



**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.
Заднионченко 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)
Лешинский 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 Kosinskis (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaar (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

№ 1 (57)

2006

Главный редактор — Люсов Виктор Алексеевич, тел. 375-1230.

Адрес редакции: 111539, Москва, Вешняковская ул., д.23, ГКБ №15, главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, отв. секретарю — Гордееву Ивану Геннадиевичу; тел. 918-7284; e-mail: cardio-15@yandex.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

Подписные ИНДЕКСЫ каталога Роспечати: 79210 — для индивидуальных подписчиков, **81196** — для предприятий и организаций.

Объединенный каталог "Пресса России" — 42432, 42433.

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: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovskiy Street, tel. +7 (495) 681-91-37; 681-97-63; fax. +7 (495) 681-37-98, e-mail: info@periodicals.ru, <http://www.periodicals.ru>

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5 *Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Назаренко И.В., Дроздов В.Н.*
Табаконкурение и риск сердечно-сосудистых заболеваний среди трудоспособного населения г. Москвы

- 5 *Gaynullin Sh.M., Lazebnik L.B., Nazarenko I.V., Drozdov V.N.*
Tobacco smoking and cardiovascular disease risk in Moscow working-age population

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL STUDIES

- 8 *Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А., Шапарова Ж.Б., Машукова Ю.М.*
Особенности клинического течения и патогенеза артериальной гипертензии у больных с нарушениями толерантности к глюкозе и сахарным диабетом
- 22 *Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Люсов В.А., Капелович В.Ю.*
Комплексная оценка состояния проводящей системы сердца и электрической нестабильности миокарда у больных артериальной гипертензией
- 27 *Медведев И.Н.*
Возможности низкокалорийной диеты по снижению риска тромбозов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

- 8 *Evsikov E.M., Lusov V.A., Baykova O.A., Shaparova Zh.B., Mashukova Yu.M.*
Arterial hypertension clinical course and pathogenesis in patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus
- 22 *Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Lyusov V.A., Kapelovich V.Yu.*
Complex assessment of conductive heart system and myocardial electric instability in arterial hypertension patients
- 27 *Medvedev I.N.*
Hypocaloric diet in thrombosis risk reduction among patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 33 *Гордеев И.Г., Люсов В.А., Бекчиу Е.А., Волов Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю.*
Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемической дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий
- 40 *Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б.*
Опыт применения спираприла и его эффекты у больных с артериальной гипертензией
- 44 *Сивякова О.Н., Конюк Е.Ф.*
Диагностика и лечение нейро-циркуляторной дистонии

- 33 *Gordeev I.G., Lusov V.A., Bekchiu E.A., Volov N.A., Il'ina E.E., Lebedeva A.Yu.*
Myocardial cytoprotection and ischemic myocardial dysfunction correction in stable angina patients after transluminal balloon angioplasty or coronary artery stenting
- 40 *Leonova M.V., Demidova M.A., Tarasov A.V., Belousov Yu.B.*
Spirapril therapy and its effects in arterial hypertension patients
- 44 *Sivyakova O.N., Konyuk E.F.*
Neurocirculatory distonia: diagnostics and treatment



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- 48 Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У.
Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. (Анализ данных Государственного регистра сахарного диабета Республики Башкортостан)
- 52 Иванов К.И.
Сердечно-сосудистая патология в Якутии

EPIDEMIOLOGY

- 48 Akhmetzyanova E.Kh., Allaberdina D.U.
Arterial hypertension prevalence in type 2 diabetes patients
(Analysis of Bashkortostan Republic State Diabetes Registry data)
- 52 Ivanov K.I.
Cardiovascular pathology in Yakutia

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- 58 Калюта Т.Ю., Токарев В.П., Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г.
Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда

- 58 Kaluyta T.Yu., Tokarev V.P., Karimov R.N., Schwartz Yu.G.
Anemia prognostic value in predicting recurrent acute myocardial infarction

РЕАБИЛИТАЦИЯ

- 63 Велитченко В.К., Велитченко Е.В., Велитченко И.В.
Значение дозированных физических тренировок в восстановлении больных инфарктом миокарда
- 71 Кудяев М.Т., Масуев К.А., Сулейманов С.Ш.
Возможности немедикаментозной реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью

- 63 Velitchenko V.K., Velitchenko E.V., Velitchenko I.V.
Physical training role in rehabilitation of myocardial infarction patients
- 71 Kudaev M.T., Masuev K.A., Suleymanov S.Sh.
Non-pharmaceutical rehabilitation of chronic heart failure patients

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 75 Чазова И. Е., Литвин А. Ю.
Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения
- 87 Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скавронская Т. В., Маренич А. В., Колпакова Е. В.
Зофеноприл — кардиопротективный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии

LITERATURE REVIEWS

- 75 Chazova I.E., Litvin A.Yu.
Obstructive sleep apnea syndrome and its cardiovascular complications
- 87 Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Skavronskaya T.V., Marenich A.V., Kolpakova E.V.
Zofenopril (Zocardis) — cardioprotective ace inhibitor; clinical pharmacology and arterial hypertension treatment experience



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

- 95** Бритов А.Н., Орлова О.А.
Место агонистов имидазолиновых рецепторов
при лечении больных артериальной
гипертонией

- 95** Britov A.N., Orlova O.A.
Place of agonists Imidazol(in)e Receptors in arter-
ial hypertension patients therapy

ИНФОРМАЦИЯ

- 101** Российский национальный конгресс
кардиологов. Информационное письмо

INFORMATION

- 101** Russian National Cardiology Congress.
Information Letter

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

Издатель: ООО «Силиция-Полиграф»

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ТАБАКОКУРЕНИЕ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. МОСКВЫ

Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Назаренко И.В., Дроздов В.Н.

Оргметодотдел по терапии Департамента здравоохранения г. Москвы

Одним из модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, на который обращается все больше внимания, является курение табака. Табакокурение повышает относительный риск фатальной ИБС в 5,5 раза, для нефатального ИМ - в 5,8 раза [1]. Относительный риск смерти от ИБС у курящих табак, по данным разных авторов, колеблется от 2,3 в Якутии, до 1,3 в Швеции. Разница данных показателей обусловлена средним количеством выкуриваемых сигарет в день, которое различно в приведенных исследованиях и, безусловно, количеством курящих, употребляющих сорта сигарет с низким содержанием никотина [2]. Отказ от курения является одной из наиболее эффективных мер изменения образа жизни, которая предохраняет лиц с артериальной гипертонией, как от сердечно-сосудистых, так и от других заболеваний. По данным С.А.Шальной (1999г.), среди мужского населения Москвы курящие составляют 51,7%, среди женщин - 7,4%. Курение является одним из значимых факторов риска инфаркта мозга, факт курения более значим для возникновения сосудистой катастрофы, чем гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и возраст больных [3]. Не менее значимо табакокурение и как фактор риска ОИМ [4].

В Москве, во исполнение постановления Правительства г. Москвы от 30.12.97 № 941 «О мерах по охране здоровья населения г. Москвы на 1998-1999 гг.» и приказа Комитета здравоохранения №154 от 25.03.98 «О реализации комплексной программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы на 1998-1999 гг.», объявлена подпрограмма «Целевая диспансеризация населения по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний». Цель подпрограммы — создание системы ранней диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы с целью адекватного пожизненного лечения указанной патологии, профилактики прогрессирования и развития осложнений в виде инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

В период с 1998 года по 2004 год было обследовано 3 млн. 272 тыс. 273 мужчин и женщин в возрасте 35-55 лет. По результатам целевой диспансеризации факторы риска обнаружены у 1 млн. 986 тыс. 412 (60,7%) пациентов, пришедших в КДК. Табакокурение было вторым по распространенности, после повышения ИМТ, фактором риска среди прошедших

диспансерное обследование. Из всей группы обследованных 833 тыс.355 человек курили. Распространенность табакокурения среди населения г. Москвы в возрасте от 35 до 55 лет составляет 25,5%; это - 41,9% от пациентов, имеющих факторы риска ССЗ.

Табакокурение как единственный фактор риска имело место у 452 тыс. 119 (13,8%) пациентов; как составляющий компонент множественного риска ССЗ — у 381 тыс.236(11,6%) пациентов, прошедших диспансеризацию. У мужчин распространенность табакокурения как единственного фактора риска составляла 26,5%, что было в 5,3 раза выше, чем у женщин - 5%. Распространенность табакокурения напрямую определялась не только полом, но и возрастом обследованных пациентов - у мужчин она была значительно выше, чем у женщин во всех возрастных группах (рис.1). В возрастных подгруппах от 35 до 49 лет среди мужчин не отмечалось достоверного изменения распространенности табакокурения, и только к возрасту 50-55 лет распространенность курения снижалась до 26,8%.

У женщин наибольшая распространенность табакокурения отмечалась в возрастной группе 35-39 лет — 13,7%, в других возрастных группах она снижалась, и в возрастной группе 50-55 лет курение табака встречалось в 2,7%. Распространенность табакокурения с увеличением возраста обследованных пациентов уменьшается: с 23,4% в возрастной группе от 35 до 39 лет до 9,2% у пациентов от 50 до 55 лет.

Более важное клиническое и прогностическое значение имеет сочетание нескольких факторов риска у одного больного. Нами был проведен анализ различных сочетаний факторов риска (повышенного артериального давления (АД), гиперхолестеринемии (ГХ), гипергликемии (ГГ), повышенного индекса массы тела (ИМТ), и табакокурения (ТК) у мужчин и женщин различных возрастных групп.

Динамика распространенности табакокурения в комплексе еще с одним из вышеперечисленных факторов риска в различных возрастных группах представлена на рис. 2.

На представленном рисунке видно, что число курящих с повышенным АД и высоким ИМТ с возрастом увеличивается, число курящих и имеющих гипергликемию или гиперхолестеринемию достоверно не изменяется и имеет тенденцию к уменьшению. Учитывая отрицательную динамику распространенности

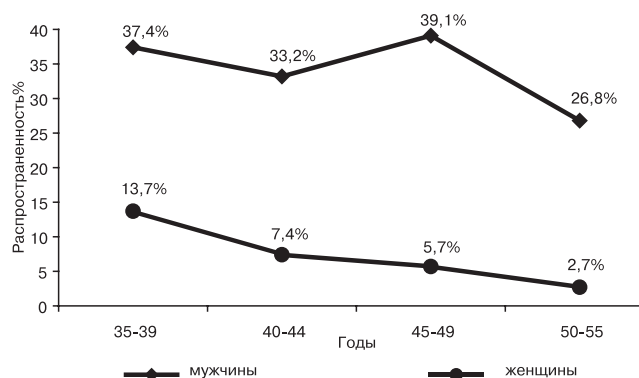


Рис. 1. Возрастная динамика распространенности табакокурения как единственного фактора риска у мужчин и женщин.

курения как самостоятельного фактора риска, можно предположить, что с возрастом у курящих появляются другие факторы риска, и они переходят в группу пациентов с сочетанным риском ССЗ.

Отмечалась также и разница в распространенности различных сочетаний табакокурения и еще одного фактора риска между мужчинами и женщинами.

Для мужчин была характерна более высокая распространенность факторов риска в сочетании с табакокурением. Так, например, распространенность высокого ИМТ и табакокурения у мужчин была в 2,5 раза больше, повышенное АД и табакокурение встречалось у 2,8% мужчин, в то время как среди женщин, прошедших диспансерное обследование, такое сочетание факторов риска отмечалось в 0,75% случаев. Распространенность гиперхолестеринемии и табакокурения среди мужчин была также выше.

Тенденция с увеличением возраста курящих пациентов к переходу из группы с одним фактором риска в группу с множественным риском подтверждается и при изучении распространенности 3 ФР у курящих

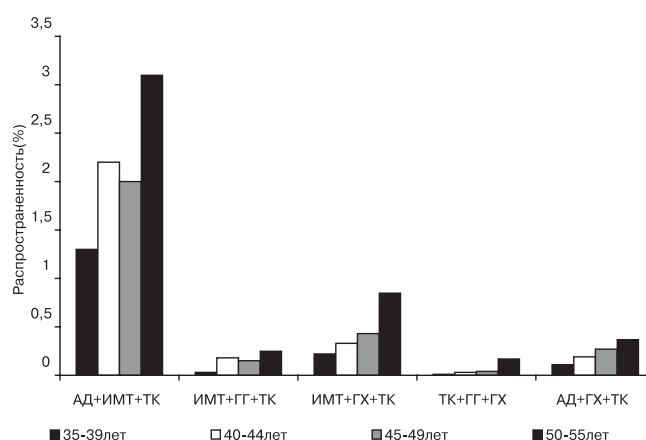


Рис. 3. Распространенность сочетаний 3 ФР, включающих табакокурение, в возрастных группах.

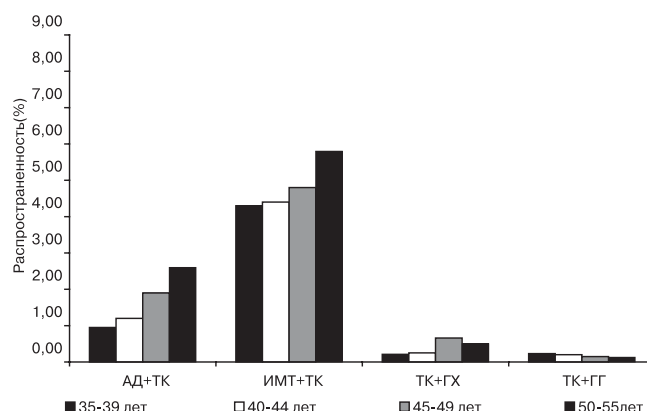


Рис. 2. Распространенность различных сочетаний 2 ФР, включающих табакокурение, в возрастных группах.

(рис. 3). У курящих больных 35-39 лет к 50-55 годам увеличивается распространенность АД+ИМТ+ТК с 1,3% до 3,1%; ИМТ+ГГ+ТК - с 0,03% до 0,25%; ИМТ+ГХ+ТК - с 0,22% до 0,85%; ТК+ГГ+ГХ - с 0,01% до 0,17%; АД+ГХ+ТК - с 0,11% до 0,37%.

Распространенность 3 ФР у курящих пациентов зависела не только от возраста, но и от пола больных. Среди мужчин она была достоверно выше (рис. 4).

Распространенность различных сочетаний 4-х и более факторов риска (рис.5) ССЗ с возрастом увеличивается, за исключением распространенности всех 5 ФР и сочетания АД+ИМТ+ГХ+ТК. Распространенность таких форм множественного риска к 50-55 годам уменьшается, так как данная категория пациентов уже имеет установленный ранее диагноз и посещает ЛПУ не с целью диспансерного осмотра, а как состоящие на диспансерном учете в связи с развившейся сердечно-сосудистой патологией.

В группе пациентов с 4-мя и более факторами риска преобладали мужчины, и только при отсутствии в сочетании факторов риска табакокурения распространенность АД+ИМТ+ГХ+ГГ у мужчин и женщин были одинаковыми (рис. 6).

Полученные нами данные и результаты многих

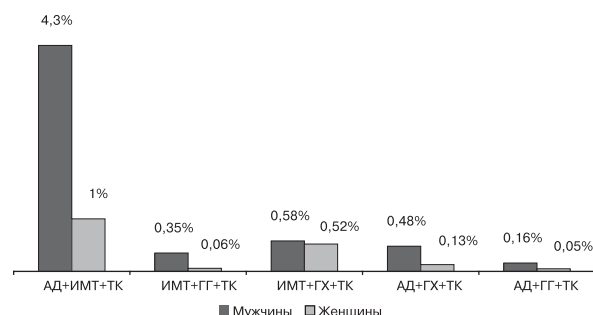


Рис. 4. Распространенность различных сочетаний 3 ФР, включающих табакокурение, у мужчин и женщин.

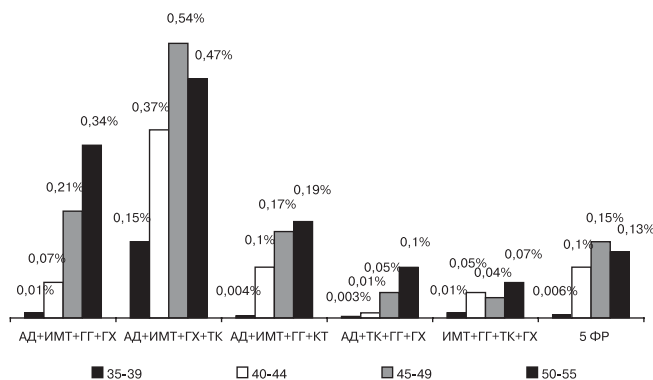


Рис. 5. Распространенность различных сочетаний 4 ФР и 5 ФР в возрастных группах.

научных исследований свидетельствуют, что табакокурение является не только самостоятельным фактором риска, но и повышает риск возникновения гиперхолестеринемии, повышения АД и других факторов риска ССЗ и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Нами было проанализировано влияние табакокурения на распространенность других факторов риска (рис. 7). Табакокурение приводило к достоверному увеличению распространенности гиперхолестеринемии, повышенного АД и гипергликемии у мужчин; у женщин данной зависимости не отмечалось. Это, безусловно, связано с низкой распространенностью табакокурения в обследованной группе женщин.

Полученные в ходе целевой диспансеризации по раннему выявлению сердечно-сосудистых заболеваний данные о распространенности табакокурения, как фактора риска, свидетельствуют:

- табакокурение является одним из ведущих факторов риска в популяции г.Москвы уже в возрасте 35-55 лет;
- табакокурение сопряжено со множественным

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005, т.4, №1, с.4-9.
2. Иванов К.И., Алексеев В.П., Климова Т.М., и др. Курение и потребление алкоголя как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в одном из арктических районов России — Якутии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003, т.2, №2, с.11-17.
3. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004, т.3, №4, с.4-11.
4. Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. и др. Прогнозирование развития инфаркта мозга у больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина -2004, № 4, с. 40-43.

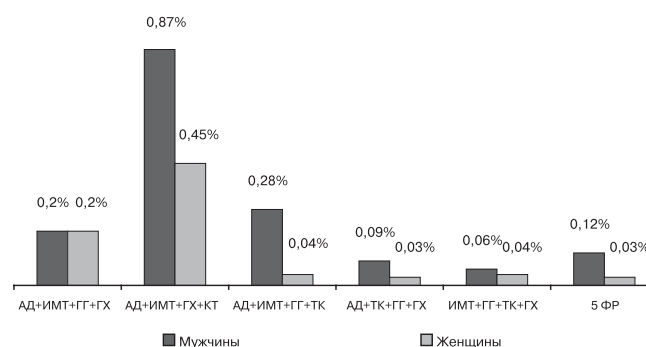


Рис. 6. Распространенность различных сочетаний 4 ФР и 5 ФР у мужчин и женщин.

