жидкости при ХСН. Однако диуретики нужно применять не в качестве монотерапии, а, как правило, использовать в комбинации с иАПФ и β-адреноблокаторами.

Цель терапии диуретиками заключается в устранении симптомов и физикальных признаков задержки жидкости.

Недостаточные дозы диуретиков могут привести к

задержке жидкости, которая может снижать эффективность иАПФ. Передозировка диуретиков может вызвать гиповолемию, которая предрасполагает к развитию гипотонии при назначении иАПФ и вазодилататоров, увеличивает риск почечной недостаточности при назначении иАПФ и блокаторов АТ1-рецепторов.

В настоящее время существует несколько групп диуретиков. Разделение их основано на учете механизма и локализации действия (табл. 1)

Петлевые диуретики (фуросемид и др.) считаются диуретиками первого ряда для лечения «симптомных» больных с ХСН.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики столь же эффективны, как и петлевые, у больных с умеренной ХСН и нормальной функцией почек.

Для лечения ХСН рекомендуется использовать достаточно низкие дозы петлевых и тиазидных диуретиков, т. к. в высоких дозах они вызывают активацию ренин — ангиотензиновой системы (РАС). Чтобы ослабить стимулирующий эффект диуретиков на РАС, их следует назначать в комбинации с иАПФ.

Вопрос о влиянии диуретиков на прогноз жизни

Таблица 2

Поддерживающие дозы петлевых, тиазидных и калийсберегающих диуретиков, рекомендуемые для лечения ХСН

Препарат	Коммерческое название	Средняя доза, мг/сут	Максимальная доза, мг/сут	Длительность действия, ч
Петлевые диуретики				
Буметанид	Буфенокс, Буринекс	0,5–4	5–8	6–8
Пиретанид	Ареликс	6–12	18	8–12
Торасемид	Диувер	10–20	200	8–12
Фуросемид	Лазикс	20–160	320	6–8
Этакриновая кислота	Урегит, Эдекрин	25–100	100	6–8
Тиазидные диуретики				
Гидрохлортиазид	Гипотиазид, Эзидрекс	25–50	100	6–12
Индапамид	Арифон, Индап	2,5–5,0	10	16–36
Метолазон	Зароксолин	2,5–5,0	10	8–24
Хлорталидон	Гигротон, Оксодолин	15–30	45–50	48–72
Калийсберегающие диуретики				
Амилорид	Мидамор, Арумил	5–10	20	6–24
Спиронолактон	Альдактон, Верошпирон	25–50	200–400	72–120
Триамтерен	Дайтек, Птерофен	50–100	200	8–12
Эплеренон	Инспра	25–50	200–400	12–34

больных с ХСН остается открытым. Теоретически диуретики даже могут ухудшать прогноз жизни больных с ХСН, т. к. они способны усиливать нейрогуморальную активацию и гипомagneзиемию, в связи с чем их назначают в поддерживающих дозах (табл.2).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики оказывают умеренное диуретическое и натрийуретическое действие, подавляя реабсорбцию ионов натрия и воды в той части восходящего колена петли Генле, которая расположена в корковом слое почек (кортикальный сегмент восходящей части петли нефрона). Они дают умеренный, по сравнению с петлевыми средствами, диуретический и натрий-уретический эффект и неэффективны при почечной недостаточности. Усиление диуретического действия при увеличении дозы ограничено.

Гипотиазид (гидрохлортиазид) выпускается в таблетках по 25 и 100 мг. Суточная доза — 25–200 мг. Диуретическое действие наступает через 1–2 ч после приема внутрь, наиболее выражено в течение 4–6 ч и заканчивается через 10–12 ч.

Клопамид и оксодолин отличаются от гидрохлортиазида более продолжительным диуретическим действием: у первого — до 10–24 ч, у второго — до 36–72 ч.

Применение арифона при СН целесообразно потому, что он стабильно с высокой достоверностью уменьшает индекс массы миокарда ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки.

Тиазидные диуретики могут вызывать водно-электролитные нарушения — гипокалиемию, гипомagneзиемию, реже — нарушения толерантности к глюкозе, гиперурикемию, метаболический алкалоз, гипонатриемию и дегидратацию; они влияют на липидный состав крови, повышая концентрацию триглицеридов и снижая уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности.

Петлевые диуретики оказывают выраженное диуретическое и натрий-уретическое действие, подавляя реабсорбцию ионов натрия на всем протяжении восходящего колена петли Генле. Это самые эффективные мочегонные препараты, остающиеся средством выбора в лечении тяжелых форм ХСН.

Фуросемид (лазикс) выпускается в ампулах по 2 и 10 мл 1 % раствора (10 мг/мл) и в таблетках по 20, 40 мг. Буметанид выпускается в ампулах по 2,4 и 10 мл 0,05 % раствора (0,5 мг/мл) и в таблетках по 1 и 5 мг.

Торасемид. Фармакологические свойства.

Как и другие петлевые диуретики, торасемид действует на восходящую часть петли Генле, где ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов. В отличие от фуросемида, торасемид блокирует также эффекты альдостерона и, соответственно в меньшей степени, усиливает экскрецию калия [1]. Это препятствует развитию гипокалиемии, которая является одним из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков.

Действие петлевых диуретиков начинается очень быстро. Например, концентрация торасемида в плазме достигает пика примерно через 1 ч. Фармакокинетика торасемида была линейной в диапазоне доз 2,5–40 мг у здоровых людей и 20–200 мг у больных почечной недостаточностью [1]. В связи с этим, увеличение дозы препарата сопровождается пропорциональным ростом диуретической активности. Главным преимуществом торасемида является высокая биодоступность, которая в разных исследованиях составляла 79–91 % и существенно превосходила таковую у фуросемида (53 %)[2]. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет «надежность» диуретического действия торасемида.

Торасемид обладает длительным периодом полувыведения (3–5 ч), который сопоставим при пероральном и внутривенном применении, длительность периода полувыведения фуросемида составляет около 1 ч [1,2]. Благодаря этому, торасемид оказывает более длительное действие, чем фуросемид. Объем распределения торасемида составляет 12–16 л и соответствует объему внеклеточной жидкости. Препарат на 99 % связывается с белками плазмы.