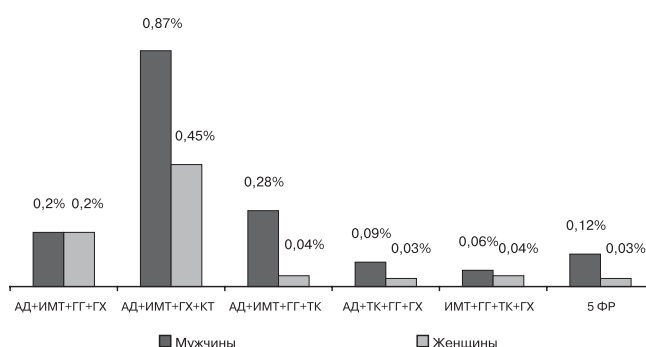


Рис. 7. Распространенность гипергликемии и гиперхолестеринемии и повышенного АД у курящих и некурящих пациентов.

риском ССЗ, влияние которого на риск ССЗ наиболее выражено у мужчин;

- выявленные возрастные и половые различия в распространенности табакокурения позволяют разработать целевую программу профилактики ССЗ для мужчин и женщин различных возрастных групп.

Поступила 9/12-2005

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПАТОГЕНЕЗА
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ
ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ***Евсиков Е.М.¹, Люсов В.А.¹, Байкова О.А.¹, Шапарова Ж.Б.², Машукова Ю.М.²**Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета¹, 15 городская клиническая больница г. Москвы²*

По имеющимся в мировой литературе многочисленным эпидемиологическим и клиническим данным, сахарный диабет (СД) часто осложняет течение как первичной, так и вторичных, симптоматических артериальных гипертензий (АГ), может способствовать более раннему развитию дислипидемий, поражений церебральных, коронарных, почечных, периферических артерий и аорты, влиять на прогноз жизни и трудоспособности пациентов [1,2]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в ряде европейских стран у больных с инсулин-независимым СД, гипертензия выявлялась с частотой 30-50% [5]. По некоторым сведениям, патологические изменения в сердечно-сосудистой системе у больных выявляются не только на стадии развернутого течения СД, но уже при формировании первичных углеводных нарушений, в том числе — при базальной гиперинсулинемии [3,4]. Помимо этого, в развитии хронической АГ при СД большую роль могут играть специфические поражения почек типа диффузного или узелкового гломерулосклероза или неспецифические, в том числе — при инфекциях мочевыводящей системы и атеросклеротическом нефросклерозе [8]. По данным ряда крупных исследований по изучению патогенеза СД, такие признаки поражения почек как микроальбуминурия наблюдаются почти у половины больных АГ, сочетающейся с СД, и обуславливают высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений [6, 7].

Имеются и противоположные данные о том, что хорошо компенсированный СД длительное время может протекать без выраженных изменений сердечно-сосудистой системы, без развития и прогрессирования АГ, без микроальбуминурии [1].

Многие стороны патогенеза хронической АГ при СД мало изучены, в том числе — влияние гормонально-продуцирующей функции других, помимо поджелудочной железы, эндокринных органов, на состояние межуточного обмена, характер метаболических нарушений, изменений центральной и органной гемодинамики. Их расшифровка, очевидно, может помочь в оптимизации методов профилактики АГ и предотвращении сосудистых осложнений.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилась оценка характера и частоты сердечно-сосу-

дистых, эндокринных, почечных поражений и дисфункций у больных хронической АГ различной тяжести в зависимости от наличия нарушений глюкозотолерантности и сахарного диабета.

Материал и методы

Исследование было проведено у 223 больных (74 мужчины и 149 женщин в возрасте от 19 до 67 лет) стационарного контингента, которые были госпитализированы в многопрофильную городскую клиническую больницу №15 г. Москвы в период 1997-2004 гг., и у которых был диагностирован синдром хронической АГ. Для оценки степени тяжести АГ использовали классификацию АГ ВОЗ/МОАГ(1997). Всех исследованных разделили на 4 группы по двум критериям — степени тяжести АГ и наличию или отсутствию нарушений углеводного обмена (табл. 1).

В первую группу включили 54 больных 1-3 ст. АГ, в том числе 13 мужчин и 41 женщину в возрасте от 30 до 66 лет (средний возраст — $48 \pm 1,6$), с выявленными при проведении глюкозотолерантного теста нарушениями углеводного обмена и умеренной гипергликемией при исследовании натощак. Максимальный уровень последней составил, в среднем по группе, $6,58 \pm 0,17$ ммоль/л (от 5,7 до 10,4), минимальный — $3,54 \pm 0,12$ (от 2,4 до 5). Гликозурия была выявлена у 3 из 54 (5,6%) больных этой группы. После назначения диеты (9-й стол по Певзнеру) полная нормализация гликемии наблюдалась у 49 (90,8%) больных группы, неполная — у 5 из 54 (9,2%). Последним, по результатам стационарного обследования, был выставлен диагноз сахарного диабета 2 типа легкого течения. Ни в одном случае терапия пероральными гипогликемизирующими препаратами и инсулином не назначалась. Максимальный уровень систолического артериального давления (САД) в группе составил, в среднем, $188,5 \pm 6,0$ мм рт.ст. (от 140 до 300), диастолического (ДАД) — $110,5 \pm 2,0$ мм рт.ст. (от 90 до 140). Гипотензивная монотерапия проводилась у 24,1% больных в группе, терапия двумя препаратами — у 33,3%, тремя и более — у 16,7%, не назначали гипотензивных препаратов 25,9% больных. В процессе стационарного лечения уровень САД снизился, в среднем по группе, до $130,4 \pm 2,1$ мм рт.ст. (116-170), ДАД — до $82,4 \pm 1,25$ мм рт.ст. (70-100).

Во вторую группу мы включили 46 больных, в том числе 23 мужчин и 23 женщин с АГ 1-3 ст. и манифестным сахарным диабетом. Длительность его течения с момента диагностики составляла от 0,5 до 14 лет (в среднем — $4,9 \pm 1,4$ года). У 4 (8,7%) был сахарный диабет 1 типа, у 42 (91,3%) — 2 типа. Тяжело, с кетоацидозом протекал сахарный диабет у 4 (8,7%) больных, без кетоацидоза — у 12 (26,1%), средне-тяжелый диабет был диагностирован у 18 (39,1%), легкая форма — у 16 (34,8%). У 6 больных (у 4 с I типом и у 2 со II типом СД) артериальная гипертензия была выявлена после уточнения диагноза СД, у 37 больных сахарный диабет расценивался как присоединившийся позже, осложнивший течение хронической АГ, и еще у 3 больных определить время развития СД и АГ по их соотношению не представлялось возможным. Максимальный уровень гликемии составил в группе, в среднем, $13,9 \pm 1,3$ ммоль/л (от 6,7 до 29). Глюкозурия была диагностирована у 39,1% больных, кетоновые тела выявлены у 4,3%. Инсулинотерапия проводилась в 17,4% случаев, а 52,1% больных назначались пероральные гипогликемизирующие средства. В 30,4% случаев компенсация диабета была достигнута только за счет применения диеты. В целом, после стационарного лечения компенсация диабета была достигнута у 89,3% больных, а уровень концентрации глюкозы снизился, в среднем по группе, до $5,7 \pm 0,48$ ммоль/л (от 3,1 до 10,4). Уровень САД в группе составил при поступлении, в среднем, $217,4 \pm 7,1$ мм рт.ст. (от 170 до 300), ДАД — $114,8 \pm 4,0$ мм рт.ст. (от 80 до 160). Гипотензивная терапия тремя и более препаратами в стационаре проводилась 43,5% больных, двумя — 30,4%, 13% — одним, а еще 13% больных гипотензивные препараты не назначались. По влиянию терапии уровень САД снизился, в среднем по группе, до $142,6 \pm 3,9$ мм рт.ст. (от 110 до 170), ДАД — до $84,3 \pm 2,1$ мм рт.ст. (от 60 до 100).

Третью группу составили 60 больных с АГ 1 степени тяжести без нарушений углеводного обмена, в том числе 16 мужчин и 45 женщин в возрасте от 19 до 66, в среднем — $46,4 \pm 2,1$ года. Максимальные значения систолического АД составляли в группе от 130 до 190 мм рт.ст., в среднем — $163 \pm 2,0$, диастолического — от 80 до 115 мм рт.ст., в среднем — $97,4 \pm 1,5$. Максимальный уровень гликемии натощак составил в группе, в среднем, $4,94 \pm 0,07$ ммоль/л (от 3,5 до 5,7), минимальный — $3,54 \pm 0,21$ ммоль/л (от 2,7 до 4,4). Гипотензивную терапию одним препаратом получали 36,7%, двумя препаратами — 3,3%, тремя и более — 23,3% больных, гипотензивная терапия не применялась в стационаре у 36,7% больных. За период лечения уровень систолического АД снизился, в среднем по группе, до $120,3 \pm 2,0$ мм рт.ст. (от 90 до 140), диастолического — до $75,5 \pm 1,0$ мм рт.ст. (от 70 до 90).

В четвертую группу мы включили 63 больных с АГ

2-3 степени тяжести, без признаков нарушения углеводного обмена, в том числе 16 мужчин и 45 женщин в возрасте от 30 до 67 лет, в среднем — $48,7 \pm 1,3$ года. Максимальный уровень САД в группе составлял от 160 до 280 мм рт.ст., в среднем — $213 \pm 4,4$; ДАД — от 100 до 160 мм рт.ст., в среднем — $121,7 \pm 2,5$. Максимальный уровень гликемии натощак составил в группе, в среднем, $4,74 \pm 0,07$ ммоль/л (от 3,8 до 5,5), минимальный — $3,91 \pm 0,23$ ммоль/л (от 2,8 до 5). Гипотензивная терапия тремя и более препаратами проводилась в стационаре у 55,5% больных, двумя препаратами — у 30,1% и одним препаратом — у 11,1%. После проведенного лечения средний уровень САД в группе снизился, в среднем, до $139,2 \pm 2,2$ мм рт.ст. (от 110 до 170), ДАД — до $88,1 \pm 1,3$ мм рт.ст. (от 80 до 120).

Обследование начинали с 1-3 дня поступления больного в стационар. На первом этапе определяли базальный уровень гликемии, концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) и наличие глюкозурии. При уровне глюкозы в пределах 5,6-7,7 ммоль/л всем больным проводили глюкозотолерантный тест с пероральной нагрузкой 75 мл глюкозы и оценкой уровня гликемии через 30 мин. и 2 часа после нагрузки. Результаты глюкозотолерантного теста оценивали по критериям, рекомендованным экспертами ВОЗ (1998). Нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) считали повышение уровня гликемии через 2 часа нагрузки в пределах 7,8-11,1 ммоль/л при исходном уровне глюкозы натощак в пределах 5,5-6,7 ммоль/л. Тест считали отрицательным, если через 2 часа нагрузки уровень глюкозы не превышал 7,8 ммоль/л.

Кровь для исследования уровня гормонов гипофиза (АКТГ, соматотропина, ТТГ, пролактина), стероидных гормонов (кортизол, альдостерон, тестостерон), поджелудочной железы (инсулин), щитовидной (тироксин, тироксин-связывающий глобулин, кальцитонин), паращитовидных (паратгормон), гастриина, ренина забирали на 2-5 день поступления больного, натощак, утром, в положении лежа. При аномальных значениях гормона исследование повторяли 2-3 раза. В моче исследовали уровень суточной экскреции циклических нуклеотидов АМФ и ГМФ, альдостерона и микропротеинов — альбумина и бета-2-микроглобулина. Уровень гормонов и биологически активных веществ оценивали по данным радиоиммунологического и иммуноферментного тестирования с помощью стандартных наборов реагентов фирм Чехии, Италии, Франции, Белоруссии, США. При аномальных значениях гормонов исследование повторяли 2-4 раза и проводили инструментальный поиск с целью исключения аденом и опухолей названных эндокринных желез.

Для оценки функции и структуры органов мочевыводящей системы исследовали поглотительно-выделительную функцию почек методом ренорадиогра-

фии с йод-131-гиппураном, а также методом динамической сцинтиграфии почек с ^{99}Tc -пертехнетатом. Состояние канальцевого аппарата и капилляров почек изучали с помощью метода статической сцинтиграфии с комплексом ^{99}Tc -ТСК-12. Структурную патологию почек и органов мочевыводящей системы оценивали методом ультразвукового сканирования и экскреторной урографии с урографинном. Сосудистые поражения и аномалии развития органов мочевыводящей системы (МВС) выявляли с помощью рентгеноконтрастной аортографии, селективной ангиографии почечных артерий и вен. С аналогичной целью использовали сосудистую программу динамической сцинтиграфии и доплеровское исследование почечных сосудов и аорты. Наличие микропротеинурии оценивали по суточному уровню экскреции альбумина и бета-2-микроглобулина с мочой радиоиммунологическим методом. Скорость клубочковой фильтрации исследовали по клиренсу эндогенного креатинина, концентрацию которого определяли по реакции Яффе с пикратом натрия.

Показатели насосной функции левого желудочка сердца оценивали по результатам 1-3 кратной регистрации эхокардиограммы. По величине сердечного выброса, расчетным методом определяли показатели общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета компьютерных программ «Excel» и «Statgraphics» (версия 2.6.). Для сравнения непрерывных переменных величин применяли t-критерий Стьюдента. Оценку признаков, характеризующих частоту явления, проводили с помощью критерия χ^2 . Для сравнения величин с негауссовским распределением использовали U-критерий Манна-Уитни. Все различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ данных в группах позволил установить, что по сравнению с больными АГ 1-3 ст., имевшими признаки нарушенной толерантности к глюкозе, больные в группе АГ 1-3 ст. с сахарным диабетом отличались значительно более тяжелым течением гипертензии. Так, максимальный уровень систолического АД при поступлении в стационар у них на 13,3% ($p < 0,001$) превышал средние значения группы больных с НТГ. По уровню диастолического АД эти различия были менее существенными — только на 3,7% ($p > 0,1$). По уровню САД различия сохранялись и после курса гипотензивной терапии в стационаре, составив 8,5% ($p < 0,01$). Гипотензивная терапия тремя и более препаратами применялась у 43,5% больных АГ с СД и в 2,5 раза реже — только у 17,1% в группе АГ с НТГ. Монотерапия была использована у 13% больных АГ с СД и почти в 2 раза чаще — у 24,4% — в группе АГ с НТГ.

Фактор ожирения, возможно, также был связан с патогенезом АГ при СД, так как средний показатель индекса массы тела был самым высоким у больных АГ с СД — $36,4 \pm 2,5$ кг/м², что превышало средние его значения в группе больных АГ 1 ст. на 14% ($p > 0,1$, недостоверно), в группе больных АГ сходной тяжести с НТГ — на 11,3% ($p > 0,1$; недостоверно).

Самой частой причиной госпитализации больных АГ с СД были интенсивные головные боли — у 60,9% пациентов. В сходной по тяжести АГ группе больных — АГ с НТГ — такая причина встречалась в 22,2% случаев, а в группе больных АГ 2-3 ст. — у 20,6%, то есть в 2,8 и 3,0 раза реже. Но проведенный нами анализ клинических данных этих больных с СД не позволил установить значительных отличий по частоте хронической патологии центральной нервной системы (ЦНС), в том числе по всем формам цереброваскулярной болезни, по частоте перенесенного инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии, от показателей выявляемости этих видов неврологической патологии в трех других сравниваемых группах.

Существенно чаще в группе больных АГ с СД, в сравнении с другими группами больных АГ, выявлялись поражения сердечно-сосудистой системы, имеющие в основе коронарный атеросклероз. У них была самая высокая частота диагностики стенокардии — 21,7% (в других группах — от 4,8 до 16,7%), кардиосклероза — 34,8%, что в 2,4-8,3 раза превышало показатели 3 других групп. Более высокой была и частота такого осложнения кардиосклероза, как мерцательная аритмия — 17,4% случаев (в группах сравнения — от 3,3% до 7,9%).

У больных этой группы часто выявлялись признаки стеноза почечных артерий — 6 случаев из 10 ангиографий (в группе больных АГ с НТГ — 2 случая из 8 ангиографий, в группе АГ 2-3 ст. — 4 случая из 16 исследований).

Уровень концентрации общего холестерина сыворотки крови в этой группе составлял, в среднем, $7,47 \pm 0,67$ ммоль/л и превышал на 20,5% показатель в группе АГ с НТГ ($p < 0,05$, достоверно), на 20,4% — в группе АГ 1 ст. ($p < 0,05$, достоверно) и на 14,3% — в группе АГ 2-3 ст. ($p > 0,1$, недостоверно).

Частота таких изменений ЭКГ, как признаки рубцовых изменений миокарда в переднеперегородочной стенке левого желудочка (ЛЖ) сердца, составляла в этой группе 31,8% и достоверно, в 2,3-4,5 раза превышала частоту признака в других группах. Признаки ишемии миокарда в заднебоковой и переднеперегородочной стенках ЛЖ также чаще выявлялись у больных этой группы — у 68,2% (в группе АГ и НТГ — в 5,1 раза, в группе АГ 1 ст. — в 2,3 раза и в группе АГ 2-3 ст. — только в 1,1 раза реже).

По данным эхокардиографии частота гипертрофии ЛЖ не была существенно связана с нарушениями

ми углеводного обмена и составляла в трех сравниваемых группах от 65,5 до 70,4%, при этом была наименьшей в группе больных с легкой АГ 1 ст., и составила 50%. Наиболее часто у больных АГ выявлялась симметричная гипертрофия ЛЖ. Асимметричные варианты, в том числе изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и с явлениями субартериального стеноза, видимо, не были типичными для больных АГ с СД, т.к. в этой группе не выявлялись.

Показатели насосной функции левого желудочка и сосудистого сопротивления кровотоку в наибольшей степени отличались от нормы в группе больных с наиболее тяжелым течением АГ 2-3 ст., не имевших углеводных нарушений. Эти различия не были значимыми и статистически достоверными в сходных по тяжести АГ группах как с наличием углеводных нарушений, так и без них.

Поражения сосудов глазного дна типа ангиопатии Salus I-II выявлялись у всех больных в группе АГ 1-3 ст. с СД, несколько реже — в группах больных с АГ 1-3 ст. с НТГ — 82,2% и в группе АГ 2-3 ст. — 84% и достоверно реже — в группе больных АГ 1 ст. без нарушений углеводного обмена — у 67,4% больных. Только в группе больных АГ с СД регистрировались такие поражения сосудов глазного дна, как диабетическая ангиоретинопатия, ишемическая нейроретинопатия и дегенерация сетчатки, в сумме — 39,5% случаев.