Торасемид биотрансформируется в печени с образованием нескольких метаболитов, некоторые из которых обладают слабой диуретической активностью. Только 25 % дозы выводится с мочой в неизменном виде (против 60–65 % при приеме фуросемида и буметанида). В связи с этим фармакокинетика торасемида не зависит от функции почек, в то время как период полувыведения фуросемида увеличивается у больных почечной недостаточностью. При циррозе печени отмечено увеличение AUC (в 2,5 раза) и длительности периода полувыведения торасемида (до 4,8 ч)[3]. У таких больных за сутки с мочой выводилось около 80 % дозы препарата (в неизменном виде и в виде метаболитов), поэтому кумуляции его при длительном приеме не происходит.

Диуретический эффект торасемида в дозах 5 мг при однократном приеме соответствует таковому гидрохлортиазида в дозе 25 мг, а в дозах 10 и 20 мг — фуросемида в дозе 40 мг [4]. В острых пробах увеличение доз торасемида сопровождалось линейным ростом диуреза и экскреции натрия и хлоридов, в то время как сходные изменения выведения калия выявлены не были [1]. При внутривенном введении действие препарата начинается достаточно быстро и достигает максимума в течение 15 мин. При приеме внутрь торасемид также дает быстрый эффект. У пожилых людей диуретический эффект препарата слабее, чем у молодых пациентов, что объясняется возрастным снижением клиренса креатинина.

Клинически значимого взаимодействия торасемида с дигоксином, спиронолактоном и варфарином не отмечено [1].

Следовательно, по фармакологическим свойствам торасемид имеет следующие преимущества перед фуросемидом:

- высокая и предсказуемая биодоступность, определяющая стабильность диуретического действия;
- более длительный период полувыведения;
- пониженный риск развития гипокалиемии;
- фармакокинетика не зависит от функции почек.

Использование в клинике

Основой лечения сердечной недостаточности являются блокаторы нейрогуморальных систем, которые подавляют ремоделирование левого желудочка и улучшают отдаленный прогноз. Однако эти препараты не оказывают непосредственного симптоматического действия. Длительная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не приводит к увеличению сократимости сердца. Бета-адреноблокаторы дают отрицательный инотропный эффект, поэтому их целесообразно назначать только после стабилизации состояния больного. Эти препараты не являются альтернативой петлевым диуретикам, а дополняют их действие.

В одном из первых плацебо-контролируемых исследований изучали эффективность торасемида в дозах 5, 10 или 20 мг в течение 7 дней у 66 больных СН II-III функционального класса [5]. В дозах 10 и 20 мг торасемид оказывал выраженное диуретическое действие и вызывал статистически значимое снижение массы тела по сравнению с плацебо (на 1,62 и 1,3 кг, соответственно). Переносимость препарата была достаточно хорошей, а частота нежелательных явлений при повышении дозы не увеличивалась.

В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут или других диуретиков у 1377 больных ХСН II-III функционального класса [6]. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Уменьшение функционального класса по NYHA было отмечено у 45,8 и 37,2 % больных двух групп соответственно ($p=0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота которой в конце исследования составила 12,9 и 17,9 % в двух группах ($p=0,013$). Неожиданным позитивным результатом исследования является более низкая летальность в группе торасемида (2,2 против 4,5 % в группе сравнения; $p<0,05$).

Это крупное исследование продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность торасемида по сравнению с фуросемидом (рис.3).

М.Yamato et al.[7] в рандомизированном открытом 6-месячном исследовании сопоставили эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных ХСН II-III функционального класса, которые не ответили на лечение фуросемидом в низкой дозе и ингибиторами АПФ. Пациентов основной группы переводили на торасемид в дозе 4–8 мг/сут, в то время как больные группы сравнения продолжали прием фуросемида в прежней дозе (20–40 мг/сут). Терапия торасемидом в течение 6 мес

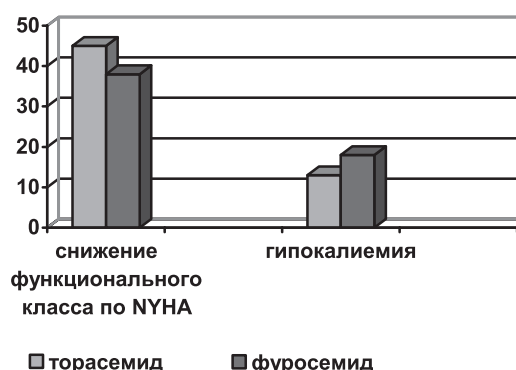


Рис.3. Эффективность и безопасность торасемида в исследовании TORIC.

привела к снижению конечного диастолического размера ($p<0,005$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($p<0,005$), улучшению параметров его наполнения в диастолу, а также снижению концентрации натрий – уретического пептида ($p<0,001$) и увеличению активности ренина ($p<0,005$) и альдостерона ($p<0,001$) плазмы. В группе фуросемида эти изменения отсутствовали. По мнению авторов, имеет значение блокада рецепторов альдостерона под действием торасемида.

В открытом исследовании у 234 больных ХСН были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом [8]. У больных, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже, чем у пациентов группы фуросемида (17 и 39 % соответственно; $p<0,01$). Похожие результаты были получены при анализе частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин (44 и 59 %; $p=0,03$) и длительности пребывания в стационаре в связи с сердечной недостаточностью (106 и 296 дней; $p=0,02$). Лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением одышки и утомляемости.

Результаты этого исследования были подтверждены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 больных сердечной недостаточностью [9]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4 % в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 % и 2,0 %). Применение торасемида позволило снизить общие затраты на лечение примерно в два раза за счет сокращения среднего числа дней, проведенных в стационаре.

К.Muller et al. [10] в проспективном рандомизированном исследовании сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных ХСН. Лечение продолжалось в течение 9 мес. Терапия торасемидом давала более значительное снижение функционального класса и улучшение качества жизни больных, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности достоверно не отличалась между группами.

Наконец, исследование уродинамики показало, что торасемид не ухудшает качество жизни, за счет того, что вызываемый диурез равномерен и происходит без выраженного увеличения частоты диуретической реакции.

Таким образом, торасемид по эффективности в лечении сердечной недостаточности не уступает фуросемиду. В некоторых исследованиях он имел определенные преимущества, что может отражать более предсказуемую его биодоступность и /или способность блокировать рецепторы альдостерона, т.е. обладать свойствами ингибитора эндогенных гормональных систем.

Безопасность

Петлевые диуретики в целом являются безопасными препаратами и не вызывают серьезных нежелательных явлений. Многие подобные реакции являются следствием чрезмерного диуреза, т. е. отражают фармакологическую активность лекарственных веществ. Характер побочных эффектов торасемида сопоставим с таковым других петлевых диуретиков. В клинических исследованиях основными нежелательными реакциями были головокружения (2,1 %), головная боль (1,7 %), слабость (1,7 %), тошнота (1,5 %) и судороги в мышцах (1,4 %)[1].