Частота перенесенных заболеваний и выявленных аномалий развития органов мочевыводящей системы (МВС), по анамнестическим данным, составила в период, предшествующий настоящему исследованию, в группе больных АГ и СД — 13%. Среди них были отмечены такие, как нефропатия беременных, нефроптоз. В группах больных без нарушений углеводного обмена этот процент был достоверно выше и составлял в группе АГ 1 ст. — 51,7%, АГ 2-3 ст. — 33,3%. Это различие, по нашему мнению, может отражать клинически более стертые, малосимптомное течение почечных поражений у больных с СД и АГ.

Наиболее частым типом изменений в моче при СД была гликозурия — у 39,1% больных, а в группе АГ с НТГ она выявлялась значительно и достоверно реже — в 5,5% случаев. Макропротеинурия в группе АГ с СД диагностировалась в 1,9-3,3 раза чаще, чем в других сравниваемых группах — в 17,4% случаев и у 14,8% больных в группе АГ с НТГ, но отличие от групп больных АГ без углеводных нарушений не было статистически достоверным.

Выраженность микропротеинурии, которую мы оценивали по суточной экскреции альбумина (маркера клубочковой протеинурии) была в среднем наибольшей в группе больных АГ с СД, превышая средние значения группы больных АГ 1 ст. на 42,4% ($p < 0,03$; достоверно), группы больных АГ 1-3 ст. с НТГ на 22,7% (недостоверно) и группы АГ 2-3 ст. на

4,8% (недостоверно). Не было отмечено нами выраженных и статистически достоверных различий в группах по уровню экскреции другого микропротеина — маркера канальцевой протеинурии — бета-2-микроглобулина.

Признаки латентной почечной недостаточности с повышением концентрации сывороточного креатинина несколько чаще, но статистически недостоверно, выявлялись в группе больных АГ 2-3 ст., но не в группе больных АГ с СД. Показатель, отражающий способность почек к азотовыведению — скорость клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, мало отличался по средним значениям в группе больных АГ и СД от показателей в 3-х других сравниваемых группах ($68 \pm 8,9$ мл/мин в группе АГ с СД и от 69,7 до 74,7 мл/мин в трех других группах).

Применение методов инструментальной диагностики позволило установить, что в группе больных АГ с СД признак удлинения фазы секретиции ренорадиограммы, который может отражать снижение артериального кровоснабжения почек, встречался наиболее часто — в 32,1% случаев, что было чаще, чем в группе АГ с НТГ (в 13,4 раза), чем в группе АГ 1 ст. (в 7,3 раза) и в 2,5 раза чаще, чем в группе больных АГ 2-3 ст.; все отличия были статистически достоверны. При этом в группе больных АГ с СД изменения секреторной фазы обеих почек выявлялись в 4 раза чаще, чем одной из них. Соответственно, и асимметрия по продолжительности секреторных фаз двух почек (различие на 30% и более) выявлялась в несколько раз чаще в этой группе — у 35,7% больных, чем в трех других (частота от 7,3 до 15,5%); все отличия были достоверны.

Признаки дистопии и нефроптоза, по данным метода статической сцинтиграфии, выявлялись у больных СД только в 16,7% случаев и достоверно чаще в группе больных АГ 1-3 ст. с НТГ — 40,5%. В двух других группах больных АГ, не имевших нарушений углеводного обмена, частота показателя составляла 24,4 и 27,6%.

Основные типы поражения почек в группах исследованных нами больных достаточно детально позволял оценить метод ультразвукового сканирования. Так, в группе больных АГ с СД основным идентифицированным типом поражения паренхимы почек был двухсторонний нефросклероз — у 44,4% больных. В трех других сравниваемых группах признак выявлялся реже, с частотой от 20,4 до 29,2%, при этом отличие от групп больных АГ 1 ст. и АГ 1-3 ст. с НТГ было достоверным.

Сравнивая частоту признаков пиелонефрита в четырех группах больных АГ, мы установили, что она была несколько выше у больных, не имевших признаков нарушения углеводного обмена: 29,2% с АГ 1 ст. и 25,9% с АГ 2-3 ст. В группах с НТГ и СД частота

Таблица 1

Данные анамнеза, клинического, биохимического и инструментального обследования больных с артериальной гипертензией различной тяжести в сочетании с транзиторной гипергликемией, сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена

Группы больных Показатели	Гипергликемия+ АГ 1-3 ст.	СД+АГ 1-3 ст.	АГ 1 ст. без СД	АГ 2-3 ст. без СД
Число больных	54	46	60	63
Мужчины	13	23	22	16
Женщины	41	23	36	45
Возраст(годы)	48,0±1,6 (30-66)	53,8±2,1 (32-66)	46,4±2,1 (19-66)	48,7±1,3 (30-67)
Тяжесть АГ: легкая	28(51,8%)	6(13%)	60(100%)	0
средне-тяжелая	21(38,9%)	18(39,1%)	0	36(57,1%)
тяжелая	5(9,3%)	22(47,8%)	0	27(42,9%)
Максимальное АД: САД (мм рт.ст.)	188,5±6,0 (140-300)	217,4±7,1 (170-300)	163±2,8 (130-190)	213±4,4 (160-280)
ДАД (мм рт.ст.)	110,5±2,0 (90-140)	114,8±4,0 (80-160)	97,4±1,5 (80-115)	121,7±2,5 (100-160)
Минимальное АД: САД (мм рт.ст.)	130,4±2,1 (116-170)	142,6±3,9 (110-170)	120,3±2,0 (90-140)	139,2±2,2 (110-170)
ДАД (мм рт.ст.)	82,4±1,25 (70-100)	84,3±2,1 (60-100)	75,5±1,0 (70-90)	88,1±1,33 (80-120)
Гипотензивная терапия:				
1 препарат	13(24,1%)	6(13%)	22(36,7%)	7(11,1%)
2 препарата	18(33,3%)	14(30,4%)	2(3,3%)	19(30,1%)
3 препарата и более	9(16,7%)	20(43,5%)	14(23,3%)	35(55,5%)
Без препаратов	14(25,9%)	6(13%)	22(36,7%)	2(3,3%)
Гипогликемизирующая терапия:				
Диета № 9	42(77,8%)	14(30,4%)	0	0
Пероральные пр-ты	0	24(52,1%)	0	0
Инсулинотерапия	0	8(17,4%)	0	0
Ожирение:				
Есть	50(92,6%)	34(73,9%)	36(60%)	46(73%)
Нет	2(3,7%)	8(17,4%)	24(40%)	16(25,4%)
Нет сведений	2(3,7%)	4(8,7%)	0	1(1,6%)
ИМТ кг/м2:	32,3±0,92 (26,4-44)	34,1±3,2 (20-44,7)	30,1±1,5 (19,3– 34,8)	31,5±1,4 (20,6-48)
Кризисы:				
Да	26(48,1%)	12(26,1%)	17(28,3%)	27(42,8%)
Нет	28(51,9%)	34(73,9%)	25(41,7%)	36(57,1%)
Частые	10(38,5%)	6(50%)	6(35,3%)	5(18,5%)
Женщины:				
Репродуктивный период	16(39%)	9(39,1%)	18(50%)	22(47,8%)
Менопауза	19(46,3%)	12(52,2%)	14(38,9%)	18(39,1%)
Климактерический с-м	6(14,6%)	2(8,7%)	4(11,1%)	6(13%)
Причины госпитализации.:				
Головная боль	12(22,2%)	28(60,9%)	21(35%)	13(20,6%)
Боли в сердце	20(37%)	20(43,5%)	25(41,7%)	7(11,1%)
Нарушения ритма	4(7,4%)	0	8(13,3%)	0
Высокое АД	6(11,1%)	4(8,7%)	2(3,3%)	9(14,3%)
Одышка, отеки	5(9,2%)	2(4,3%)	2(3,3%)	4(6,3%)
Криз	6(11,1%)	4(8,7%)	8(13,3%)	8(12,7%)
Тошнота, рвота	3(5,5%)	4(8,7%)	12(20%)	7(11,1%)
Головокружение	1(1,8%)	4(8,7%)	4(6,7%)	7(11,1%)
Потеря сознания	5(9,2%)	2(4,3%)	2(3,3%)	3(4,8%)
Очаговая неврологическая симптоматика	3(5,5%)	4(8,7%)	4(6,7%)	4(6,3%)
Носов. кровотечение	1(1,8%)	2(4,3%)	0	0
Другие	13(24%)	8(17,4%)	6(10%)	4(6,3%)
Биохимия:				
Гликемия(ммоль/л):				
максимальная	6,58±0,17 (5,7-10,4)	13,9±1,3 (6,7-29)	4,72±0,07 (3,8-5,5)	4,94±0,07 (3,5-5,7)
минимальная	3,54±0,12 (2,4-5,0)	5,7±0,48 (3,1-10,4)	3,91±0,23 (2,8-5)	3,54±0,21 (2,7-4,4)
С креатинином	3(5,5%) (116-135)	2(4,3%) (136-190)	1(1,7%) (115)	7(11,1%) (115-295)
115 мкмоль/л и выше				
С мочевиной 8,5 ммоль/л и выше	4(7,4%) (8,6-14)	0 –	1(1,7%) (8,5)	6(9,5%) (8,6-10,9)

Группы больных Показатели	Гипергликемия+ АГ 1-3 ст.	СД+АГ 1-3 ст.	АГ 1 ст. без СД	АГ 2-3 ст. без СД
Холестерин(ммоль/л)	5,94±0,23 (3,6-8,7)	7,47±0,67 (5-14,7)	5,92±0,31 (3,9-9)	6,40±0,31 (3,7-13,4)
СД 1 типа	0	4(8,7%)	0	0
СД 2 типа	5(9,2%)	42(91,3%)	0	0
Тяжесть СД:				
Легкий	5	16(34,8%)	0	0
Средне-тяжелый	0	18(39,1%)	0	0
Тяжелый	0	12(26,1%)	0	0
Кетоацидоз	0	4(8,7%)	0	0
Ренорадиография:	п=41	п=28	п=45	п=48
Замедление секреции и экскреции:				
одной почки	3(7,3%)	4(14,3%)	7(15,5%)	1(2,1%)
двух	14(34,1%)	7(25%)	7(15,5%)	7(14,6%)
Замедление секреции:				
одной почки	1(2,4%)	2(7,1%)	0	4(8,3%)
двух	0	7(25%)	2(4,4%)	3(6,2%)
Замедление экскреции:				
одной почки	4(9,7%)	0	7(15,5%)	0
двух	3(7,3%)	5(17,8%)	2(4,4%)	10(20,8%)
Асимметрия фаз на 30% и более:				
по секреции	3(7,3%)	10(35,7%)	7(15,5%)	6(12,5%)
по экскреции	18(43,9%)	5(17,8%)	18(40%)	10(20,8%)
Рефлюкс	1 (2,4%)	0	0	1(2,1%)
Афункциональная почка	3(7,3%)	2(7,1%)	0	0
Без изменений	7(17,1%)	5(17,8%)	18(40%)	11(22,9%)
Сцинтиграфия почек:	п=37	п=30	п=41	п=47
Уменьшение почки	15(40,5%)	8(26,7%)	17(41,5%)	4(29,8%)
Деформация почки	11(29,7%)	3(10%)	2(4,9%)	16(12,8%)
Неравномерное распределение РФП:				
в одной почке	2(5,4%)	5(16,7%)	3(7,3%)	6(12,8%)
в двух	8(21,6%)	2(6,7%)	8(19,5%)	14(29,8%)
Диффузное снижение накопления РФП:				
в одной почке	3(8,1%)	7(23,3%)	8(19,5%)	11(23,4%)
в двух	3(8,1%)	2(6,7%)	0	5(10,6%)
Очаговое снижение накопления РФП	2(5,4%)	0	4(9,7%)	0
Гипофиксация РФП в ЧЛС	5(13,5%)	2(6,7%)	8(19,5%)	8(17%)
Отсутствие накопления РФП в почке	3(8,1%)	0	0	2(4,2%)
Птоз	13(35,1%)	5(16,7%)	8(19,5%)	13(27,6%)
Дистопия	2(5,4%)	0	2(4,9%)	0
Дефект накопления	5(13,5%)	0	4(9,7%)	0
Без изменений	5(13,5%)	5(16,7%)	6(14,6%)	5(10,6%)
УЗИ почек:	п=35	п=27	п=44	п=48
Нефросклероз:				
одной почки	0	0	2(4,5%)	4(8,3%)
двух	8(22,8%)	12(44,4%)	9(20,4%)	14(29,2%)
Пиелонефрит				
одной почки	4(11,4%)	0	7(15,9%)	9(18,8%)
двух	1(2,8%)	4(14,8%)	6(13,6%)	4(8,3%)
Расширение и деформация ЧЛС	6(17,1%)	4(14,8%)	2(4,5%)	7(14,6%)
Аномалии развития:				
почки	1(2,8%)	0	2(4,5%)	4(8,3%)
ЧЛС	3(8,6%)	0	0	2(4,2%)
Уменьшение почки	0	0	0	2(4,2%)
Увеличение.почки	1(2,8%)	0	2(4,5%)	0
Деформация почки	7(20%)	0	0	4(8,3%)
Птоз	1(2,8%)	0	2(4,5%)	2(4,2%)
Дистопия	1(2,8%)	8(29,6%)	0	0

Группы больных Показатели	Гипергликемия+ АГ 1-3 ст.	СД+АГ 1-3 ст.	АГ 1 ст. без СД	АГ 2-3 ст. без СД
МКБ	3(8,6%)	0	7(15,9%)	5(10,4%)
Сморщенная почка	1(2,8%)	0	0	0
Стриктура мочеточника	0	1(3,7%)	0	0
Киста почки	0	0	0	8(16,7%)
Киста, увеличение, деформация надпочечника	1(2,8%)	0	0	5(10,4%)
Без изменений	13(37,1%)	4(14,8%)	7(15,9%)	11(22,9%)
Ангиография:	п=8	п=10	п=5	п=16
Добавочные артерии(я)	4	2	2	8
Стеноз почечной артерии	2	6	0	4
Извитость аорты и почечных артерий	2	0	0	2
Без изменений	4 2 2 0	0	0	2
Глазное дно:	п=45	п=38	п=46	п=50
Сужение, извитость артерий:	37(82,2%)	22(57,9%)	31(67,4%)	42(84%)
– с норм венами	8(17,8%)	0	2(4,3%)	8(16%)
– вены расширены, полнокровны	8(17,8%)	13(34,2%)	10(21,7%)	13(26%)
Вены изменены, артерии нормальные	2(4,4%)	0	0	2(4%)
Геморрагии	0	0	0	4(8%)
Трансудация	0	0	0	2(4%)
Глаукома	2(4,4%)	0	2(4,3%)	1(2%)
Скотомы	2(4,4%)	0	0	0
Высокая и средняя миопия	4(8,9%)	0	0	2(4%)
Катаракта	0	0	0	2(4%)
Хр.блефарит	0	0	0	1(2%)
Ангиосклероз сетчатки	2(4,4%)	6(15,8%)	0	0
Диемилинизация нервных волокон	2(4,4%)	0	0	0
Диабетическая ангио- и ретинопатия	0	6(15,8%)	0	0
Дегенерациясетчатки	0	3(7,9%)	0	0
Ишемическая нейроретинопатия	0	3(7,9%)	0	0
Отслойка сетчатки	0	0	2(4,3%)	0
Без изменений	4(8,9%)	0	6(13%)	0
ЭКГ:	п=54	п=46	п=60	п=63
Рубцов.изменения:				
-в передне-перегородочной стенке ЛЖ	7(13%)	15(32,6%)	8(13,3%)	4(6,3%)
-в задней	0	0	0	2(3,1%)
Нарушения трофики:				
-в передне-перегородочной стенке ЛЖ	19(35,2%)	4(8,7%)	15(25%)	28(44,4%)
-в задне-боковой	19(35,2%)	8(17,4%)	15(25%)	18(28,6%)
Ишемия:				
-в передне-перегородочной стенке ЛЖ	6(11,1%)	17(36,9%)	13(21,7%)	18(28,6%)
-в заднее-боковой	1(1,8%)	15(32,6%)	4(6,7%)	19(30,1%)
Низковольтная ЭКГ	10(18,5%)	10(21,7%)	10(16,7%)	3(4,8%)
Гипертрофия и перегрузка:				
-ЛЖ	4(7,4%)	4(8,7%)	4(6,7%)	16(25,4%)
- ПЖ	0	2(4,3%)	0	2(3,1%)
Передний левый гемиблок	19(35,2%)	17(36,9%)	23(38,3%)	21(33,3%)
Блокада ЛНПГ	0	4(8,7%)	6(10%)	2(3,1%)
ПНПГ	6(11,1%)	0	12(20%)	3(4,8%)
Блокада двух ножек	1(1,8%)	0	4(6,7%)	0
S-тип ЭКГ	1(1,8%)	6(13%)	6(10%)	3(4,8%)
Синдром S1Q3	6(11,1%)	4(8,7%)	0	3(4,8%)
Мерцательная аритмия	3(5,5%)	2(4,3%)	0	2(3,1%)
Желудочковая экстрасистолия	1(1,8%)	0	6(10%)	3(4,8%)
Без изменений	9(16,7%)	2(4,3%)	10(16,7%)	9(14,3%)

Группы больных Показатели	Гипергликемия+ АГ 1-3 ст.	СД+АГ 1-3 ст.	АГ 1 ст. без СД	АГ 2-3 ст. без СД
ЭХО-КГ: Гипертрофия ЛЖ: - симметричная - МЖП -асимметричная Субаортальный стеноз	n=29 19(65,5%) 0 0 0	n=27 19(70,4%) 0 0 0	n=28 14(50%) 0 4(14,3%) 0	n=39 22(56,4%) 6(15,4%) 2(5,1%) 4(10,2%)
Гипокинез миокарда: - передней стенки ЛЖ - задней Аорта: – уплотнена – склерозирована – стеноз устья Кальциноз кольца АК: -в т.ч. с недостаточностью АК Эндокардит Пролапс МК: – с регургитацией – без регургитации Аневризма передней стенки ЛЖ Жидкость в перикарде	6(20,7%) 0 3(10,3%) 0 0 0 2(6,9%) 0 5(17,2%) 0 2(6,9%) 1(3,4%) 2(6,9%)	0 0 4(14,8%) 3(11,1%) 0 0 0 0 5(18,5%) 5(18,5%) 0 0 0	0 5(17,8%) 0 3(10,7%) 0 3(10,7%) 2(7,1%) 0 5(17,8%) 0 5(17,8%) 0 3(10,7%)	2(5,1%) 0 10(25,6%) 0 2(5,1%) 4(10,2%) 0 2(5,1%) 6(15,4%) 0 (15,4%) 0 0
Сопутствующие заболевания:				
Сердечно-сосудистые:	17(31,4%)	22(47,8%)	24(40%)	20(31,7%)
Стенокардия ИБС, АК Ревм. порок сердца Субаортальный стеноз Атеросклеротический кальциноз аорты Аневризма: - ЛЖ - бедренной артерии Эндокардит	9(16,7%) 8(14,8%) 0 0 0 1(1,8%) 0 0 0	10(21,7%) 16(34,8%) 0 0 2(4,3%) 0 0 0 0	8(13,3%) 8(13,3%) 2(3,3%) 0 3(5%) 0 0 0 0	3(4,8%) 3(4,8%) 1(1,6%) 5(7,9%) 4(6,3%) 0 1(1,6%) 1(1,6%) 1(1,6%)
Расширение нижней полой вены Варикозные вены ног Геморрагический васкулит Желудочковая экстрасистолия Мерцательная аритмия Синдром слабости синусового узла Застой по мал. кругу Миокардит	0 5(9,2%) 0 3(5,5%) 4(7,4%) 0 1(1,8%) 3(5,5%)	0 2(4,3%) 0 0 8(17,4%) 2(4,3%) 2(4,3%) 0	0 2(3,3%) 0 3(5%) 2(3,3%) 0 0 1(1,7%)	1(1,6%) 4(6,3%) 1(1,6%) 3(4,8%) 5(7,9%) 1(1,6%) 0 0
Неврологические заболевания:	14(25,9%)	12(26,1%)	20(33,3%)	18(28,6%)
ЦВБ Инсульт ТИН Вертебро-базилярная недостаточность Арахноидит Дисциркуляторная энцефалопатия Эпилептический с-м Пирамидная недостаточность Синкопальные состояния Неврит тройничного нерва Ишиас Внутричерепная гипертензия Посттравматическая энцефалопатия Менингит, арахноидит Диплопия	5(9,2%) 4(7,4%) 0 4(7,4%) 1(1,8%) 1(1,8%) 1(1,8%) 0 0 0 0 1(1,8%) 3(5,5%) 0 0	6(13%) 4(8,7%) 0 0 0 4(8,7%) 0 0 0 0 0 0 0 1(4,3%)	8(13,3%) 5(8,3%) 3(5%) 0 0 2(3,3%) 0 1(1,7%) 0 0 0 0 2(3,3%) 3(5%) 0	4(6,3%) 4(6,3%) 1(1,6%) 4(6,3%) 0 4(6,3%) 0 1(1,6%) 1(1,6%) 1(1,6%) 1(1,6%) 1(1,6%) 0 0
Эндокринные заболевания:	8(14,8%)	4(8,7%)	5(8,3%)	5(7,9%)

Группы больных Показатели	Гипергликемия+ АГ 1-3 ст.	СД+АГ 1-3 ст.	АГ 1 ст. без СД	АГ 2-3 ст. без СД
Гипертиреоз	7(13%)	0	0	1(1,6%)
Тиреоидит	1(1,8%)	0	0	1(1,6%)
Струмаэктомия	4(7,4%)	2(4,3%)	0	1(1,6%)
Увеличение щитовидной железы II-III ст.	1(1,8%)	2(4,3%)	3(5%)	0
Гипоталамический с-м	0	0	1(1,7%)	1(1,6%)
Киста надпочечника	0	0	0	1(1,6%)
Изменение турецкого седла	1(1,8%)	0	0	1(1,6%)
Лечение стероидами	3(5,5%)	0	0	0
Аденома гипофиза	1(1,8%)	0	0	0

Сокращения: АК-аортальный клапан, МК-митральный клапан, ЛЖ-левый желудочек сердца, ПЖ-правый желудочек, МЖП-межжелудочковая перегородка, ИМТ-индекс массы тела, РФП-радиофармпрепарат, ЧЛС-чашечно-лоханочная система почек, УЗИ-ультразвуковое исследование почек, МКБ-мочекаменная болезнь, ЛПНГ-левая ножка пучка Гиса, ПНПГ-правая ножка, ЭхоКГ-эхокардиография, ЦВБ-цереброваскулярная болезнь, ТИН-транзиторное ишемическое нарушение, с-м-синдром, п – число выполненных исследований.

пиелонефрита составляла 14,2 и 14,8%, однако эти различия не были статистически достоверным. Сходная тенденция была отмечена нами и в выявлении мочекаменной болезни, признаки которой не были обнаружены ни у одного больного с АГ и СД.

Аномалии развития почек и их чашечно-лоханочной системы, в том числе удвоение почки, подковообразная почка, удвоение чашечно-лоханочной системы, аномальное отхождение мочеточника обнаруживались в трех группах больных АГ с частотой от 4,5 до 11,4%, но не были выявлены в группе больных АГ и СД.

Аномалии развития сосудов почек и инфраренального отдела аорты с нарушением почечного кровоснабжения, в том числе добавочные почечные артерии, их фибромаскулярная дисплазия, вазоуретральный конфликт, тракционный эластоз почечной артерии, девиация абдоминального отдела аорты выявлялись методом ангиографии в группах больных АГ с частотой от 3,3 до 15,8% независимо от выраженности углеводных нарушений.

Активность ренина плазмы периферической венозной крови, преимущественно отражающая активность ренин-ангиотензиновой системы почек и, в меньшей степени, продукцию сосудистого ренина, имела тенденцию к увеличению в группах, как в зависимости от тяжести АГ, так и выраженности нарушений углеводного обмена. Минимальные ее средние значения выявлены нами у больных АГ 1 ст. – $0,84 \pm 0,21$ нг АІ в час, максимальные – $2,64 \pm 1,2$ нг АІ в час в группе больных АГ с СД; различие не было статистически достоверным из-за большого индивидуального разброса показателей ($p > 0,1$), табл. 2. Высокорениновые формы АГ с индивидуальными значениями показателя АРП от 3,8 до 13,5 нг АІ в час были выявлены нами у 5 из 6 больных АГ и СД с ангиографически подтвержденным диагнозом атеросклеротического стеноза почечных артерий.

При анализе показателей, отражающих частоту различных типов эндокринной патологии, нами бы-

ли отмечены статистически значимые отличия в группах по уровню гормонов таких желез, как щитовидная, поджелудочная, передняя доля гипофиза, и часть из них была связана с нарушениями углеводного обмена.

В группе больных АГ с НТГ у 12,2% больных имелись сведения о перенесенном гипертиреозе, в том числе у 2,4% – в результате тиреоидита, а у 7,3% из них ранее была выполнена струмаэктомия. В трех других сравниваемых группах частота таких форм поражения железы была несколько ниже и составляла от 0 до 4,3%.

Уровень тиреоидных гормонов (тироксина) и величина его отношения Т4/тиреоглобулину, отражающая долю метаболически активного свободного тироксина были на 14,7% ($p > 0,1$, недостоверно) и на 19,4% (достоверно, $p < 0,05$) ниже в группе больных АГ с СД, по сравнению с группой больных с НТГ (табл. 4).

Концентрация в сыворотке крови гормона поджелудочной железы – инсулина – была, в среднем, почти в 2 раза выше у больных АГ 1-3 ст. с нарушениями углеводного обмена, по сравнению с группой больных АГ 2-3 ст. без гипергликемии (различие статистически достоверно, $p < 0,05$). Ни в одном из случаев базальной гиперинсулинемии в этих группах мы не выявили признаков гиперплазии или аденомы (инсулиномы) поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании.

Инструментальные признаки поражения гипофизарно-гипоталамических структур мозга, в том числе с наличием гипоталамического синдрома, аденомы гипофиза, деформация и остеопороз турецкого седла выявлялись в группах больных АГ в единичных случаях (не чаще, чем в 3%), кроме группы АГ с СД. При этом, наиболее выраженные изменения в уровне некоторых гипофизарных гормонов были отмечены нами именно при СД. В группе был достоверно более высокий, чем у больных АГ 2-3 ст., уровень сывороточного кортикотропина – на 42,7% ($p < 0,01$), а у жен-

Таблица 2

Уровень инсулина (ИРИ), активность ренина плазмы (АРП) и суточная экскреция альбумина в группах больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом, признаками транзиторной гипергликемии и без углеводных нарушений ($M \pm m$ и пределы колебаний)

Группы больных	Уровень гормонов и альбумина		
	Инсулин (мЕд/мл)	АРП (нг АІ в час)	Альбумин мочи (мг/сутки)
1. АГ 1 ст. (n=49)	22,7 $\pm$ 5,2(5,8-152) С ИРИ<20мЕд/ мл – 25,7%	0,84 $\pm$ 0,21 (0,1-2,1)	3,8 $\pm$ 0,44(0,1-8,2) С альбуминурией<20 мг/сут.-12%
2. АГ 2-3 ст. (n=52)	17,9 $\pm$ 2,5(5-59,7) С ИРИ<20мЕд/мл – 21,9%	1,12 $\pm$ 0,54 (0,13-6,5)	6,3 $\pm$ 0,98(1,3-19,8) С альбуминури-ей<20 мг/сут.-10,3%
3. АГ 1-3 ст. с гипергликемией (n=37)	33,7 $\pm$ 7,4(7,5-122) С ИРИ<20мЕд/ мл – 44,1%	1,5 $\pm$ 0,61 (0,1-5,5)	5,1 $\pm$ 0,9(0,1-19,1) С альбуминури-ей<20 мг/сут.-7,1%
4. АГ 1-3 ст. и сахарный диабет(n=34)	33,5 $\pm$ 9,3(17-166) С ИРИ<20мЕд/ мл – 41,1%	2,64 $\pm$ 2,2 (0,1-13,5)	6,6 $\pm$ 1,1(0,6-17) С альбуминури-ей<20 мг/сут.-11,8%
p1-2	>0,3	>0,2	<0,03
p1-3	>0,1	>0,3	>0,3
p1-4	>0,2	>0,1	<0,03
p2-3	<0,05	>0,2	>0,2
p2-4	>0,1	>0,2	>0,5
p3-4	>0,5	>0,2	>0,2

щин этой группы был достоверно ниже уровень гормона передней доли гипофиза – пролактина, на 31,4% ($p < 0,03$), табл.3. Более высокий средний уровень АКТГ в этой группе не сочетался с физиологическим реципрокным снижением уровня глюкокортикоидного гормона кортизола, концентрация которого, напротив, была самой высокой среди больных сравниваемых групп, превышая на 9,7% средние значения группы АГ 2-3 ст., а у 10% больных индивидуальные значения концентрации кортизола превышали верхнюю границу нормы (в группе АГ 2-3 ст. такие случаи не выявлялись).

Отмеченное нами снижение концентрации пролактина у женщин в группе АГ с СД не сочеталось с более высокой частотой заболеваний репродуктивных органов и состояний, ими обусловленных, таких как первичное и вторичное бесплодие, яичниковая

недостаточность, аменорея, мастэктомия и гистрэктомия в анамнезе, так и частота применения в терапии половых гормонов, по сравнению с женщинами других групп АГ.

Изучение уровня гормонов и биологически активных веществ, отражающих активность регуляции кальциевого обмена в группах больных АГ, в том числе кальцитонина, паратгормона, циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ, позволило нам установить выраженные отличия у больных АГ с нарушениями углеводного обмена от больных без НТГ только по экскреции цАМФ и соотношению выведения цАМФ/цГМФ (табл. 5). В группе больных АГ с НТГ это соотношение достоверно, в 2,55 раза ($p < 0,02$) превышало средний уровень группы больных АГ сопоставимой тяжести без нарушений углеводного обмена, в группе АГ с СД было больше в 1,8 раза ($p > 0,1$,

Таблица 3

Уровень кортикотропина (АКТГ), кортизола и пролактина в группах больных различной тяжести АГ в зависимости от наличия гипергликемии и сахарного диабета ($M \pm m$, пределы колебаний и доля показателей, превышающих верхнюю границу нормы в %)

Группы больных	Гормоны			
	Кортизол (нмоль/мл)	АКТГ (пг/мл)	Кортизол/ АКТГ	Пролактин (мкЕд/мл)
1. АГ 1 ст. (n=48)	340 $\pm$ 24 (125-740) <750 нмоль /мл-0%	46,6 $\pm$ 4,8 (10-137) <100 пг/мл– 5,7%	13,0 $\pm$ 2,0 (1,5-53,5)	374 $\pm$ 49 (38-8000) <540 мкЕд /мл-21,2%
2. АГ 2-3 ст. (n=47)	355 $\pm$ 25 (78-740) <750 нмоль /мл-0%	36,6 $\pm$ 3,7 (13-104) <100 пг/мл– 3,2%	17,4 $\pm$ 2,7 (1,3-62,4)	357 $\pm$ 42 (67-2690) <540 мкЕд /мл-13,9%
3. АГ 1-3 ст. + гипергликемия(n=49)	345 $\pm$ 27 (107-810) <750 нмоль/ мл-2,8%	42,0 $\pm$ 4,3 (9-140) <100 пг/мл– 2,8%	13,9 $\pm$ 0,17 (1,3-57)	345 $\pm$ 42 (74-1150) <540 мкЕд/ мл-14,3%
4. АГ 1-3 ст.+ СД(n=36)	393 $\pm$ 52 (62-1040) <750 нмоль/ мл/-10%	63,9 $\pm$ 10,5 (16-200) <100 пг/мл– 15,8%	11,1 $\pm$ 2,5 (1,85-50)	245 $\pm$ 30 (93-622) <540 мкЕд/ мл-4,8%
p1-2	>0,5	>0,2	>0,3	>0,3
p1-3	>0,5	>0,3	>0,5	>0,3
p1-4	>0,2	>0,1	>0,3	<0,03
p2-3	>0,5	>0,2	>0,2	>0,5
p2-4	>0,3	<0,01	>0,1	<0,05
p3-4	>0,1	>0,05	>0,1	>0,05

Таблица 4

Уровень тиреотропина (ТТГ), тироксина (Т4) и соотношения тироксин/тироксин-связывающий глобулин (ТСГ) в группах больных с различной тяжестью АГ в зависимости от наличия гипергликемии и сахарного диабета ($M \pm m$, пределы колебаний и доля показателей, превышающих верхнюю границу нормы в %)

Группы больных	Гормоны		
	ТТГ(мЕд/л)	Т4(нмоль/л)	Т4/ТСГ
1. АГ 1 ст. (n=60)	2,14±0,21 (0,4-4,9) <4 мЕд/л-2,1%	107±4,9 (62-188) <150 нмоль/л- 11,1%	7,2±0,40 (3,2-12,3)
2. АГ 1-3 ст (n=63)	2,65±0,35 (0,8-10) <4 мЕд/л-12,1%	105±6,7 (46-261) <150 нмоль/л- 8,3%	7,2±0,41 (3,2- 12,4)
3. АГ 1-3 ст.+ гипергликемия (n=41)	2,18±0,22 (0,7-5,5) <4 мЕд/л-12,5%	108±5,6 (46-192) <150 нмоль/л- 13,5%	7,2±0,54 (3,5-17)
4. АГ 1-3 ст. + СД (n=34)	2,67±0,39 (0,8-5,6) <4 мЕд/л-17,6%	92,1±7,4 (51-160) <150 нмоль/л 11,1%	5,8±0,47 (3,6- 10,8)
p1-2	>0,2	>0,5	>0,5
p1-3	>0,5	>0,5	>0,5
p1-4	>0,2	>0,1	<0,03
p2-3	>0,3	>0,3	>0,5
p2-4	>0,5	>0,1	<0,03
p3-4	>0,2	>0,2	<0,05

недостоверно).

Выявленные в нашем исследовании изменения надпочечников у больных АГ, их деформация, бугристость, увеличение, в том числе за счет кист, не имели прямой связи с нарушениями углеводного обмена и не были выявлены у больных АГ с СД. Уровень концентрации в плазме крови глюкокортикоида кортизола и минералокортикоида альдостерона, как и его суточное выведение с мочой, не различались существенно и достоверно в сравниваемых группах больных АГ с нарушениями углеводного обмена и без них.

Обсуждение результатов

Нарушения углеводного обмена у большинства исследованных нами больных АГ (у 91%) развились позже ее выявления, осложняя течение гипертензии. То есть, в основном мы исследовали больных с СД, осложнившим течение АГ, и лишь небольшую часть, менее 10%, составили пациенты с диабетом 1 типа, у которых он развивался, как правило, в детском возрасте, а затем эндокринное заболевание осложнилось гипертензией. Нами было установлено, что у больных артериальная гипертензия при СД протекает более тяжело, чем при наличии только гипергликемии и нарушенной толерантности к глюкозе, с более высокой потребностью в гипотензивных препаратах для нормализации АД и с менее значимым эффектом гипотензивной терапии. Это факт ранее был отмечен практически всеми исследователями вопроса и традиционно связывается с более выраженной активацией при инсулин-независимом СД таких гуморальных прессорных систем, как центральная симпатико-адреналовая и ренин-ангиотензиновая [12]. Действительно, и в нашем исследовании активность такой прессорной системы, как ангиотензин-рениновая, оцениваемая по уровню активности ренина в плазме периферической венозной крови, была самой высо-

кой у больных с СД, в том числе в два раза выше, чем в наиболее тяжелой по течению группе больных с АГ 2-3 ст. тяжести.

В то же время, наши попытки объяснить гемодинамическими причинами различия в характере течения АГ у больных с СД и без него не привели к желаемому результату. По таким показателям, как общее периферическое сосудистое сопротивление кровотоку, величина насосной функции левого желудочка, частота случаев гипертрофии миокарда ЛЖ, существенных различий между группами больных СД и сопоставимыми по тяжести группами больных АГ без нарушений углеводного обмена, мы не выявили.

В имеющихся немногочисленных исследованиях последних лет было отмечено, что у больных АГ с ИНСД чаще, чем у больных с АГ и метаболическим синдромом имеются признаки гиперкинетического кровообращения с достоверным повышением ЧСС, сердечного индекса и снижением ОПСС [16]. Отсутствие ясности в этом вопросе, вероятно, может быть основанием для проведения дальнейших исследований у таких больных.

Изменения артерий глазного дна выявлялись нами у всех без исключения больных АГ с СД, а в других группах реже – с частотой от 67 до 84%. Такие признаки повреждения мелких периферических артерий могут быть одним из компонентов повышения сосудистого сопротивления кровотоку и формирования механизмов более тяжелого течения гипертензии с развитием толерантности к гипотензивной терапии при СД.

У больных с НТГ частота сосудистых изменений глазного дна была столь же высокой, как в группах больных с наиболее тяжелой АГ 2-3 ст., что может отражать развитие сосудистых повреждений уже на ранних – доклинических стадиях СД, с нарушенной глюкозотолерантностью, базальной гиперинсулинемией и транзиторной гипергликемией.