Основным побочным эффектом диуретиков, особенно тиазидных, является гипокалиемия. Торасемид оказывает минимальное влияние на сывороточный уровень калия, который оставался стабильным даже при длительном применении препарата в дозах 5–20 мг у больных сердечной недостаточностью. В длительных исследованиях у больных сердечной

недостаточностью отмечалось незначительное повышение уровня мочевой кислоты, которое в большинстве случаев было преходящим [1]. Существенного повышения уровней глюкозы и липопротеидов сыворотки при лечении торасемидом отмечено не было.

Таким образом, петлевой диуретик торасемид, оказывающий блокирующее действие на рецепторы альдостерона, дает более длительный диуретический эффект, чем фуросемид, характеризуется предсказуемой биодоступностью и реже вызывает гипокалиемию. В контролируемых исследованиях у больных сердечной недостаточностью торасемид по эффективности и безопасности не уступал фуросемиду. Более того, в некоторых исследованиях отмечены преимущества торасемида, которые могут быть следствием различий фармакологических свойств двух препаратов.

Торасемид включен в Рекомендации по диагностике и лечению ХСН (пересмотр 2005г.) Европейского общества кардиологов и в Руководство по диагностике и ведению хронической недостаточности кровообращения у взрослых Американской коллегии кардиологов [12,13].

Торасемид — петлевой диуретик выбора при сердечной недостаточности различной степени тяжести. В 2006 году на российском рынке появился торасемид производства компании «Плива» под названием Диувер в дозировке 5 и 10 мг. Появление торасемида в клинической практике существенно расширяет возможности диуретической терапии у пациентов с сердечной недостаточностью, позволяет добиться улучшения качества и продолжительности жизни и избежать многих побочных эффектов диуретиков старых поколений.

Литература

1. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of pharmacology and therapeutic use// *Drugs Today*. 1994; 30:8:1–28.
2. Friedel H., Buckley M. Torasemide. A review of pharmacological properties and therapeutic potential// *Drugs* 1991; 41:1:81–103.
3. Brunner G., von Bergmann K., Hacker W. et al. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemid and furosemid after a single oral dose in patients with hydropically decompensated cirrhosis of the liver// *Arzt- Forsch. Drug Res* 1998; 38: 176–179.
4. Reyes A. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects// *Drugs* 1991; 41: Suppl 3: 35–59.
5. Patterson J., Adams K., Applefeld M. et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group// *Pharmacotherapy* 1994; 14: 5:514–521.
6. Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study// *Eur J Heart Fail* 2002; 4:4:507–513.
7. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure// *Circulat J* 2003; 67: 5: 384–390
8. Murray M., Deer M., Ferguson J. et al. Open- label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure// *Am J Med* 2001; 111: 7: 5130520.
9. Spannheimer A., Muller K., Falkenstein P. et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide?// *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91: 37: 1467–1475.
10. Muller K., Gamba G., Jaguet F. et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life// *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 6: 793–801.
11. Vargo D.L., Kramer W.G., Black P.K. et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure// *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 6: 601–609.
12. Guidelines for the diagnosis and treatment Chronic Heart Failure: full text (update 2005), The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.
13. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic heart Failure in the Adult.

Поступила 14/06-2008

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖУРНАЛЫ ЕВРОПЕЙСКИХ НАЦИОНАЛЬНЫХ ОБЩЕСТВ. Предпосылки к созданию, цели и задачи “Клуба Редакторов”
(Рабочая группа Европейского общества кардиологов)

Fernando Alfonso, MD, PhD, FESC*, Giuseppe Ambrosio, MD, PhD, FESC**, Fausto Pinto, MD, PhD, FESC***, Ernst Van der Wall, MD, PhD, FESC (Председатель Рабочей группы)****

Редакторы кардиологических журналов Европейских национальных обществ (подробные данные см. в Приложении).

Anesti Kondili MD, Djamaledine Nibouche MD, Karlen Adamyan MD, Kurt Huber MD, Hugo Ector MD, Izet Masic MD, Rumiana Tarnovska MD, Mario Ivanusa MD, Vladimir Stan k MD, Juirgen Videbjck MD, Mohamed Hamed MD, Alexandras Laucevicius MD, Pirjo Mustonen MD, Jean-Yves Artigou MD, Ariel Cohen MD, Mamanti Rogava MD, Michael Buhm MD, Eckart Fleck MD, Gerd Heusch MD, Rainer Klawki MD, Panos Vardas MD, Christodoulos Stefanadis MD, Jyzsef Tenczer MD, Massimo Chiariello MD, Joseph Elias MD,, Halima Benjelloun MD, Olaf Rudevand MD, Piotr Kuakowski MD, Edvard Apetrei MD, Victor A. Lusov MD, Rafael G. Oganov MD, Velibor Obradovic MD, Gabriel Kamensky MD, Miran F. Kenda MD, Christer Huglund MD, Thomas F. Lyscher MD, Renü Lerch MD, Moufid Jokhadar MD, Habib Haouala MD, Vedat Sansoy MD, Valentin Shumakov MD, Adam Timmis MD.

Главные редакторы:

() Revista Espacola de Cardiologia, Испанское общество кардиологов*

*(**) Giornale Italiano di Cardiologia, Итальянская федерация кардиологов*

*(***) Revista Portuguesa de Cardiologia, Португальское общество кардиологов*

*(****) Netherlands Heart Journal, Нидерландское общество кардиологов*

С согласия национальных обществ кардиологов эта статья будет опубликована одновременно во всех журналах этих обществ.

Объем научной литературы по кардиологии, публикуемой в Европе, продолжает увеличиваться количественно и качественно. Дальнейшее повышение качества научных исследований является ведущей задачей Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [1–3]. Два широко известных, официальных журнала ESC – **European Heart Journal** и **Cardiovascular Research**, освящают проблемы клинических и фундаментальных исследований, соответственно [1–3]. Одновременно ESC выпускает несколько специализированных, официальных журналов, которые в совокупности охватывают все направления кардиологической науки и практики. В большинстве европейских стран издаются свои собственные кардиологические журналы. Успешно пройдя проверку временем, кардиологические журналы национальных обществ кардиологов (НКЖ) распространяют высококачественную научную информацию, получаемую преимущественно в стране выпуска журнала. Эти издания играют важную образовательную роль и способствуют гармонизации клинической практики. Большинство НКЖ издаются на национальных языках, но многие из них содержат англоязычные версии статей или только их резю-

ме. Вся совокупность НКЖ является эффективным методом распространения последних достижений европейской кардиологии. Научное знание не имеет границ, и многие национальные журналы добились заслуженной международной известности. Однако некоторые НКЖ стали издаваться относительно недавно и нуждаются в поддержке. Очевидно, что усиление сотрудничества между редакторами НКЖ будет способствовать прогрессу науки и дальнейшему распространению исследовательских и образовательных материалов.