Таблица 5

Уровень кальцитонина, паратгормона (ПТГ) в плазме крови и величина суточной экскреции с мочой циклических нуклеотидов в группах больных артериальной гипертензией 1-3 степени тяжести с нарушениями углеводного обмена и без них ($M \pm m$, пределы колебаний и доля показателей, превышающих верхние значения нормы в %)

Группы больных	Показатели				
	Кальцитонин (пг/мл)	ПТГ (пг/мл)	цАМФ (пмоль/сутки)	цГМФ (пмоль/сутки)	цАМФ/цГМФ
1.АГ 1 ст. (n=38)	2,17±0,39 (0-7,4) <10 пг/мл – 0	59,3±3,8 (10-108) <90 пг/мл -2,9%	1,27±0,17 (0,09-3,4)	0,86±0,13 (0,09-2,9)	2,66±0,54 (0,24-13,4)
2.АГ 2-3ст. (n=47)	2,74±0,52 (0-8,9) <10 пг/мл – 0	57,7±5,8 (10-128) <90 пг/мл -13,7%	1,40±0,16 (0,5-4,0)	1,28±0,21 (0,1-4,7)	2,33±0,42 (0,2-10,2)
3.АГ 1-3 ст.+ гипер- гликемия (n=38)	2,63±0,44 (0-10,6) <10 пг/мл 3,0%	52,6±5,0 (10-145) <90 пг/мл -9,4%	1,93±0,33 (0,09-9,2)	1,14±0,27 (0,1-4,54)	5,95±1,44 (0,12-33,6)
4.АГ 1-3 ст.+ СД (n=26)	2,13±0,52 (0-6,4) <10 пг/мл – 0	65,4±7,8 (19-151) <90 пг/мл -22,2%	1,02±0,15 (0,12-2,2)	0,97±0,27 (0,13-3,14)	4,18±1,67 (0,23-10)
p1-2	>0,3	>0,5	>0,3	>0,1	>0,3
p1-3	>0,3	>0,3	>0,1	>0,2	<0,05
p1-4	>0,5	>0,3	>0,5	>0,5	>0,2
p2-3	>0,5	>0,3	>0,3	>0,3	<0,02
p2-4	>0,3	>0,3	>0,3	>0,3	>0,2
p3-4	>0,3	>0,1	<0,01	>0,3	>0,3

Еще одним из возможных факторов, связанных с более тяжелым течением АГ у больных с СД и нарушенной глюкозотолерантностью, может быть измененная реактивность сосудов сопротивления. Сосудистый прессорный ответ на эндогенные медиаторы во многом определяется соотношением циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ [9]. В своем исследовании мы установили, что величина соотношения цАМФ/цГМФ в суточной моче у больных АГ с нарушениями углеводного обмена была существенно изменена, в наибольшей степени – у больных с нарушенной глюкозотолерантностью. Следовательно, существование механизма измененной сосудистой реактивности у больных АГ с нарушенной глюкозотолерантностью может обсуждаться как одна из причин формирования синдрома хронически повышенного АД.

Измененная реактивность сосудов мозга, возможно, была одной из значимых причин очень частого развития интенсивных головных болей у больных АГ с СД, являвшихся причиной их госпитализации в стационар. В то же время, частота заболеваний и поражений мозга и сосудов, в том числе церебро-васкулярная болезнь, ишемический инсульт, транзиторные ишемические нарушения, сопровождающиеся часто повторяющимися краниалгиями была примерно сходной с другими группами больных АГ без СД.

Еще одним механизмом патогенеза АГ у исследованных нами больных СД может быть атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. У них в несколько раз чаще, чем у больных без СД, выявлялись стенокардия, нарушения сердечного ритма типа мерцания предсердий, ЭКГ-признаки ишемии и рубцовые изменения миокарда, а самый значимый фактор риска коронарного атеросклероза – гиперхолестеринемия – был максимально высоким.

Наличие кардиоваскулярного ишемического типа артериальной гипертензии при нарушениях коронарного кровотока было показано физиологами на экспериментальных моделях животных при уменьшении просвета коронарных артерий, при котором повышение системного АД является мерой компенсации ишемизированного миокарда [11], а затем нашло подтверждение в клинике у больных с коронарным атеросклерозом, наблюдавшимся после аорто-коронарного шунтирования и успешного восстановления коронарного кровотока [13].

Атеросклероз и другой сосудистой локализации – в почечных артериях – тоже более часто диагностировался при ангиографии в группе больных АГ с СД. Поэтому можно считать, что и реноваскулярный механизм формирования АГ был типичен для больных с СД. С этим поражением можно связать и высокую рениновую активность крови у этих больных.

Из полученных данных мы делаем вывод, что более тяжелое течение АГ при СД может иметь в своей основе также и ишемический механизм, поскольку у больных этой группы более часто выявлялись признаки ишемии миокарда, головного мозга, почек. Мы предполагаем, что такие дисфункции и повреждения у значительной части больных были связаны с атеросклеротическими сосудистыми поражениями, у них имелись признаки выраженного нарушения жирового обмена и гиперхолестеринемии.

Предполагаемый нами у больных АГ и СД механизм дисфункции церебральных сосудов может иметь в своей основе структурные изменения мелких артериальных сосудов, в том числе при избыточном отложении в них кислых и сульфатированных мукополисахаридов и аминогликанов, которые закономерно выявляются при декомпенсации СД. Развитие

в них асептического воспаления с исходом в склерозирование и составляет суть так называемой диабетической микроангиопатии [14]. При этом в сосуде изменяется состояние адренергических рецепторов, нарушается иннервация их стенки и наблюдаются компенсаторные изменения в соотношении местных адренергических медиаторов и трансммиттеров, к которым, в том числе, относят и циклические нуклеотиды.

Как и ряд других исследователей вопроса, применявших визуализирующие методы диагностики для оценки характера поражения почек у больных АГ с СД, мы установили, что наиболее частым и типичным для них изменением является нефросклероз обеих почек. В то же время, доля больных с пиелонефритом в общей статистике поражения почек при СД была невысокой, мало отличавшейся от других групп с АГ сходной тяжести, не превышала 15%, а процесс имел только двухстороннюю локализацию. Значимым преморбидным фоном в поражении почек почти у 30% больных СД была, по нашим данным, такая аномалия развития почек, как дистопия, с которой может быть связано и хроническое инфицирование чашечно-лоханочного аппарата почек из-за перегиба, сдавления мочеточников и нарушения уродинамики и развитие атеросклероза в деформированной или сдавленной почечной артерии.

Наши данные позволяют предполагать наличие генетических предикторов поражения почек у больных СД. В ряде современных работ генетиков было установлено, что с развитием АГ у больных СД ассоциирована аномалия гена, отвечающего за секрецию ангиотензин-конвертирующего фермента [10]. Возможно, что с повреждением данного гена могут сочетаться и факторы, определяющие место формирования почки в период эмбрионального развития, а следовательно, и риск развития почечной дистопии.

Тяжесть поражения почек и нарушения их функции у исследованных нами больных АГ с СД существенно не отличались от групп больных со сходным по тяжести течением АГ. Процент больных с нарушениями поглотительно-выделительной функции почек был практически идентичным в группах больных АГ 1-3 ст., независимо от нарушений углеводного обмена, как и частота случаев азотемии и снижения скорости клубочковой фильтрации ниже уровня нормы. Величина микроальбуминурии не зависела от нарушений углеводного обмена, но была существенно связана с тяжестью АГ.

Полученные данные позволяют предположить, что сахарный диабет, осложняющий течение хронической АГ, способствует развитию нефросклероза у больных в обеих почках, эти изменения могут приводить к развитию таких нарушений функции почек, как поглотительная, азото- и электролитно-выдели-

тельная, к формированию синдрома гиперфильтрации и микроальбуминурии, но эти изменения наблюдаются не более часто, чем у больных АГ, не имеющих нарушений углеводного обмена.

Возможно, что такие результаты были связаны с особенностью исследованного нами контингента и наличием у большинства больных длительной компенсации СД.

Исследование у больных АГ с СД гормональной активности таких эндокринных желез, как щитовидная, поджелудочная, паращитовидные, гонады, надпочечники, гипофиз позволило нам выявить признаки дисфункции только одного из этих органов – гипофиза, его передней доли, участвующей в синтезе и выделении в кровотоке тропных гормонов – АКТГ и пролактина. При сочетании сахарного диабета с АГ у больных наблюдалось достоверное снижение концентрации в плазме периферической крови пролактина и увеличение АКТГ, но без существенного снижения уровня надпочечникового кортикостероида кортизола. По результатам инструментальной диагностики, в группе нами не было выявлено ни одного случая аденомы гипофиза, из чего можно сделать предположение, что увеличение концентрации АКТГ у них не было связано с гормон-продуцирующей опухолью гипофиза. По нашему мнению, такое повышение концентрации гормона можно связать с гиперфункцией железы, а весь симптомокомплекс, в который входят увеличение АКТГ, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия считать сходным с синдромом Кушинга. Причина такой гиперпродукции кортикотропина нам до конца не ясна, однако можно предположить ее связь со снижением концентрации в плазме крови другого гипофизарного тропина – пролактина, который, по нашим данным, может быть мощным стимулятором крестикостероидной и минералокортикоидной функции надпочечников [15].

Следствием повышения концентрации АКТГ у больных АГ и СД может быть дальнейшее увеличение уровня гликемии и рост толерантности к сахароснижающим препаратам, т. к. гормон обладает выраженными контринсулярными свойствами, подавляет выработку инсулина поджелудочной железой.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило установить, что при сочетании АГ с сахарным диабетом течение гипертензии имеет более тяжелое, резистентное к гипотензивной терапии течение, с более выраженными нарушениями липидного обмена, чаще осложняется крианалгиями, коронарными нарушениями, стенокардией, кардиосклерозом, нарушениями ритма типа мерцания предсердий, атеросклеротическим поражением почечных артерий. Эти изменения могут лежать в основе ишемического и вазоренального механизмов формиро-

вания хронической артериальной гипертензии. У больных сахарным диабетом, осложнившим течение хронической артериальной гипертензии, признаки поражения почек и нарушения их поглотительно-выделительной функции выявляются, по данным инструментальной диагностики, более чем в 80% — значительно чаще, чем у больных без нарушений углеводного обмена. У них чаще выявляется двухсторонний диффузный нефро-склероз и повышение активности ренина в плазме крови, а у больных АГ без сахарного диабета — признаки хронического бактериального воспаления чашечно-лоханочной системы. Характерными для больных гипертензией с сахарным диабетом эндокринными изменениями являются, помимо базальной гиперинсулинемии, также снижение уровня свободной фракции тироксина,

гонадотропного гормона пролактина и увеличение концентрации кортикотропина. Развитие комплекса обменных, эндокринных и биохимических нарушений по типу синдрома Кушинга, видимо, может существенно ухудшать у таких больных течение диабета и снижать чувствительность к сахароснижающей терапии. Характер течения гипертензии, степень изменения показателей центральной гемодинамики и чувствительность к гипотензивной терапии у больных с транзиторной гипергликемией и нарушенной глюкозотолерантностью мало отличаются от показателей больных с гипертензией, не имеющих углеводных нарушений, однако более чем у двух третей из них имеются малосимптомные нарушения поглотительно-выделительной функции почек и изменения сосудов глазного дна.

Литература

1. Weidmann P., Boechlen LM., de Courten M. Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus// *Am. Heart J.*.-1993.-V.125.-S.1498-1513.
2. Simonsson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients// *Diabetes Care.*.-1988.-N11.-821-827
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease// *Diabetes.*.-1988.-V.37.-P.1596-1607.
4. Morris AD., Petrie JR., Connell JMCP. Insulin and hypertension// *J.Hypertens.*.-1994.-N12.-S.633-642.
5. Hypertension in Diabetes Study(HDS). II. Increased risk cardiovascular complications in hypertensive type 2 Diabetic patients. The Hypertension in Diabetes Study Group// *J.Hypertens.*.-1993.-N11.-S.319-325.
6. Valmadrid CT., Klein R., Moss SE. et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus// *Arch. Inter. Med.*.-2000.-V.160.-P.1093-1100.
7. Gerstein HC., Mann JF., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals// *JAMA.*.-2001.-V.286.-S.421-426.
8. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия/В кн.Болезни органов эндокринной системы. Под ред.акад.РАМН И.И.Дедова.-М.Медицина.-2000.— С.204-218.
9. Tolins JP., Palmer RMJ, Moncada S. et al. Role endothelium-derived relaxing factor(EDRF) in modulation of systemic blood pressure and renal hemodynamic responses// *J.Hypertens.*.-1989.-V14,N3.-P.337-341.
10. Poch E., Fernandez-Llama P., Botey A., Oriola J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis// *J.Hypertens.*.-1997.-V.15(suppl.4).-P.282-287.
11. Волин М.А. Коронарная недостаточность и артериальная гипертония// *Тер.архив.*— 1950.-№6.-С.17-25.
12. Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет и антагонисты АТ₁-рецепторов// *Рос. мед. ж.*.-2005.-№11.-С.726-731.
13. Григорьева В.Н. Течение артериальной гипертонии у больных ИБС, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования. Автореф.дис.-канд.мед.наук.-М.-1986.
14. Zatz R., Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view// *Am. J. Med.*.-1986.-V.80.-P.443-453.
15. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Соболева В.Н., Байкова О.А. Эссенциальная гипертензия с высоким уровнем альдостерона. Сообщение 2. Характер связи с другими гормональными изменениями у женщин// *Росс. кардиол. ж.*.-1998.-№3.-С.23-27.
16. Задионченко В.С., Хруленко С.Б. Особенности течения артериальной гипертонии у больных с метаболическими нарушениями.— там же.-2005.-№5.-С.36-40.

Поступила 14/12-2005

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Искендеров Б.Г.*, Лохина Т.В.*, Люсов В.А.***, Капелович В.Ю.*

*Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза; **Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме

Обследованы 86 больных в возрасте от 42 до 57 лет, страдающих эссенциальной АГ II степени и не получавших в момент исследования антигипертензивной терапии. Больным проводили суточное мониторирование АД, диагностическую чреспищеводную электростимуляцию левого предсердия, эхокардиографию, а также анализировали длительность и дисперсию интервала QT и вариабельность интервалов RR (SDNN). Выявлено, что у больных АГ наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), метаболического синдрома и патологических типов суточного профиля АД сопровождается угнетением функции синоатриального узла и атриовентрикулярного проведения, повышением электрической нестабильности предсердий и желудочков. Показано, что прогностически неблагоприятные электрофизиологические показатели, являющиеся предикторами нарушений сердечного ритма, в группе больных высокого риска выявляются в 3–5 раз чаще, чем при отсутствии ГЛЖ и метаболического синдрома и при нормальном суточном ритме АД. Таким образом, электрическое ремоделирование сердца, ассоциированное с ГЛЖ, метаболическим синдромом и нарушением циркадного ритма АД, повышает электрическую нестабильность и риск развития аритмий.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, проводящая система сердца, электрическая нестабильность миокарда, комплексная оценка.

Поражения сердца при артериальной гипертензии (АГ) проявляется не только морфо-функциональным ремоделированием левого желудочка, но и электрофизиологическими нарушениями, являющимися маркерами электрической нестабильности миокарда и неблагоприятного прогноза [6, 9, 11]. Известно, что в патогенезе АГ участвуют различные механизмы повышения артериального давления (гиперчувствительность симпатической нервной системы, электролитные и гормональные сдвиги и др.), которые наряду с морфо-функциональными нарушениями играют важную роль в аритмогенезе [4, 13]. Определяющим условием для возникновения аритмий сердца признается наличие структурной патологии сердца (гипертрофия и дилатация желудочков, ишемия, миокардиофиброз и т.д.), которая превращается в нестабильный субстрат под действием различных функциональных факторов [6, 7]. Установлена важная роль нарушений вегетативного контроля деятельности сердца в запуске и поддержании жизнеугрожающих аритмий [10]. В последние годы в качестве предикторов опасных для жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти рассматривают увеличение длительности и дисперсии интервала QT, а также снижение вариабельности сердечного ритма — ВРС [2, 9].

Показано, что электрическая нестабильность сердца не всегда проявляется манифестирующими нарушениями сердечного ритма, однако и в этом случае она может стать непосредственной причиной внезапной аритмической смерти [3, 13]. Относитель-

но низкая выявляемость нарушений сердечного ритма у больных АГ требует изучения электрофизиологических нарушений, являющихся предикторами аритмий, и имеющих важное прогностическое значение. При этом функциональное состояние проводящей системы сердца и электрическая нестабильность предсердий изучены недостаточно.

Целью данной работы явилась комплексная оценка состояния проводящей системы сердца, процессов реполяризации в желудочках и вариабельности ритма сердца у больных АГ с учетом суточного профиля АД, геометрии левого желудочка и метаболических нарушений.

Материал и методы

Обследовали 86 больных (47 женщин и 39 мужчин) в возрасте от 42 до 57 лет (средний возраст — $52,4 \pm 2,5$ лет), страдающих эссенциальной АГ II степени (ВНОК, 2001) и не получавших в момент исследования антигипертензивной терапии. Из них у 21 (24,4%) больного диагностирован сахарный диабет II типа, у 36 (41,9%) — избыточная масса тела и/или ожирение и у 16 (18,6%) — дислипидемия. При этом из 73 (82,2%) больных с метаболическими нарушениями у 22 (30,1%) выявлялись два компонента, у 6 (8,2%) — три компонента, у 13 (17,8%) больных отсутствовали метаболические нарушения.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда и мозговой инсульт в анамнезе, хроническая сердечная недоста-

точность выше ПА стадии и II функционального класса (ОССН, 2003), блокада ножек пучка Гиса, клапанные пороки сердца, гипертрофия и/или дилатация правого желудочка, беременность. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

Электрофизиологическое исследование сердца проводили с помощью чреспищеводной электростимуляции левого предсердия [5] и вычисляли время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), «точку Венкебаха», эффективный рефрактерный период предсердий и атриовентрикулярного (АВ) соединения (ЭРП_п, ЭРП_{ав}). Для вычисления показателей желудочковой реполяризации и ВРС проводили мануальное измерение интервалов QT и RR в соответствии с рекомендованным стандартом [3]. Корректированный интервал QT (QT_с) рассчитывали по формуле H. Bazett. Дисперсию фактического и скорректированного интервалов QT (DQT, DQT_с) определяли как разницу между максимальным и минимальным значением интервала QT в 12 отведениях. Также анализировали длительность и вариабельность интервала RR, определяя его среднее значение и стандартное отклонение (SDNN).