Создание Устава и этого документа было принято с целью заложить основы дальнейшего сотрудничества между редакторами НКЖ, с учетом важной роли НКЖ в Европе. Задачами были подготовка и представление базового документа, содержащего фундаментальные принципы, с которыми могли бы согласиться все редакторы НКЖ. В будущем предстоит определить общие задачи и приступить к выполнению совместно выработанного плана действий. Настоящий базовый документ был создан с целью регламентировать деятельность Рабочей группы “Клуба редакторов национальных кардиологических журналов” (далее “Клуб Редакторов”).

Кардиологические журналы национальных обществ кардиологов: основные данные

Все главные редакторы официальных НКЖ, входящих в состав ESC, являются де-факто членами "Клуба Редакторов". В апреле 2007г, во время очередного рабочего заседания ESC (Европейский Дом Сердца, Ницца), Правление ESC официально одобрило эту инициативу, и Рабочая группа "Клуб Редакторов" начала свое существование. Рабочая группа включает Правление, куда входят редакторы НКЖ, и относится к подразделению ESC, занимающемуся вопросами национальных обществ, координируемому соответствующим Вице-президентом ESC. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о дополнительном включении в Рабочую группу Отдела публикаций ESC.

Первыми действиями Рабочей группы "Клуб Редакторов" стали усилия по оценке своего состава и текущего положения. С этой целью были предприняты следующие шаги:

— По просьбе Рабочей группы был изменен дизайн Интернет-страницы НКЖ на сайте ESC для увеличения ее посещаемости. В настоящее время страница может быть доступна не только в разделе сайта ESC, посвященного подразделениям ESC и национальным обществам, но и непосредственно в научном отделе основного сайта [4]. Очевидно, что НКЖ вносят существенный вклад в исследовательскую деятельность всего ESC. Соответствующее признание этого вклада нашло свое отражение в структуре сайта ESC.

— Электронные коммуникации обеспечивают укрепление сотрудничества между членами научного сообщества. В связи с этим на сайте ESC были размещены и/или обновлены прямые ссылки на сайты НКЖ [4]. Несомненно, это будет способствовать дальнейшему обмену научной информацией между европейскими исследователями, авторами и читателями. Публикация высококачественных оригинальных научных статей должна приветствоваться редакторами НКЖ, как способ усиления высокоэффективного, взаимовыгодного сотрудничества между всеми кардиологическими журналами Европы.

— В завершение предварительной работы Рабочая группа собрала обширную, детальную информацию обо всех соответствующих журналах. Сведения были запрошены у редакторов НКЖ и президентов национальных обществ кардиологов. Была разработана подробная структурированная анкета, состоящая из 23 пунктов. Сбор данных осуществлялся с помощью подразделения ESC, занимающегося проблемами национальных обществ. Вся информация была проверена и, при необходимости, уточнена у редакторов соответствующих НКЖ. С подробными результатами этого исследования можно свободно ознакомиться на сайте ESC (мета-файл по НКЖ) [4].

Сведения планируется обновлять ежегодно.

Основные результаты проведенного исследования представлены ниже. В целом, на вопросы анкеты ответили 40 национальных обществ, выпускающих 34 журнала. Восемь национальных обществ не выпускают собственные официальные журналы, 3 прибалтийские страны издают один общий журнал, и 3 национальные общества имеют более одного журнала. Старейшим кардиологическим журналом Европы является *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, основанный в 1908г. В целом, 11 журналов существуют > 30 лет, 2 > 20 лет, 12 > 10 лет. В дополнение к НКЖ на национальных языках, 12 журналов имеют англоязычные полнотекстовые версии, и 27 регулярно публикуют резюме статей на английском языке. 35 журналов издают оригинальные статьи, один печатает исключительно обзоры литературы; 13 журналов выходят ежемесячно. Тираж варьирует от 1 тыс. до 9 тыс. экземпляров (в среднем 3135 экземпляров). Рецензирование для отбора публикуемых статей проводится в 31 журнале; 23 журнала придерживаются требований Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journals Editors — ICMJE); 29 журналов являются индексируемыми (*Index Medicus*), 18 представлены в PubMed (MEDLINE), и для 5 доступен, так называемый, фактор цитирования (impact factor) за 2006г. Помимо издания на бумажных носителях у 26 журналов существует электронная версия, и у 13 — электронная система подачи статей для публикации. Собственный сайт имеют 25 журналов, для других 26 доступ к статьям осуществляется через сайт соответствующего национального общества кардиологов [4].

Общие редакционные замечания

Ниже будут рассмотрены замечания как технического, так и этического характера [5–8]. Поддержание высоких редакционных стандартов является важнейшим условием популяризации изданий в современном мире глобализации и активной конкуренции, затронувших сферу академической кардиологии. Рабочая группа считает необходимым предпринять все возможное для выполнения общих рекомендаций, опубликованных ICMJE ~ 30 лет назад. Эти рекомендации были недавно обновлены (шестой пересмотр), и основное внимание в них сегодня уделяется не столько техническим требованиям (технические и формальные аспекты подготовки статей к печати), сколько общим принципам редакционной этики и политики, регулирующим сферу биомедицинских публикаций [5,8]. Безусловно, технические требования важны для обеспечения точности, надежности и доступности медицинской информации. Внедрение и строгое выполнение этих требований постепенно обязательно повысит общее качество исследователь-

ской работы. Например, стратегия, разработанная Рабочей группой CONSORT (**C**ONSolidated **S**tandards **O**f **R**eporting **R**andomized **T**rials), призвана улучшить качество представления результатов рандомизированных, клинических испытаний [9]. Клинические испытания должны соответствовать специальным требованиям, включая представление “контрольных листов” и “схем исследования” (check list, flow diagram). Следует помнить, что кардиология является одной из медицинских дисциплин, плодотворно развивающихся благодаря выполнению рандомизированных, клинических испытаний и активному применению концепций медицины, основанных на доказательствах.