Замедление и негомогенность желудочковой реполяризации, и снижение ВРС диагностировали на основании пороговых прогностических критериев, предложенных Ю.П. Никитиным и соавт. (2): QT_с ≥ 440 мс_{1/2}; DQT ≥ 60 мс; DQT_с ≥ 60 мс_{1/2}; SDNN ≤ 20 мс; ЧСС ≥ 85 уд/мин. По данным ЧПЭС, пороговыми электрофизиологическими критериями являлись: ВВФСУ ≥ 1500 мс; КВВФСУ ≥ 525 мс; «точка Венкебаха» ≤ 110 имп/мин; ЭРП_п ≤ 240 мс [5].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью прибора АВРМ-02 («Meditech», Венгрия) и по общепринятой методике. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени «нагрузки давлением»; средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД (Var.АД). По данным СМАД, выявлялись следующие типы суточного профиля АД: диппер у 38,4% больных; нон-диппер у 52,3% больных и найт-пикер у 9,3% больных.

Эхокардиографию проводили на аппарате Sonos-100CF («Hewlett Packard», США) в стандартных позициях. По формуле R. Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индексировали ее к площади поверхности тела (ИММЛЖ) [8]. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали, если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м² и у женщин

— 110 г/м². С учетом ИММЛЖ и индекса относительной толщины стенок (ОТС) определяли типы геометрии ЛЖ: у 21 больного (24,4%) выявлялась нормальная геометрия ЛЖ, у 38 (44,2%) — эксцентрическая ГЛЖ и у 27 (31,4%) — концентрическая ГЛЖ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ statistica для Windows. Достоверность различий средних значений вычисляли по критерию t Стьюдента. Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительная оценка электрофизиологических показателей выявила значительное ухудшение функций проводящей системы сердца при типах нон-диппер и найт-пикер (табл. 1). Так, величины ВВФСУ и КВВФСУ при патологических типах суточного профиля АД были достоверно выше, чем при типе диппер. Показатель ЭРП_п у больных с типами нон-диппер и найт-пикер по сравнению с типом диппер оказался достоверно ниже: в среднем на 11,1 и 13,5% соответственно ($p < 0,05$). Выявлено достоверное снижение «точки Венкебаха», особенно при типе найт-пикер (до $126,3 \pm 3,9$ имп/мин). Параметры реполяризации желудочков и ВРС при типах нон-диппер и найт-пикер оказались достоверно выше, а SDNN ниже, чем при типе диппер. Различия изучаемых показателей в группах нон-диппер и найт-пикер было недостоверным.

Независимо от суточного профиля АД, отмечена высокодостоверная корреляция среднесуточных величин САД и ДАД с показателями КВВФСУ, ЭРП_п и «точка Венкебаха». Менее выраженная, но достоверная корреляция электрофизиологических показателей выявлена со степенью ночного снижения САД и ДАД. Показатели Var.САД и Var.ДАД имели достоверную отрицательную корреляцию лишь с показателем ЭРП_п: — 0,57 и — 0,51 соответственно ($p < 0,05$).

Существенные различия электрофизиологических показателей отмечались в зависимости от геометрии ЛЖ (табл. 2). У больных с ГЛЖ величины ВВФСУ и КВВФСУ, по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ, оказались достоверно выше. При наличии ГЛЖ наблюдается достоверное снижение «точки Венкебаха»: при концентрическом типе в среднем на 14,8% ($p < 0,05$) и эксцентрическом типе — на 25,7% ($p < 0,01$), а также уменьшение ЭРП_п — на 11,4% ($p < 0,05$) и 16,7% ($p < 0,01$) соответственно. Независимо от типа ГЛЖ, длительность и дисперсия интервалов QT были выше, а величина SDNN ниже, чем при отсутствии ГЛЖ.

Кроме того, в группе больных с ГЛЖ отмечались достоверные корреляционные связи ИММЛЖ с показателями QT_с ($r = 0,74$; $p < 0,01$), DQT_с ($r = 0,81$;

Таблица 1

Сравнение электрофизиологических показателей сердца при различных типах суточного профиля АД у больных АГ ($M \pm m$)

Показатели	Типы суточного профиля АД			Достоверность, p	
	диппер, p1	нон-диппер, p2	найт - пикер, p3	p1-2	p1-3
R-R, мс	820,4 ± 25,6	839,1 ± 30,4	877,8 ± 32,1	> 0,05	> 0,05
ВВФСУ, мс	1175,1 ± 37,8	1316,0 ± 40,6	1380,3 ± 38,2	< 0,05	< 0,01
КВВФСУ, мс	330,8 ± 6,5	392,3 ± 6,7	423,4 ± 7,3	< 0,01	< 0,001
Точка Венкебаха, имп/мин	158,1 ± 5,1	133,4 ± 4,5	126,3 ± 3,9	< 0,05	< 0,01
ЭРПП, мс	288,4 ± 6,7	256,5 ± 7,3	249,6 ± 6,3	< 0,05	< 0,05
ЭРПАВ, мс	310,5 ± 7,9	321,7 ± 8,1	327,4 ± 9,5	> 0,05	> 0,05
QT, мс	361,2 ± 13,6	398,4 ± 13,8	407,9 ± 13,3	< 0,05	< 0,05
QTc, мс _{1/2}	369,3 ± 13,8	401,0 ± 14,1	415,7 ± 14,0	< 0,05	< 0,01
DQT, мс	42,1 ± 2,4	50,6 ± 3,0	54,2 ± 3,5	< 0,05	< 0,01
DQTc, мс _{1/2}	42,0 ± 3,2	53,9 ± 3,4	56,3 ± 2,8	< 0,01	< 0,01
SDNN, мс	35,6 ± 2,9	29,1 ± 2,5	24,6 ± 2,3	< 0,05	< 0,01

$p < 0,01$) и КВВФСУ ($r = 0,64$; $p < 0,05$). Обратная корреляция ИММЛЖ выявлена с показателями SDNN ($r = -0,78$; $p < 0,01$), ЭРПП ($r = -0,68$; $p < 0,01$) и «точка Венкебаха» ($r = -0,71$; $p < 0,05$).

Сравнение электрофизиологических показателей выявило закономерное ухудшение функций проводящей системы и электрической стабильности сердца у больных с метаболическими нарушениями по мере увеличения количества компонентов (табл. 3). Наиболее выраженные сдвиги электрофизиологических показателей выявлены при наличии сахарного диабета и ИМТ, как в отдельности, так и при двухкомпонентном метаболическом синдроме. Однако достоверные различия изучаемых показателей по сравнению с контрольной группой выявлены при двух- и трехкомпонентном метаболическом синдроме.

Показано, что выявляемость прогностически неблагоприятных электрофизиологических критериев, являющихся предикторами нарушений сердечного ритма, при наличии ГЛЖ в 3-5 раз выше, чем при ее отсутствии: КВВФСУ ≥ 525 мс в 29,2 и 9,5% случаев

соответственно; ЭРПП ≤ 240 мс в 53,9 и 19,0% случаев; «точка Венкебаха» ≤ 110 имп/мин в 30,8 и 14,3% случаев; QTc ≥ 440 мс_{1/2} - 53,9 и 14,3%; DQTc ≥ 60 мс_{1/2} - 47,7 и 9,5% и SDNN ≤ 20 мс - 35,4 и 19,0%. Менее выраженные различия отмечались в зависимости от типов суточного профиля АД и наличия или отсутствия метаболического синдрома. При сочетании двух и более факторов (ГЛЖ, метаболический синдром, патологические типы суточного профиля АД) закономерно увеличивается выявляемость неблагоприятных электрофизиологических критериев до 75%.

Обсуждение

В популяции больных с АГ нами выявлены достоверные различия электрофизиологических показателей сердца в зависимости от геометрии ЛЖ, типа суточного профиля АД и наличия метаболического синдрома. Более выраженное угнетение функции синусоватриального узла и АВ проведения при типах нон-диппер и найт-пикер, возможно, объясняется дисфункцией парасимпатического тонуса, проявляющейся

Таблица 2

Сравнение электрофизиологических показателей сердца в зависимости от геометрии левого желудочка ($M \pm m$)

Показатели	Нормальная геометрия ЛЖ, p1	Типы ГЛЖ		Достоверность, p		
		концентрический, p2	эксцентрический, p3	p1-2	p1-3	p2-3
R-R, мс	851,6 ± 26,9	832,1 ± 25,4	829,5 ± 25,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ВВФСУ, мс	1045,2 ± 30,4	1339,6 ± 33,5	1408,2 ± 35,3	< 0,01	< 0,001	> 0,05
КВВФСУ, мс	307,6 ± 6,0	432,7 ± 8,7	477,1 ± 9,0	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Точка Венкебаха, имп/мин	162,2 ± 5,1	138,2 ± 4,4	120,5 ± 3,6	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ЭРПП, мс	291,3 ± 6,9	258,0 ± 6,5	242,7 ± 5,8	< 0,05	< 0,01	> 0,05
ЭРПАВ, мс	310,7 ± 6,5	349,5 ± 8,1	352,0 ± 7,5	< 0,05	< 0,01	> 0,05
QT, мс	342,5 ± 13,4	389,3 ± 13,2	396,7 ± 13,7	< 0,05	< 0,01	> 0,05
QTc, мс _{1/2}	380,4 ± 13,6	420,7 ± 14,0	438,7 ± 14,3	< 0,05	< 0,01	> 0,05
DQT, мс	36,1 ± 2,6	46,8 ± 3,1	54,3 ± 2,9	< 0,01	< 0,001	< 0,05
DQTc, мс _{1/2}	38,0 ± 3,5	48,3 ± 3,7	56,2 ± 4,2	< 0,01	< 0,001	< 0,05
SDNN, мс	40,3 ± 2,9	26,1 ± 2,3	23,2 ± 2,6	< 0,01	< 0,001	> 0,05

Таблица 3

Сравнение электрофизиологических показателей сердца у больных АГ с метаболическими нарушениями и без них ($M \pm m$)

Показатели	Без метаболических нарушений	СД, n = 6	ИМТ, n = 22	ДЛ, n = 3	СД+ИМТ, n = 5	СД+ДЛ, n = 4	ИМТ+ДЛ, n = 3	СД+ИМТ+ДЛ, n = 6
R-R, мс	830,6 ± 26,1	841,3 ± 30,4	856,1 ± 33,2	844,7 ± 40,4	875,6 ± 38,0	860,3 ± 35,9	853,2 ± 30,5	861,1 ± 37,6
ВВФСУ, мс	1102,7 ± 35,6	1196,7 ± 41,2	1189,5 ± 39,6	1142,9 ± 35,7	1291,0 ± 40,4**	1195,3 ± 33,2*	1269,1 ± 35,6*	1327,5 ± 38,4**
КВВФСУ, мс	315,4 ± 7,3	335,3 ± 8,7	341,0 ± 9,8	317,8 ± 9,1	376,4 ± 8,9**	361,2 ± 7,5*	354,3 ± 8,4*	397,1 ± 9,1***
Точка Венкебаха, имп/мин	148,0 ± 5,9	143,2 ± 6,3	141,5 ± 7,2	147,2 ± 7,5	133,2 ± 6,0*	139,5 ± 6,5	137,8 ± 6,1	127,4 ± 5,7**
ЭРП _П , мс	297,9 ± 7,4	286,4 ± 8,9	288,5 ± 9,1	293,6 ± 9,5	278,5 ± 7,1*	280,1 ± 6,8*	282,0 ± 7,2*	246,5 ± 6,1**
ЭРП _{АВ} , мс	314,8 ± 9,5	310,7 ± 10,2	311,0 ± 9,7	315,4 ± 11,3	339,8 ± 10,5	322,5 ± 11,0	325,1 ± 10,3	343,7 ± 10,5*
QT, мс	362,0 ± 14,1	370,4 ± 13,4	382,1 ± 12,9	366,9 ± 13,6	403,9 ± 14,7*	398,3 ± 14,0*	395,6 ± 13,1*	415,2 ± 13,5**
QT _C , мс _{1/2}	366,7 ± 14,4	375,8 ± 13,1	388,0 ± 15,1	370,1 ± 14,2	406,3 ± 13,6*	404,5 ± 13,8*	395,3 ± 14,0*	417,1 ± 14,2**
DQT, мс	45,8 ± 3,2	50,1 ± 3,3	52,1 ± 3,5	47,8 ± 3,6	53,2 ± 3,4**	51,0 ± 2,8*	53,8 ± 2,6*	57,6 ± 3,0***
DQT _C , мс _{1/2}	46,3 ± 3,0	50,9 ± 3,5	51,7 ± 2,9	48,6 ± 3,3	55,0 ± 3,2**	52,4 ± 3,0*	54,7 ± 2,2*	58,8 ± 4,4***
SDNN, мс	36,9 ± 2,7	33,6 ± 2,4	30,8 ± 2,5	35,5 ± 3,0	28,8 ± 2,5*	29,7 ± 1,9*	30,1 ± 2,4*	21,0 ± 2,9**

Примечание: СД – сахарный диабет; ИМТ – избыточная масса тела; ДЛ – дислипидемия. Достоверность различий (p) показателей по сравнению с группой больных без метаболических нарушений: * - p<0,05; ** - p<0,01 и *** - p<0,001.

извращением нормальной циркадной динамики АД и увеличением выброса катехоламинов в ночное время [4]. Выявленная достоверная отрицательная корреляция ЭРПП и показателей вариабельности АД позволяет судить о существенной роли гиперактивности симпатической нервной системы в повышении «аритмогенной готовности» предсердий, что подтверждается снижением ВРС (SDNN). Этому способствует ремоделирование левого предсердия и развитие дегенеративных изменений, являющихся морфологическими субстратами электрической нестабильности предсердий [6, 11].

Ю.П.Никитин и соавт., исследуя предикторную роль пороговых электрофизиологических показателей неблагоприятного прогноза у больных АГ, выявили, что замедление и негомогенность реполяризации желудочков, а также снижение ВРС повышают риск кардиоваскулярной смерти независимо от наличия ГЛЖ и других факторов [2]. В то же время, проспективные исследования, проведенные Н.Tomiya et al. [14] у больных с мягкой и умеренной АГ показали, что регресс ГЛЖ способствует обратной динамике дисперсии интервала QT. Также выявлена зависимость дисперсии интервала QT и ВРС у больных ГЛЖ и без нее [12]. Эти данные согласуются с нашими результатами о зависимости выявляемости прогностически неблагоприятных электрофизиологических критериев сердца от геометрии ЛЖ.

В литературе исследовалось влияние лишь отдельных метаболических факторов — дислипидемии, избыточной массы тела и сахарного диабета на параметры реполяризации желудочков, которое не выявило корреляции с показателями QT_C и DQT_C [9]. Однако нами показано, что по мере увеличения числа мета-

болических компонентов, закономерно ухудшаются электрофизиологические показатели и повышается выявляемость их пороговых критериев. Достоверные различия электрофизиологических показателей по сравнению с больными, не имеющими метаболических нарушений, выявлены при наличии двух- и трех-компонентного метаболического синдрома.

Важно отметить, что в общей популяции больных АГ пороговые критерии ВВФСУ и КВВФСУ (более 1500 и 525 мс соответственно), являющиеся электрофизиологическими маркерами синдрома слабости синусового узла, выявлялись в 29,1 и 23,3% случаев соответственно, что свидетельствует о наличии латентного течения данного синдрома. П.Х.Джанашия и соавт. также выявляли у больных АГ патологические показатели КВВФСУ при отсутствии ЭКГ и/или клинических проявлений дисфункции синусового узла (ДСУ), которую называли как «электрофизиологический» вариант ДСУ [1]. Величина «точки Венкебаха» ниже порогового значения (?110 имп/мин) регистрировалась в 27,9% случаев, что позволяет говорить о скрытой «несостоятельности» АВ проведения. Наконец, высокая «аритмогенная готовность» предсердий, которая характеризуется уменьшением ЭРПП ниже 240 мс, имела место у 38,4% больных.

Таким образом, у больных АГ, помимо морфофункционального ремоделирования, происходит угнетение функции синоатриального узла и атриовентрикулярного проведения, повышение электрической нестабильности предсердий и желудочков, свидетельствующие об электрическом ремоделировании сердца. Выявляемые во время электрофизиологического исследования сердца прогностически неблагоприятные критерии могут быть использованы при

стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Критерием адекватности антигипертензивной терапии может служить и оптимизация электрической стабильности сердца.

Выводы

1. При типах суточного профиля АД нон-диппер и найт-пикер, по сравнению с типом диппер, отмечаются угнетение функции синоатриального узла и атриовентрикулярного проведения, повышенная электрическая нестабильность предсердий и желудочков. Выявлены достоверные корреляции показателей КВВФСУ, ЭРПП и «точки Венкебаха» со среднесуточными величинами САД и ДАД, степенью ночного снижения и вариабельностью САД и ДАД.

2. Наиболее выраженное ухудшение показателей проводящей системы сердца и параметров реполяризации желудочков наблюдается у больных эксцентрической ГЛЖ. При этом, по сравнению с концентри-

ческой ГЛЖ, достоверными оказались различия показателей КВВФСУ и «точки Венкебаха», а также дисперсии фактического и скорректированного интервалов QT. Величина ИММЛЖ достоверно коррелировала с показателями QT_c, DQT_c, SDNN, КВВФСУ и ЭРПП.

3. При наличии двух- и трехкомпонентного метаболического синдрома выявлены достоверные различия электрофизиологических показателей по сравнению с контрольной группой без метаболических нарушений. При однокомпонентном метаболическом синдроме наиболее выраженное влияние на электрофизиологические показатели сердца оказывают сахарный диабет и избыточная масса тела.

4. Сочетание ГЛЖ, метаболического синдрома и нарушений циркадного ритма АД в 3-5 раз увеличивает выявляемость прогностически неблагоприятных электрофизиологических показателей, ассоциированных с манифестными и/или латентными нарушениями сердечного ритма.

Литература

1. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Гайдукова Н.И. и др. Взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2005; 1: 28-32.
2. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Шабалина В.Н. и др. Прогностическое значение замедленной и негетерогенной реполяризации желудочков и сниженной вариабельности сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование) // Артериальная гипертензия. 2003; 6: 205-209.
3. Пархоменко А.Н., Шумаков А.В., Иркин О.И. Интервал QT ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза // Кардиология. 2001; 4: 83-86.
4. Провоторов В.М., Лышова О.В., Чернов Ю.Н. Особенности суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью // Вестник аритмологии. 2000; 20: 49-52.
5. Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. М., 2001.
6. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии и их прогностическое значение // Терапевтический архив. 2001; 9: 50-56.
7. Ben-Haim S.A., Yahalom M., Hayam G. et al. Increased variability of repolarization intervals in patients with spontaneous ventricular tachycardia // Ibid. 16: 135.
8. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man // Circulation. 1977; 55: 613-618.
9. Elming H., Holm E., Torp-Pedersen C. et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. // Eur. Heart J. 1998; 19: 1391-1400.
10. Kaftan A.H., Kaftan O. Q-T intervals and heart rate variability in hypertensive patients // Jpn. Heart J. 2000; 41: 73-82.
11. Oikarinen I., Neiminen M.S., Vitasalo M. Relation of Q-T interval and Q-T dispersion to echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometric pattern in hypertensive patients. The LIFE study. The Losartan intervention. For Endpoint Reduction // Hypertens. 2001; 19: 883-91.
12. Perkiomaki J.S., Ikaheimo M.J., Pikkujamsa S.M. et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy // Hypertension. 1996; 28: 16-21.
13. Saadeh A.M., Jones J.V. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up // J. Hum. Hypertens. 2002; 15: 677-80.
14. Tomiyama H., Doba M., Fu Y. et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression // Am. J. Hypertens. 1998; 11: 286-92.