В настоящее время электронные издания представляют собой наиболее эффективный метод распространения информации, публикуемой журналами. Посещаемость Интернет-страниц журналов постоянно растет, и количество скачиваний полных текстов статей увеличивается в экспоненциальной прогрессии [3,10]. Следовательно, необходимо дальнейшее расширение электронных коммуникаций с целью сделать электронные версии журналов более доступными для читателей, по возможности, без дополнительной оплаты. В связи с этим, недавно появился новый библиометрический показатель, “Интернет-индекс цитирования”.

С другой стороны, достоверность научного содержания журналов напрямую зависит от этических принципов, призванных обеспечить открытость, объективность и непредвзятость исследовательской деятельности и публикации полученных результатов [5–8]. Крайне важной представляется задача по обеспечению адекватного исследовательского обмена. Следует признать, что в последнее время существенная часть крупномасштабных исследований переместилась из академических и университетских центров в частные научные организации, работающие по контракту со спонсорами. Соответственно, открытое информирование о роли спонсоров в разработке дизайна и выполнении исследования, анализе данных, интерпретации и публикации полученных результатов становятся все более и более актуальными. Важность других концепций, таких как редакционная свобода и независимость, была в последнее время подчеркнута ICMJE, WAME (Word Association of Medical Editors; Всемирная ассоциация медицинских редакторов) и CSE (Council of Science Editors; Совет научных редакторов) [5–8]. Принятие адекватных редакционных решений требует соответствующих полномочий и автономии. В связи с этим, редакторы НКЖ должны ревностно оберегать редакционную независимость национальных кардиологических изданий.

Несмотря на все свои недостатки, рецензирование было признано оптимальным методом отбора

направляемых на публикацию статей и в настоящее время рассматривается как неотъемлемая часть редакционного научного процесса. Следовательно, необходимо разработать стандарты качественного рецензирования, подразумевающего объективность суждений и квалификацию в соответствующей области кардиологии. Редакторы НКЖ ответственны за мониторинг процесса рецензирования и обеспечение его полноты, непредвзятости и своевременности [5–8].

Другие аспекты редакционной работы, касающиеся конфликта интересов (авторов, рецензентов и редакторов) и требований авторского права, также имеют своей целью обеспечить надежность научной информации. Необходимо обязательное раскрытие возможного конфликта интересов. Крайне важны информирование о доступности данных и наличие полной ответственности за их точное представление и интерпретацию. Следует придерживаться принципов конфиденциальности и соблюдения ранее установленных ограничений. Редакторы НКЖ должны стремиться не допускать систематических ошибок, связанных с публикацией данных: преимущественное представление положительных результатов и недостаточная публикация исследований с отрицательными результатами. Весь процесс публикации основан на принципах надежности, доверия, достоверности и научной честности [5–8]. Для обеспечения надежности научной информации редакторы НКЖ должны гармонизировать свою политику в плане отслеживания нарушений правил выполнения исследований и фальсификации данных [11–16]. Рабочая группа HEART (Heart Editors Action Round Table; Круглый стол редакторов кардиологических журналов) выпустила документ по консенсусу, связанному с избыточными публикациями [12]. Со временем будет рассмотрена возможность открытых предупреждений недобросовестным авторам, вплоть до опровержения уже напечатанного материала. Следует препятствовать публикации многочисленных статей, каждая из которых содержит неполные данные по одному и тому же исследованию (*salami slicing, shotgunning publication strategies*), либо, по меньшей мере, доводить подобные действия до сведения аудитории [11–16]. Вторичные публикации, включая переводы на другие языки, должны соответствовать требованиям ICMJE [5].

Большой интерес с позиций международного признания НКЖ представляют создание и использование библиометрических индексов. Фактор цитирования (**J**ournal **C**itation **R**eports) является признанным методом оценки научного престижа журналов. Тем не менее, с учетом ряда недостатков в расчете этого показателя, исследовательские и образовательные заслуги не следует оценивать исключительно по фактору цитирования журналов,

в которых публикуются статьи того или иного автора [2,17–19]. Не следует поощрять искусственное повышение индекса цитирования. Тем не менее, редакторы НКЖ должны разработать совместную политику по дальнейшему распространению результатов европейских исследований, на основе критериев научного качества и клинической значимости. Это позволит преодолеть существующие систематические ошибки, связанные с цитированием, преимущественно направленные против биомедицинских журналов, издаваемых не на английском языке [17]. Поддержка европейской науки за счет более широкого признания высокого качества исследовательской и редакционной деятельности представляется крайне важной задачей.

Цели и задачи "Клуба Редакторов"

Европейские НКЖ имеют множество различий; прежде всего, они публикуются на разных языках. Это подчеркивает важность сотрудничества между редакторами НКЖ для предотвращения феномена "вавилонской башни", который может препятствовать эффективному распространению научной информации в Европе. Даже относительно небольшие по тиражу журналы не должны подвергаться остракизму; скорее, их следует считать весьма успешными, если они получили широкое признание и высокую оценку читательской аудитории. Необходимо устранить искусственные границы и освободить научное знание от любых нежелательных ограничений, связанных с языковыми, логистическими, бюрократическими или экономическими барьерами. Приветствуется усиление горизонтальных связей между европейскими НКЖ. Перекрестные ссылки должны поощряться, но при условии соблюдения строгих критериев научного качества. Минимальный перечень основных принципов работы должен быть создан с учетом требований, с которыми могли бы согласиться все без исключения редакторы НКЖ. Следует четко определить общие цели, приоритеты и проблемы. Наконец, необходимо принять активные крупномасштабные меры по выходу на более широкую читательскую аудиторию.

Все вышеперечисленные рекомендации, тем не менее, не должны препятствовать свободному формированию специфической редакционной политики, определяющей конкретные интересы каждого отдельного журнала. Необходимо сохранять условия, способствующие разнообразию НКЖ, в силу различных приоритетов и сфер интересов отдельных НКЖ. Научный прогресс основывается на обмене новой исследовательской информацией, и редакторы НКЖ несут полную ответственность за усиление сотрудничества между европейскими учеными.

Ниже представлены три типичных примера подобного сотрудничества:

- Сравнительно недавно выдвинутое предложение регистрировать все клинические испытания до публикации их результатов должно быть обсуждено в свете действующего административного, национального законодательства и последних общеевропейских директив (EudraCT). Следует рассмотреть предложения по созданию единого европейского регистра клинических испытаний, не только с административными и регулирующим функциями, но и соответствующего редакционным требованиям, включая свободный доступ к информации [20,21]. Это будет способствовать своевременному выявлению методологических нарушений и несанкционированных изменений в дизайне клинических испытаний. Со временем большинство редакторов НКЖ могут подготовить соответствующие совместные рекомендации и представить их на европейском уровне.

- Сотрудничество между редакторами НКЖ играет важную роль в дальнейшем распространении и внедрении в клиническую практику выпускаемых ESC клинических рекомендаций. После одобрения этих рекомендаций национальными обществами, внедрению руководств в клиническую практику будет весьма способствовать их перевод на национальные языки [22–27]. Дополнения и уточнения, в т.ч. комментарии национальных экспертов, играют важную роль. Издание клинических руководств в НКЖ, после их выхода в *European Heart Journal*, должно соответствовать общим правилам для вторичных публикаций. Тем не менее, трудно переоценить значение фактора времени в сложном и трудоемком редакционном процессе, как правило, касающемся больших по объему документов. Помимо обязательных оптимизации процессов перевода и контроля его качества, желательно внедрение политики "раннего перевода" рекомендаций. Это подчеркивает важность тесного сотрудничества между редакторами НКЖ и подразделением ESC, занимающимся практическими рекомендациями. Неотъемлемой частью процесса распространения научных знаний является получение обратной связи, в виде данных о состоянии реальной клинической практики в той или иной стране [28,29]. Это позволит полнее оценить эффективность, жизнеспособность и внедрение различных инициатив ESC на национальном уровне. Этот двусторонний информационный обмен будет способствовать широкому внедрению клинических рекомендаций и гармонизации кардиологической практики во всей Европе. Постепенно стратегия единых, комплексных клинических подходов приведет к повышению качества лечения пациентов.

- Актуальной задачей остается популяризация результатов новейших клинических испытаний, официально проводимых ESC. При переводе резюме на национальные языки и публикации основных результатов этих важных исследований следует уделять

особое внимание принципам точности и объективности научной информации [30,31]. Успешное решение этой задачи требует тесного сотрудничества между научными подразделениями ESC, отделом публикаций ESC и редакторами НКЖ.

Основные цели и задачи Рабочей группы:

— Усилить сотрудничество между редакторами НКЖ. Главной задачей Рабочей группы является поощрение взаимодействия между редакторами НКЖ. Будут определены и обсуждены отдельные темы для редакторских статей, в соответствии с принципами системного, всестороннего подхода. Планируется создание постоянно действующих рабочих комитетов, а также разработка единой редакционной политики. При необходимости, будут публиковаться редакторские статьи, регламентирующие и согласительные документы. Будет подготовлено расписание и определена официальная программа регулярных совещаний Рабочей группы, проводимых на ежегодных конгрессах и других мероприятиях ESC.

— Способствовать повышению качества редакционной работы. Одна из основных задач Рабочей группы — разработка методов повышения научных стандартов деятельности НКЖ. Следует придерживаться принципов высокого качества и надежности научного содержания журналов, а также требований редакционной и исследовательской этики [5–8].

— Способствовать распространению научных знаний. Координация редакторских инициатив НКЖ и официальных журналов ESC будет содействовать дальнейшему распространению научного содержания этих изданий. Разработка общих стратегий по повышению информированности о высококачественных научных исследованиях, проводимых в Европе, в свою очередь, улучшит библиометрические показатели журналов. Широкое распространение результатов европейских кардиологических исследований, клинических рекомендаций ESC и других научных или образовательных инициатив необходимо всемерно приветствовать. Следует поддерживать распространение общих и дополнительных образовательных материалов. Содействие продвижению электронных версий журналов будет способствовать дальнейшему распространению и популяризации НКЖ.

— Поддерживать обмен технической редакционной информацией, опытом, инициативами, публикационными ресурсами и техническими средствами среди редакторов НКЖ. Решать общие проблемы свободного доступа к научному содержанию журналов. Своевременно разрабатывать совместные стратегии в быстро развивающейся сфере стандартизации правил подачи статей для публикации. Разработать единую политику по повышению эффективности процесса публикации. Способствовать одновременному продвижению электронных и англоязычных версий НКЖ, с возможным совместным использованием

печатных и редакционных ресурсов. Разрабатывать единые меры по более эффективному решению проблемы ограниченности редакционных ресурсов и, в конечном итоге, обеспечивать экономическую конкурентоспособность НКЖ.

— Обеспечивать информационную поддержку будущих совместных мероприятий и общеевропейских инициатив по публикациям. Стимулировать сотрудничество между редакторами НКЖ, научным отделом и отделом публикаций ESC. Для этого необходима четкая координация в освещении тех или иных тем, соответствующих самым актуальным направлениям в кардиологии.

— Связи с общественностью. Представлять интересы НКЖ, служить связующим звеном между правительственными организациями, профессиональными и научными объединениями, сферой бизнеса, средствами массовой информации и широкой общественностью.

— Способствовать сотрудничеству между национальными обществами и ESC. Сокращать разрыв между официальными журналами ESC и НКЖ. На общеевропейском уровне поощрять публикацию высококачественной научной информации.

Заключение

Вся информация, представленная в настоящем документе, служит основой для дальнейшего развития этой многообещающей инициативы. Редакторы НКЖ должны быть заинтересованы в постепенной адаптации национальной политики, включая требования к авторам, общим редакционным рекомендациям [5–8,32,33]. Основная задача “Клуба Редакторов” — способствовать достижению соглашения между НКЖ по приоритетным, стратегическим вопросам. Планируется расширить направленность и повысить качество публикуемых статей. Будут предприняты стратегические меры по более активному включению большинства НКЖ в широко известные международные библиографические базы данных и электронные поисковые системы. Совместные усилия должны быть направлены на более активное, повсеместное распространение НКЖ, а также на повышение их престижа и признания международным научным сообществом. Основными задачами являются: усиление сотрудничества между редакторами НКЖ; повышение стандартов качества редакционной работы; приверженность принципам редакционной этики; обеспечение надежности и широкого распространения научной информации.

Важнейшим условием выполнения поставленных задач является готовность редакторов НКЖ к совместной работе. Только что созданный “Клуб Редакторов” предоставит уникальную возможность по дальнейшему продвижению единой редакционной политики. В будущем планируется критически оценить эффективность этой многообещающей инициативы.

Выражается особая признательность за постоянную поддержку г-же Anne Mascarelli (ESC).