Abstract

The study included 86 patients aged 42-57 years, with Stage II essential arterial hypertension (AH) and no antihypertensive therapy during the study. All participants underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, diagnostic transesophageal left atrium electrostimulation, and echocardiography. QT interval length and dispersion, as well as RR interval variability (SDNN) were analyzed. In AH patients, left ventricular hypertrophy (LVH), metabolic syndrome and pathologic types of circadian BP profile were associated with sino-atrial node function suppression, and increased atrial and ventricular electric instability. Adverse electrophysiologic prognostic parameters, cardiac rhythm disturbance predictors, were diagnosed in high-risk group by 3-5 times more often than in patients without LVH or MS and with normal circadian BP profile. Therefore, cardiac electric remodeling, associated with LVH, MS, and circadian BP rhythm disturbances, increased electric instability and arrhythmia risk.

Key words: Essential hypertension, heart conductive system, myocardial electric instability, complex assessment.

Поступила 07/11-2005

ВОЗМОЖНОСТИ НИЗКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Медведев И.Н.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск

Резюме

Целью данного исследования было изучение влияния гипокалорийной диеты на агрегацию тромбоцитов и механизмы ее реализации у больных артериальной гипертонией (АГ), андронным ожирением (АО) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Обследовано 25 больных АГ с АО и НТГ среднего возраста. Определяли антропометрические параметры, липидные показатели плазмы, интенсивность перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах. Проведена оценка тромбоцитарного гемостаза. Коррекция состояния больных осуществлялась гипокалорийной диетой в течение 24 нед.

Применение гипокалорийной диеты у больных АГ с АО и НТГ уменьшает сдвиги в липидном спектре крови, подавляет синдром пероксидации и улучшает функционирование внутритромбоцитарных механизмов развития их агрегации. Гипокалорийная диета снижает адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов in vitro, особенно к исходу 24 нед. лечения, однако достичь контрольных значений не удается.

Для адекватной коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с АО и НТГ изолированное назначение гипокалорийной диеты недостаточно. Необходим поиск других терапевтических подходов к лечению больных АГ с АО и НТГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, тромбоциты, гипокалорийная диета.

В последнее время одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах является артериальная гипертония (АГ), нередко сочетающаяся с метаболическим синдромом (МС), характеризующимся наличием тканевой инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемии и гиперлипидемии, а также абдоминального ожирения (АО) [1].

Несмотря на большое количество работ, посвященных АГ, исследования в этой области не теряют актуальности.

Известно, что у лиц, страдающих АГ, частота тромбозов сосудов превышает таковую в общей популяции [4, 12]. При этом мало исследованы различные аспекты тромбоцитарных нарушений, лежащих в основе развития тромбозов у больных АГ с МС. Не выяснено также, какие из патогенетически обусловленных средств при их длительном назначении могут позитивно влиять на тромбоцитарный гемостаз, снижая риск тромбозов. Признано, что одним из основных лечебных подходов при МС является низкокалорийная диета, т.к. ведущим фактором развития обменных нарушений при МС считается АО. В связи с этим, целесообразно назначение таким больным гипокалорийной диеты. Высказано предположение, что гипокалорийная диета у больных АГ с МС способна оптимизировать состояние тромбоцитарного гемостаза, микроциркуляции и перфузии внутренних органов.

Цель работы: исследовать влияние гипокалорийной диеты на агрегацию тромбоцитов и механизмы ее реализации у больных АГ с МС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 25 больных АГ 1-3 степени, риск 2-3, в т.ч. 4 мужчин и 21 женщина среднего возраста (критерии ВОЗ/МОАГ (1999)). У больных отмечался кластер МС, состоящий из НТГ, гиперлипидемии II б типа с легкой гиперхолестеринемией, АО (индекс массы тела более 30 кг/м²). Группу контроля составил 21 здоровый человек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом наборами фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лахема», ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по W. Friedwald et. al. [17], ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертензии [15, 18, 19]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах количественно оценивали уровни общего холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором «Витал Диагностикум» и общих фосфолипидов по содержанию в них фосфора с после-

дующим расчетом отношения ОХС/ОФЛ в тромбоцитах [9]. Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы определяли по содержанию тиобарбитуровая кислота (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО "Агат-Мед", ацилгидроперекисей (АГП) [6] и антиокислительному потенциалу жидкой части крови [5], а внутритромбоцитарное ПОЛ – по концентрации базального и стимулированного тромбином уровня малонового диальдегида (МДА) [20] в модификации [10] и уровню в них ацилгидроперекисей. В кровяных пластинках определялась активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) с вычислением антиоксидантной активности тромбоцитов [13]. Продукты лабильзации тромбоцитарных фосфолипидов – активаторов свертывания (Φ_3 – тромбоцитов) – оценивали по методу Е.Д.Еремина с вычислением индекса тромбоцитарной активности (ИТА) [2, 3]. Активность и время образования эндогенного тромбопластина выявляли по методу Biggs R., Douglas A.S., Macfarlane R.G.(1953).

Для косвенной оценки обмена арахидоновой кислоты в тромбоцитах, а также активности в них циклооксигеназы (ЦО), тромбоксансинтетазы (ТС) – ферментов, непосредственно осуществляющих образование тромбоксана в кровяных пластинках, использованы три пробы переноса по методу Ермолаевой Т.А. и соавт. (1992) с регистрацией агрегации тромбоцитов на ФЕКе [8].

Производился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) ретенционным методом [14]. Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом [14] с использованием в качестве индукторов: аденозиндифосфата (АДФ $0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомидина (0,8 мг/мл) (НПО "Ренам"), адреналина (5×10^{-6} М., завод Геден Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М) [7], а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Всем пациентам назначалась гипокалорийная диета (1400-1800 ккал/сут с ограничением приема жиров животного происхождения (до 10% от общего количества жира), легко усвояемых углеводов с увеличением в рационе растительных масел, белков и продуктов с высоким содержанием клетчатки. Дизайн исследования включал исходную оценку исследуемых показателей, обследование через 4, 12 и 24 нед. лечения, а также спустя 4 нед. после его отмены. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа.

Результаты исследования

На фоне применения гипокалорийной диеты отмечалась положительная динамика антропометрических показателей. Через 4 нед. снижалась масса тела, ИМТ и ОТ, ($104,2 \pm 5,20$ кг, $36,2 \pm 3,00$ кг/м² и $113,1 \pm 6,25$ см, соответственно), однако максимальное их уменьшение отмечено лишь через 24 нед. Достижение контрольных значений по этим показателям не удалось. Масса тела больных АГ с МС через 6 мес. лечения гипокалорийной диетой составила $96,0 \pm 3,84$ кг, ИМТ – $33,7 \pm 2,86$ м², ОТ – $107,1 \pm 4,70$ см. Отмена гипокалорийной диеты сопровождалась восстановлением антропометрических показателей до исходного уровня.

У больных была выявлена гиперлипидемия (ОЛ – $8,5 \pm 0,03$ г/л) II б типа. Так, ОХС составил $6,10 \pm 0,01$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $4,43 \pm 0,01$ ммоль/л, ХС ЛПОНП – $1,12 \pm 0,001$ ммоль/л, ТГ – $2,47 \pm 0,007$ ммоль/л. Содержание ХС ЛПВП было снижено ($1,10 \pm 0,003$ ммоль/л). Гиперлипидемия купировалась на 12-й нед. применения гипокалорийной диеты (ОЛ – $7,7 \pm 0,02$ г/л) со стабилизацией ее показателей к 24 нед. Содержание ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ прогрессивно снижалось, а ХС ЛПВП повышался, и к шестому месяцу лечения их показатели достоверно улучшились, однако не достигли контрольных значений.

Положительные изменения липидного состава мембран тромбоцитов больных, находившихся на гипокалорийной диете, зарегистрированы уже через 4 нед. Содержание ХС в мембранах кровяных пластинок снизилось в среднем на $0,04$ мкмоль/ 10^9 тр, ОФЛ повысилось ($p < 0,01$), а также снизился градиент ХС/ОФЛ мембран тромбоцитов до $3,30 \pm 0,006$.

К исходу 6-го мес курса лечения диетой у больных отмечено дополнительное снижение ХС тромбоцитов, увеличение содержания в них ОФЛ ($0,38 \pm 0,0001$ мкмоль/ 10^9 тр.) ($p < 0,01$). Градиент ХС/ОФЛ кровяных пластинок на фоне лечения снизился на 36,1% по сравнению с исходным показателем, однако он не достиг его значения в группе сравнения ($1,46 \pm 0,007$).

У больных было повышено ПОЛ. Так, концентрация ТБК-активных продуктов в плазме составила $5,25 \pm 0,01$ мкмоль/л, АГП – $3,10 \pm 0,01$ Д233/1мл (в контроле – $3,50 \pm 0,03$ мкмоль/л и $1,44 \pm 0,006$ Д233/1мл, соответственно). Антиокислительная активность плазмы (АОА) была снижена до $22,0 \pm 0,08\%$ (в контроле – $32,5 \pm 0,13\%$). Уровни МДА и АГП в тромбоцитах также оказались повышенными ($1,38 \pm 0,004$ нмоль/ 10^9 тр и $3,36 \pm 0,01$ Д233/1мл) в контроле ($0,66 \pm 0,003$ нмоль/ 10^9 тр и $2,13 \pm 0,01$ Д233/1мл), что свидетельствует об активации в них свободно-радикального окисления (СРО) в связи с ослаблением внутритромбоцитарной антиокислительной активности. Уровень стимулированно-

Таблица 1

Показатели переносных проб у больных на фоне гипокалорийной диеты

Параметры	Гипокалорийная диета, n = 25, M±m					Контроль, n = 21, M±m
	Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед. после отмены	
Восстановление АТ в коллаген-аспириновой пробе, %	91,2±0,13	88,3±0,12 p ₁ <0,01	81,2±0,11 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	72,3±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	87,8±0,12 *	67,9±0,13 p<0,01
Восстановление АТ в коллаген-имидазольной пробе, %	83,1±0,17	78,8±0,03 p ₁ <0,01	71,7±0,03 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	62,4±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	80,4±0,17 *	57,4±0,17 p<0,01
Простая проба переноса, %	61,0±0,15	58,6±0,14 p ₁ <0,01	50,5±0,14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	41,5±0,14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	58,1±0,15 *	35,7±0,13 p<0,01

Примечания: p – достоверность различий исходных значений с контролем; p₂ – достоверность изменений в динамике лечения; p₁ – достоверность различий значений с исходом; * – достоверность не получена.

го тромбином образования МДА тромбоцитов ($8,75 \pm 0,04$ нмоль/10⁹ тр) и его выделения ($7,38 \pm 0,03$ нмоль/10⁹ тр) были повышенными.

К концу 6-го месяца лечения антиоксидантный потенциал плазмы крови несколько возрос, достигнув $28,5 \pm 0,07\%$ (в контроле – $32,5 \pm 0,13\%$). Снизилось содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме до $1,70 \pm 0,007$ Д₂₃₃/мл (в контроле – $1,44 \pm 0,006$ Д₂₃₃/мл) и вторичных – ТБК-активных соединений до $4,50 \pm 0,01$ мкмоль/л (в группе сравнения – $3,50 \pm 0,03$ мкмоль/л).

Применение диеты с ограниченным калоражем у больных корригировало также активированное внутритромбоцитарное ПОЛ и сниженную антиоксидантную защиту кровяных пластинок.

Антиоксидантное состояние тромбоцитов спустя 24 нед. гипокалорийной диеты, усилилось ($9,8 \times 10^6 \pm 173,2$ МЕ₂/нмоль×10⁹ тр). Активность каталазы и СОД существенно возросли (p<0,01), составив к 6 мес. лечения – $7940,0 \pm 13,99$ МЕ/10⁹ тр и $1240,0 \pm 2,46$ МЕ/10⁹ тр, соответственно, однако не достигли контрольных значений.

Длительное соблюдение диетического режима больными привело к улучшению ПОЛ в тромбоцитах. Так, содержание АГП в тромбоцитах пациентов к концу 6-го месяца составило – $2,80 \pm 0,02$ нмоль/10⁹ тр (в контроле – $2,13 \pm 0,01$ нмоль/10⁹ тр). Базальный уровень МДА, концентрация стимулированного тромбином уровня МДА и его выделения превышали значения группы сравнения лишь на 24,0%, 24,6% и 20,6%, соответственно (p<0,01).

Количество тромбоцитов в крови больных до и после лечения находилось в пределах нормы.

Повышенный ИТА – показатель, косвенно выявляющий в тромбоцитах продукты лабильности фосфолипидов – активаторов плазменного гемостаза, на фоне лечения постепенно снижался (p<0,01) и к 24 нед. лечения вошел в нормативные границы ($27,0 \pm 0,1\%$), достоверно не отличаясь от контроля ($24,0 \pm 0,13\%$).

На фоне лечения больных достигнута оптимизация тромбопластинообразования. Отмечено уменьшение активности тромбопластина (к 24 нед. – $11,0 \pm 0,03$ с, в контроле – $13,0 \pm 0,05$ с) параллельно с сокращением времени его генерации (к 24 нед. $2,7 \pm 0,01$ мин, в контроле – $2,5 \pm 0,007$ мин).

Коррекция обменных процессов у больных с помощью низкокалорийной диеты способствовала улучшению оптимизации арахидонового обмена в тромбоцитах, косвенно оценивающегося с помощью переносных проб (табл. 1).

В исходе найдено усиление АААТ – $55,0 \pm 0,30\%$ (контроль – $36,0 \pm 0,30\%$) и ускорение АТ, особенно под влиянием коллагена – $20,0 \pm 0,18$ с. Несколько медленнее АТ развивалась у больных под влиянием АДФ и ристомидина. АТ с H₂O₂ в группе больных составила $30,0 \pm 0,19$ с. Тромбиновая и адреналиновая АТ также развивались быстрее, чем в контроле и были равны $37,0 \pm 0,17$ с. и $69,0 \pm 0,15$ с., соответственно (p<0,01). Время развития АТ под влиянием сочетания индукторов также было ускоренным, моделируя реальные условия кровотока (табл. 2).

На фоне гипокалорийной диеты уменьшалась АА-АТ ($36,0 \pm 0,14\%$) и увеличивалось время АТ под влиянием индукторов.

На 24 нед. лечения самым активным индуктором АТ оказался коллаген ($27,0 \pm 0,15$ с). Несколько менее активны были АДФ ($35,0 \pm 0,16$ с), ристомидин ($31,0 \pm 0,13$ с) и H₂O₂ ($39,0 \pm 0,16$ с). Позднее развивалась АТ под влиянием тромбина и адреналина ($44,0 \pm 0,16$ с и $78,0 \pm 0,15$ с, соответственно). Через 6 мес. лечения больных АТ на фоне сочетания ее индукторов наступала позже (АДФ+адреналин – $26,0 \pm 0,15$ с, АДФ+коллаген – $24,0 \pm 0,09$ с, адреналин+коллаген – $20,0 \pm 0,11$ с), (p<0,01).

Отмена гипокалорийной диеты через 4 нед. нивелировала у больных достигнутые положительные изменения тромбоцитарного гемостаза.

С помощью системного многофакторного анализа определено состояние общего агрегационного потен-

Таблица 2

Динамика агрегационной активности тромбоцитов больных на фоне гипокалорийной диеты

Параметры		Гипокалорийная диета, (n=25), M±m				Контроль, (n=21), M±m
		Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	
АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ	АДФ, с	25,0±0,18	27,0±0,18 p ₁ <0,01	30,0±0,17 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	35,0±0,16 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	26,0±0,16 *
	Коллаген, с	20,0±0,18	21,0±0,18 p ₁ <0,01	24,0±0,17 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	27,0±0,15 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	21,0±0,16 *
	Тромбин, с	37,0±0,17	39,0±0,17 p ₁ <0,01	41,0±0,172 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	44,0±0,16 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	38,0±0,19 *
	Ристомин, с	23,0±0,16	24,0±0,16 p ₁ <0,01	27,0±0,16 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	31,0±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	24,0±0,16 *
	H ₂ O ₂ , с	30,0±0,19	32,0±0,18 p ₁ <0,01	35,0±0,17 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	39,0±0,16 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	31,0±0,20 *
	Адреналин, с	69,0±0,15	71,0±0,15 p ₁ <0,01	74,0±0,14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	78,0±0,15 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	71,0±0,15 *
	АДФ+адреналин, с	20,0±0,18	21,0±0,16 p ₁ <0,01	23,0±0,14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	26,0±0,15 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	21,0±0,17 *
	АДФ+коллаген, с	15,0±0,14	17,0±0,14 p ₁ <0,01	20,0±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	24,0±0,09 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	16,0±0,15 *
	Адреналин+коллаген, с	11,0±0,11	13,0±0,10 p ₁ <0,01	16,0±0,10 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	20,0±0,11 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	12,0±0,10 *

Примечание: p – достоверность различий исходных значений с контролем; p₂ – достоверность изменений в динамике лечения; p₁ – достоверность различий значений с исходом; * – достоверность не получена.

циала(ОАП) у больных, находившихся в течение 6 мес. на гипокалорийной диете.

Наиболее весомыми в общем агрегационном процессе пациентов на фоне лечения являлись снижение агрегационной активности тромбоцитов (P_i от 1500,0 до 1326,2) и ослабление активности ЦО и ТС (P_i=850,0). Относительно высокие коэффициенты влияния в ОАП принадлежали снизившемуся ХС в тромбоцитах (P_i=769,2), возросшему в них ОФЛ (P_i=322,6) и содержанию в кровяных пластинках АГП (P_i=312,5).

Взвешенная средняя общего агрегационного процесса, характеризующая одним числом состояние тромбоцитарного гемостаза, у больных в исходе составила X_{Вi} ОАП = 0,396, на фоне 24 нед. применения низкокалорийной диеты - X_{Вi} = 0,247. Небольшое понижение ОАП и сохранение его значительной проагрегантной направленности свидетельствовало о недостаточности гипокалорийной диеты для коррекции активированного тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с МС.