Литература

1. Goodman N, Bijmens B, Van de Werf F. The European Heart Journal: a European journal with a global impact in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2004; 25: 1382–4.
2. Piper HM, Martinson EA, Opthof T. The hills and valleys of an impact factor. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 175.
3. Piper HM, Garcia-Dorado D, Martinson EA. Readers' choice: hot papers downloaded in 2006. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 619–22.
4. European Society of Cardiology (ESC). (<http://www.escardio.org>)
5. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 1997; 23: 336: 309–15. (<http://www.ICMJE.org>)
6. Scott-Lichter D, and the Editorial Policy Committee, Council of Scientific Editors. CSERs White paper on promoting integrity in scientific journal publications. Reston, VA: CSE;2006 (<http://www.councilscienceeditors.org/editorial-policies/white-paper.cfm>.)
7. World Association of Medical Editors (WAME) (<http://www.WAME.org>)
8. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. New recommendations of the international committee of medical journal editors. Shifting focus: from uniformity in technical requirements to bioethical considerations *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 592–3.
9. Moher D, Schulz K, Altman DG, for the CONSORT group. The revised CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1191–4.
10. Garcia-Dorado D, Schlöter KD, Martinson EA, Piper HM. Which papers are more interesting to the readers of Cardiovascular Research? Information from download monitoring. *Cardiovasc Research* 2005; 65: 1–5.
11. Relman AS. The Ingelfinger rule. *N Engl J Med* 1981; 305: 824–6.
12. Hildner FJ. Redundant publication. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 111–2.
13. de Maria A. Duplicate publication: insights into the essence of a medical journal. *JACC* 2003; 41: 516–7.
14. Relman AS. Publish or perish -or both. *N Engl J Med* 1977: 297: 724–5.
15. Hildner FJ. Ethical issues in cardiovascular publications: Observations during 25 years as an Editor. *Catheter Cardiovascular Interv* 2003.
16. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Duplicate or Redundant Publication: Can we Afford it? *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 601–4.
17. Seglen PO. Why the impact factor of journals should not be used to evaluate research. *BMJ* 1997; 314: 497–502.
18. Smith R. Unscientific practice flourishes in science. Impact factors of journals should not be used to evaluate research. *BMJ* 1998; 316: 1036–40.
19. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Impactology, Impactitis, Impactotherapy. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1239–45.
20. de Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351: 1250–1.
21. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of Clinical Trials in Scientific Journals: Editorial Issues. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1206–14.
22. Bassand JP, Ryden L. Guidelines: making the headlines or confined to the slide lines? *Eur Heart J* 1999; 20: 1149–51.
23. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. European Guidelines at Revista Espacola de Cardiologia: Towards a Full "Globalization" of Cardiovascular Care? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1000–02.
24. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. Summary of recommendations. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3(10): 1051–65.
25. Brady AJ, Poole-Wilson PA. ESC-CHF: guidelines for the aspirational and the practical. *Heart* 2006; 92: 437–40.
26. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. European Society of Cardiology. Percutaneous coronary interventions. Guidelines of the European Society of Cardiology-ESC. *Kardiol Pol* 2005; 63: 265–320; discussion 321–3.
27. Seidl K, Schuchert A, Tebbenjohanns J, Hartung W. Commentary on the guidelines the diagnosis and the therapy of syncope--the European Society of Cardiology 2001 and the update 2004. *Z Kardiol* 2005; 94(9): 592–612.
28. Fox KA. Registries and surveys in acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2260–2.
29. Simoons ML, van der Putten N, Wood D, et al. The Cardiology Information System: the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002; 23: 1148–52.
30. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Summary of the clinical studies reported in the scientific session of the American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, USA, 13–16 November 2005). *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 143–53.
31. Goyal A, Tricoci P, Melloni C, et al. Highlights from the American Heart Association Scientific Sessions, November 13 to 16, 2005; Dallas, TX. *Am Heart J* 2006; 151: 295–303.
32. No authors listed. Scandinavian Cardiovascular Journal. *Circulation*.
33. Ribeiro C, Ferreira R. Revista Portuguesa de Cardiologia. Quality and prestige for the use of cardiovascular medicine. *Rev Port Cardiol* 1992; 11: 11–2.

Приложение

Ниже представлены названия журналов национальных обществ кардиологов (по странам, в алфавитном порядке) и члены (ответственные редакторы) Рабочей группы “Клуб Редакторов”:

NS Name	NS Journal	Chief-Editors' Name
Albanian Society of Cardiology	Revista Shqiptare e Kardiologjisë	Anesti Kondili
Algerian Society of Cardiology	Journal de la Société Algérienne de Cardiologie	Djamaleddine Nibouche
Armenian Cardiologists Association	Armenian Journal of Cardiology	Karlen Adamyan
Austrian Society of Cardiology	Journal für Kardiologie*	Kurt Huber
Belgian Society of Cardiology	Acta Cardiologica	Hugo Ector
Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina	Medicinski Arhiv	Izet Masic
Bulgarian Society of Cardiology	Bulgarian Journal of Cardiology	Rumiana Tarnovska
Croatian Cardiac Society	Kardio List	Mario Ivanusa
Czech Society of Cardiology	Cor et Vasa	Vladimír Staněk
Danish Society of Cardiology	Cardiologisk Forum	Jørgen Videbæk
Egyptian Society of Cardiology	Egyptian Heart Journal	Mohamed Hamed
Estonian Society of Cardiology	Seminars in Cardiovascular Medicine**	Alexandras Laucevicius
Finnish Cardiac Society	Sydäntähti (Heart Beat)	Pirjo Mustonen
French Society of Cardiology	Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux	Jean-Yves Artigou
Georgian Society of Cardiology	Archives of Cardiovascular Diseases	Ariel Cohen
German Cardiac Society	Scientific-Practical Journal	Mamanti Rogava
	Clinical Research in Cardiology	Michael Buhm
	Clinical Research in Cardiology Supplements	Eckart Fleck
	Basic Research in Cardiology	Gerd Heusch
	Cardio News	Rainer Klawki
Hellenic Cardiological Society	Hellenic Journal of Cardiology	Panos Vardas
Hungarian Society of Cardiology	Cardiologia Hungarica	Christodoulos Stefanadis
Italian Federation of Cardiology	Journal of Cardiovascular Medicine (English)	József Tenczer
	Giornale Italiano Di Cardiologia (Italian)	Massimo Chiariello
Latvian Society of Cardiology	Seminars in Cardiovascular Medicine**	Giuseppe Ambrosio
Lebanese Society of Cardiology	Heart News	Aleksandras Laucevicius
Lithuanian Society of Cardiology	Seminars in Cardiovascular Medicine**	Joseph Elias
Moroccan Society of Cardiology	Revue Marocaine de Cardiologie	Aleksandras Laucevicius
Netherlands Society of Cardiology	Netherlands Heart Journal	Halima Benjelloun
Norwegian Society of Cardiology	HjerteForum – The Journal of the Norwegian Society of Cardiology	Ernst E. van der Wall
Polish Cardiac Society	Kardiologia Polska - Polish Heart Journal	Olaf Ruudevand
Portuguese Society of Cardiology	Revista Portuguesa de Cardiologia	Piotr Kułakowski
Romanian Society of Cardiology	Romanian Heart Journal	Fausto J. Pinto
Russian Federation Society of Cardiology	Russian Journal of Cardiology	Eduard Apetrei
	Cardiovascular Therapy and Prevention	Victor A. Lusov
	Rational Pharmacotherapy in Cardiology	Rafael G. Oganov
Serbia & Montenegro Society of Cardiology	Kardiologija	Rafael G. Oganov
Slovak Society of Cardiology	Kardiologia/Cardiology	Velibor Obradovic
Slovenian Society of Cardiology	Slovene Cardiology	Gabriel Kamensky
Spanish Society of Cardiology	Revista Española de Cardiología	Miran F. Kenda
Swedish Society of Cardiology	Svensk Cardiology	Fernando Alfonso
Swiss Society of Cardiology	Kardiovaskuläre Medizin	Christer Huglund
Syrian Cardiovascular Association	Heart Forum	Thomas F. Lüscher
Tunisian Society of Cardiology	Cardiologie Tunisienne	René Lerch
Turkish Society of Cardiology	Archives of the Turkish Society of Cardiology	Moufid Jokhadar
Ukrainian Society of Cardiology	Ukrainian Journal of Cardiology	Habib Haouala
British Cardiovascular Society (UK)	Heart	Vedat Sansoy
		Valentin Shumakov
		Adam Timmis

* Неофициальный журнал Национального общества, но главный кардиологический журнал в Австрии; ** Общий журнал для стран Балтии.

Поступила 07/04–2008

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Всероссийское научное общество кардиологов

**Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 20-летию основания
Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины
“Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”**

20–21 ноября 2008 г., Москва
ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе юбилейной научно-практической конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России”, которая состоится 20–21 ноября 2008 г. в г. Москве.

Место проведения: ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Росмедтехнологий. Петроверигский переулок, д.10. Проезд: ст. метро “Китай-город”, выход на ул. Маросейка, далее пешком второй переулок направо.

Тематика Конференции:

1. Неинфекционные заболевания и демографическая ситуация в России.
2. Значение национального проекта «Здоровье» для профилактики неинфекционных заболеваний.
3. Образ жизни и здоровье населения:
 - физическая активность, питание, курение и другие факторы.
4. Медикаментозная и немедикаментозная профилактика неинфекционных заболеваний:
 - стратегия суммарного риска;
 - гендерные и возрастные особенности;
 - Российский и международный опыт профилактических программ.
5. Экономика укрепления здоровья.
6. Фундаментальные исследования в профилактике.

Научная программа Конференции включает лекции, пленарные доклады, научные и образовательные симпозиумы, секционные заседания

ВНИМАНИЕ! ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ до 1 октября 2008 г. Тезисы, полученные позднее указанной даты, а также не соответствующие правилам оформления, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов:

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт, через 1 интервал.

Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакционной правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: **ipetrichenko@gnicpm.ru**. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается **русскими буквами без пробелов**.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **Тезисы ИвановИИМосква2, Тезисы РНЦХМосква10**).

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (Название тезиса, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрави», Москва, Россия;
ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

Цель: кратко, без преамбулы, формулируется цель исследования.

Методы: указываются объект исследования, основные методы и способы достижения цели исследования.

Результаты: приводятся итоги исследования, подтвержденные обобщенными фактическими данными.

Выводы: формулируются выводы и рекомендации, соответствующие цели исследования, использованным методам и полученным результатам.

Оплата участия:

Оплата производится через Сбербанк на расчетный счет ВНОК.

Организационный взнос (**не включает стоимость опубликования тезисов**)

до 1-го октября 2008 г. — 350 руб. с 1-го октября 2008 г. — 400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) — **100 руб.** (Сумма не включает стоимость сборника тезисов).

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты **НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов»

(ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428, ИНН 7720029912,

КПП 772001001

Пожалуйста, **указывайте в квитанции назначение платежа.** Например: оргвзнос за участие Иванова И. И. в юбилейной конференции 2008; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах юбилейной конференции 2008.

Предварительная регистрация: производится на сайте www.cardiosite.ru, либо необходимо прислать заполненную регистрационную форму по факсу 627—03—74 или 628—50—63.

Проживание: Заявки на бронирование мест в гостинице необходимо присылать на факс (495) 627—03—74, бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес для переписки: 101990, г. Москва, Петровверигский пер. 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Оргкомитет юбилейной конференции ГНИЦПМ.

Тел/факс: **(495) 627—03—74, (495) 628—94—17, факс 628—50—63**

Е-mail: ipetrichenko@gnicpm.ru. (тезисы докладов и регистрационные карты)

Официальный сайт: <http://www.cardiosite.ru> (информация по юбилейной конференции)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
участника юбилейной научно-практической конференции
«Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»
Москва, 20—21 ноября 2008 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ **Ученое звание** _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: **служебный с кодом города** _____

домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в **гостинице**: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата заселения в гостиницу _____ Дата отъезда _____

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция “РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА” просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.

2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.

3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5–6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с) возможен только для обзоров и лекций.

4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word, 12 кегль) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи по электронной почте: cardio-15@yandex.ru или на CD или диске 3,5.

5. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).

6. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).

7. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.

8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.

9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10–12 источников, обзор — не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

10. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать “и др.”, для зарубежных — “et al.”. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

11. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.

12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них не допускается.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу.

14. Редакция имеет право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных www — страницах сети Интернет.

15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи следует направлять по адресу:

111539, Москва, Вешняковская ул., 23, ГКБ № 15 Терапевтический корпус, Кафедра терапии, редакция “Российского кардиологического журнала” или по e-mail: cardio-15@yandex.ru Гордееву И.Г.

Надеемся на продолжение сотрудничества!