Обсуждение

Гипокалорийная диета улучшала у больных АГ с МС обмен веществ и уменьшала содержание жира в абдоминальной области, снижая массу тела, ИМТ, ОТ/ОБ. Применение гипокалорийной диеты в течение 6 мес., хотя и оптимизировало метаболизм у пациентов, однако не позволило достичь показателей обмена у здоровых лиц. По-видимому, этим объясняется быстрое восстановление на исходном уровне антропометрических

показателей больных после отмены диетического режима.

Улучшение липидного обмена у больных на фоне гипокалорийной диеты обусловлено снижением степени АО, уменьшением содержания ХС и ТГ в жировых депо, способствующих снижению инсулинорезистентности тканей, а также поступления липидов и легко усвояемых углеводов в желудочно-кишечный тракт [4].

К 6 мес. лечения было достигнуто снижение общих липидов плазмы, гиперхолестеринемии, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также повышение ХС ЛПВП с уменьшением коэффициента атерогенности плазмы. Ослабление атерогенной направленности липидного спектра крови в сочетании с подавлением пероксидации липидов в плазме и усилением ее антиоксидантного потенциала, обеспечивало у больных к 24 нед. лечения снижение альтерации структур сосудистой стенки и перекисной модификации липопротеидов в кровотоке и, таким образом, нивелировало их стимулирующее влияние на тромбоциты.

В литературе широко освещаются хорошо аргументированные взгляды на тесную взаимосвязь атеросклеротического процесса и активации функций тромбоцитов у кардиальных больных [1]. Эти факторы интимно связаны и взаимообусловлены, так как поражение стенок сосудов, обнажение колагеновых волокон, снижение выработки в различных сосудистых регионах простациклина и NO вызывают активацию кровяных пластинок. В результате тромбоциты образуют агрегаты в vasa vasorum и просвете крупных артерий, которые повреждают эндотелиоциты и облегчают проникнове-

Таблица 2

Показатели переносных проб у больных на фоне гипокалорийной диеты

Параметры	Гипокалорийная диета, (n = 25), M±m					Контроль, (n = 21,) M±m
	Исходные значения	4 нед.	12 нед.	24 нед.	4 нед. после отмены	
Восстановление АТ в КАП, %	91,2±0,13	88,3±0,12 p ₁ <0,01	81,2±0,11 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	72,3±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	87,8±0,12 *	67,9±0,13 p<0,01
Восстановление АТ в КИП, %	83,1±0,17	78,8±0,03 p ₁ <0,01	71,7±0,03 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	62,4±0,04 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	80,4±0,17 *	57,4±0,17 p<0,01
Простая проба переноса, %	61,0±0,15	58,6±0,14 p ₁ <0,01	50,5±0,14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	41,5±0,14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	58,1±0,15 *	35,7±0,13 p<0,01

ние липидов в стенки сосудов, дестабилизируют атеросклеротические бляшки. Кроме того, усиливается реакция высвобождения из тромбоцитов биологически активных веществ, обладающих митогенным, вазоконстрикторным, окислительным и атерогенным действием [12]. Разорвать этот “порочный круг” у больных АГ с МС можно путем оптимизации обмена веществ.

Вместе с тем, ни по одному исследуемому параметру липидного обмена и ПОЛ не было достигнуто контрольных значений, что не позволяет считать изолированное применение гипокалорийной диеты у больных АГ с МС достаточным для существенного снижения риска атеросклеротического поражения сосудов, являющегося одним из триггерных факторов активации кровяных пластинок.

Гипокалорийная диета способствовала улучшению жирового состава кровяных пластинок больных. Достигнуто уменьшение содержания ХС и увеличение ФЛ в мембранах тромбоцитов, улучшение их реологических свойств и активизация в них антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы. Гипокалорийная диета повышала к 24 нед. лечения больных общее антиоксидантное состояние кровяных пластинок. Депрессия перекисидации липидов кровяных пластинок способствовала ослаблению тромбоксанообразования, зарегистрированного в простой пробе переноса. Уменьшение синтеза ТХА₂ в тромбоцитах больных, соблюдавших гипокалорийную диету, способствовало снижению у них агрегационной функции кровяных пластинок за счет одновременного уменьшения активности обоих компонентов биферментной системы синтеза тромбоксана — циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы.

Применение гипокалорийной диеты способствовало улучшению показателей тромбоцитарного гемостаза к исходу 24 нед. лечения. Количество тромбоцитов у больных на фоне гипокалорийной диеты находилось в пределах нормы. Ослабление АААТ говорило об уменьшении ломкости микрососудов, биодоступности коллагена сосудистой стенки и адгезивной активности тромбоцитов. Торможение АТ с коллагеном у пациентов, находившихся на гипокалорийной диете, свидетельствовало об уменьшении количества и снижении экспрессии коллагеновых рецепторов — GPIa-IIa и GPVI на мембранах кровяных пластинок.

Другой механизм снижения адгезивной активности тромбоцитов у этих больных состоит в уменьшении синтеза фактора Виллебранда в их организме и рецепторов (GPIb) к нему на поверхности тромбоцитов, которые участвуют в процессе их адгезии в сосудах малого калибра с высоким напряжением сдвига. Одновременно на мембранах тромбоцитов отмечались аналогичные изменения рецепторов к АДФ, адреналину и тромбину. Возможно, что в основе этих изменений лежат липидные перестройки, связанные с положительной динамикой градиента холестерина/фосфолипиды в мембранах кровяных пластинок и подавлением в них синдрома перекисидации липидов. Вероятно, пусковым механизмом улучшения тромбоцитарных функций является активация расходования жировых депо, связанная с понижением поступления липидов и легкоусвояемых углеводов в организм больных, находящихся на гипокалорийной диете. Это разгружает от ХС мембраны кровяных пластинок, оптимизирует их ферментные системы, понижает образование проагрегантов, в частности, тромбоксана.

У больных на фоне низкокалорийного диетического режима отмечалось торможение АТ в тесте с одновременным применением двух индукторов, что указывало на достоверное улучшение функций тромбоцитов *in vivo*. Это объясняется снижением плотности различных типов рецепторов на поверхности тромбоцитов, в т.ч. экспрессии фибриногеновых рецепторов (GvIIb-IIIa) и уменьшением активности внутритромбоцитарных путей реализации АТ через фосфолипазы С и А₂.

Таким образом, у больных АГ с МС, находившихся на гипокалорийной диете, наблюдалась оптимизация функций кровяных пластинок в крупных и мелких сосудах, с низким и высоким напряжением сдвига, а также снижение активности и замедление тромбопластинообразования. По-видимому, позитивное влияние гипокалорийной диеты на тромбоцитарный гемостаз больных АГ с МС стало возможным в результате улучшения обменных процессов, снижения степени АО, ослабления инсулинорезистентности, оптимизации утилизации глюкозы тканями, положительной динамики липидного обмена и ПОЛ в плазме и кровяных пластинках.

Системный многофакторный анализ показал, что возможности гипокалорийной диеты в плане коррекции агрегационного потенциала у больных АГ с МС ограничены. Положительная динамика изначально нарушенных у них тромбоцитарных функций не сопровождалась нормализацией агрегации, сохраняя риск развития тромбозов. Невозможность достижения контрольных значений исследованных параметров и инволюция позитивных результатов лечения после его отмены, свидетельствует о недостаточной эффективности гипокалорийной диеты у данной категории больных в течение 24-недельного срока наблюдения.

Заключение

Применение гипокалорийной диеты у больных АГ с МС уменьшает сдвиги в липидном спектре крови, подавляет синдром пероксидации и улучшает функционирование тромбоцитарного гемостаза. Гипокалорийная диета снижает адгезивную и агрегационную функции тромбоцитов и улучшает состояние механизмов их реализации, особенно к исходу 24 нед. лечения, однако достичь контрольных значений не удастся. Для адекватной коррекции обменных процессов и тромбоцитарного гемостаза у больных АГ с МС необходим поиск других терапевтических подходов.

Литература

- Алмазов В.А., Блажосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.-изд.СПб.ГМУ.-1999.-203 с.
- Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг В. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза/ Под ред. проф. Е. Д. Гольдберг.- Томск,1980.-313 с.
- Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., Давыдов А. В. и др. Обоснование и клиническая оценка некоторых новых методических приемов распознавания предтромботических состояний и латентных тромбозов / VII пленум Всероссийского научного мед. общества терапевтов и Всероссийского научного мед. общества врачей-лаборантов, посвященный проблеме „Лабораторные методы исследования в современной клинике внутренних болезней”. Материалы пленума. - Москва. 1974.- С. 36-38.
- Беляков Н.А., Мазуров В.И., Чубриева С.Ю. Лечение метаболического синдрома Х. Часть II. Эфферентная терапия. 2000.- №3.-С. 4-12.
- Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л. и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск. 2000.-167 с.
- Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.-1983. - №3. - С.33-36.
- Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний/ Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб.: 1999.-117с.
- Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов // Лабор. дело. - 1989. - №1. - С.36-38.
- Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск: „Беларусь”, 1982. - 367 с.
- Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1979.-№5.- С. 414-417.
- Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. К вопросу о состоянии системы гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии // Российские медицинские вести. 1999.- №3. - С.16-18.
- Оганов Р.Г., Петрова 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.
- Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте //Лабор. дело. - 1991. - №10. - С.9-13.
- Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клинич. и лабор. диагностика. 1997.-№2.-С. 23-35.
- Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.- №19.-P. 3-11.
- Biggs R., Douglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of thromboplastin in human blood // J. Physiol. - 1953. - Vol.119, №1. - P.89-104.
- Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clinical Chem. 1972.- №18.-P. 499-502.
- Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J. 1994.-№15.-P.1300-1331.
- Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // Arch. intern. Med. 1988.-№148.-P.36-69.
- 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.-№88, №1.-P.167-172.

Abstract

The aim of the study was to assess hypocaloric diet effects on platelet aggregation and their mechanisms in patients with arterial hypertension (AH), android obesity (AO), and impaired glucose tolerance (IGT). In total, 25 middle-aged patients with AH, AO and IGT were examined. Anthropometry, assessment of lipid profile, plasma and platelet lipid peroxidation, and platelet hemostasis were performed. All participants received hypocaloric diet for 24 weeks.

In patients with AH, AO and IGT, hypocaloric diet improved lipid profile, suppressed peroxidation syndrome, beneficially influenced intra-platelet aggregation mechanisms. Hypocaloric diet also decreased in vitro platelet adhesion and aggregation, especially by the end of 24-week intervention, even though control levels were not achieved.

Conclusion. For adequate correction of metabolism and platelet hemostasis in patients with AH, AO and IGT, isolated administration of hypocaloric diet is not enough. Other therapeutic approaches are needed for individuals with AH, AO and IGT.

Keywords: Arterial hypertension, abdominal obesity, impaired glucose tolerance, platelets, hypocaloric diet.

Поступила 23/11-2005

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ В КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНУЮ БАЛЛОННУЮ АНГИОПЛАСТИКУ И СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Гордеев И.Г., Люсов В.А., Бекчиу Е.А., Волов Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю.

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

Резюме

Представлены результаты оценки применения миокардиальных цитопротекторов — милдроната и триметазидина (предуктала МВ) — у больных стабильной стенокардией на дисфункцию миокарда левого желудочка, в частности, на «гибернирующий» миокард. Всем пациентам, включенным в данное исследование, была проведена транслюминальная баллонная ангиопластика. Получены результаты, что на фоне терапии милдронатом и триметазидином отмечается снижение индекса нарушения локальной сократимости и уменьшение показателей систолической дисфункции миокарда ЛЖ, что, в свою очередь, свидетельствует о восстановлении насосной функции сердца и уменьшении дисфункции миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: стенокардия, «гибернирующий» миокард, дисфункция миокарда, миокардиальные цитопротекторы, баллонная ангиопластика, стентирование.

Стабильная стенокардия — распространенное и инвалидизирующее заболевание. Уровень ежегодной смертности у больных стабильной стенокардией составляет 2-3% и еще у 2-3% развивается нефатальный инфаркт миокарда, что в целом, среди других форм ИБС, позволяет рассматривать ее, как относительно доброкачественное состояние [1,8,22]. За последние годы была выяснена патофизиология стенокардии и достигнуты значительные успехи в ее диагностике и лечении. Основные цели лечения таких больных — это предотвращение возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти (улучшение прогноза) и устранение или, по крайней мере, уменьшение симптомов болезни (клинических и/или инструментальных признаков ишемии миокарда). Следует также помнить о том, что для успешного лечения этой категории больных необходимо коррегировать факторы риска, способствующие развитию атеросклероза, являющегося патоморфологическим субстратом ИБС. Однако, по данным ряда исследований, качество жизни многих из этих больных низкое, со значительными ограничениями повседневных нагрузок, главным образом из-за возникающих приступов стенокардии. Это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования подбора антиангинальной терапии и правильного сочетания медикаментозной терапии с процедурами реваскуляризации миокарда. Критериями успешного лечения стенокардии является полное или почти полное устранение приступов стенокардии и возвращение к нормальной активности (стенокардия

напряжения I функционального класса) при минимальных побочных явлениях [8,16].

Ишемия миокарда возникает вследствие дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем миокарда, который в случае стабильной стенокардии в большинстве случаев обусловлен ограничением коронарного кровотока из-за выраженного, а нередко, и критического, сужения одной из коронарных артерий атеросклеротической бляшкой [8]. Обычно считают, что диаметр просвета коронарной артерии должен уменьшиться по меньшей мере на 50-70% перед тем, как коронарного кровотока станет недостаточно для обеспечения метаболических потребностей сердца при физической нагрузке и стрессе. Однако значимость стеноза зависит не только от уменьшения диаметра просвета сосуда, но также от длины и количества стенозов. Кроме того, диаметр просвета артерии в области стенозов, особенно эксцентрических, непостоянен и может меняться вследствие локального сокращения или расслабления гладких мышц. Несмотря на то, что первоначальным фактором, вызывающим приступ стенокардии, может быть увеличение потребности миокарда в кислороде или уменьшение коронарного кровотока вследствие вазоконстрикции в месте атероматозного сужения, последующий ряд событий ведет к сегментарной дисфункции и/или расширению левого желудочка, вызывающего снижение коронарного кровотока [1]. Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — одно из частых проявления ИБС, осложняющее ее течение, неблагоприятно влияющее

на прогноз и приводящее, в конечном итоге, к развитию сердечной недостаточности [10]. Хронические и возобновляющиеся эпизоды ишемии могут привести к адаптационному процессу в метаболизме миокарда, проявляющимся в его «гибернации», определяемой как хроническая, но обратимая ишемическая дисфункция левого желудочка [1].

Под «спящим» (гибернирующим) миокардом, или просто «гибернацией» понимают состояние гипофункции миокарда ЛЖ, вызванное его длительной гипоперфузией, и которое частично (или полностью), ликвидируется после улучшения коронарного кровообращения и/или снижения потребности миокарда в кислороде. Это состояние характеризуется следующими признаками: хроническим снижением миокардиального кровотока, хроническим нарушением сократительной способности миокарда, соответствующим области снижения миокардиального кровотока; миокард является жизнеспособным и обладает сократительным резервом, дисфункция миокарда обратима при восстановлении коронарного кровотока (в основном, при ИБС) или снижении потребности миокарда в кислороде (в основном, при хронической гемодинамической перегрузке ЛЖ) [2,10].

Лечение стабильной стенокардии подразумевает как профилактику осложнений коронарного атеросклероза, так и уменьшение ее симптомов. Поэтому в наше время на течение и прогноз стабильной стенокардии влияют комплекс противоишемического, антитромботического, гипотензивного и гиполипидемического видов лечения, их динамические результаты, а также процедуры по реваскуляризации миокарда, что придает заболеванию новое развитие, связанное с результатами проводимых вмешательств. Для контроля симптомов при стабильной стенокардии применяются три основных класса лекарственных препаратов: нитраты, бета-блокаторы и антагонисты кальция. [1]. Синергические механизмы действия различных классов антиангинальных препаратов являются основой для оценки их комбинации. В рекомендациях Европейского общества кардиологов указывается, что при неэффективности одного антиангинального препарата вначале лучше оценить действие другого, а затем использовать комбинации. Применение нитратов, бета-блокаторов и антагонистов кальция, оказывающих антиишемическое действие через изменение гемодинамических параметров у части больных оказывается недостаточным для предупреждения приступов стенокардии [1]. Другой путь лечения ишемии миокарда, получивший название цитопротективного или метаболического — повышение эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью без влияния на показатели гемодинамики. В непораженном миокарде АТФ — основной энергетический субстрат — синтезируется в процессе распада углево-

дов и жирных кислот, причем на долю последних приходится около 60-80% образующегося АТФ. Интенсивность внутриклеточного окисления свободных жирных кислот (СЖК) прямо пропорциональна их концентрации в плазме крови, а утилизация глюкозы и лактата находится в обратной зависимости от содержания СЖК в крови. Образование АТФ — энергозатратный механизм. Следует отметить, что для синтеза определенного количества АТФ в процессе распада СЖК, по некоторым расчетам, требуется на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы. В то же время, в условиях ишемии миокарда всегда возникает дефицит кислорода. Поэтому в создавшейся ситуации всегда необходимо с одной стороны стимулировать процесс окисления глюкозы, с другой — ингибировать β -окисление СЖК [8].

Препаратами, оказывающими влияние на метаболизм миокарда, эффективность которых доказана в ряде исследований, являются триметазидин и милдронат. Общим в механизме действия этих препаратов является способность повышать эффективность утилизации кислорода миокардом. Улучшение энергообеспечения сердечной мышцы возможно за счет переключения метаболизма миокарда с преимущественного окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Ингибитор 3-кетоацил-КоА-тиолазы — триметазидин — угнетает β -окисление жирных кислот с компенсаторной активацией анаэробного гликолиза. Милдронат, являясь ингибитором γ -бутиробетаин-гидроксилазы, снижает содержание карнитина и замедляет перенос жирных кислот к месту окисления в митохондриях, что приводит к стимуляции гликолиза в зоне ишемии [5,13]. С одной стороны, этот подход позволяет избежать неблагоприятных последствий при увеличении доз гемодинамических препаратов в виду снижения АД, брадикардии и т.д. С другой стороны, метаболически действующие препараты (триметазидин, милдронат) потенциально могут сохранить жизнеспособность миокарда (гибернирующий миокард) до проведения операции по восстановлению коронарного кровотока [8].

В настоящее время одним из методов лечения ИБС является хирургическая реваскуляризация миокарда. Транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛАП) широко используется при лечении стабильной стенокардии. В большинстве случаев процедура осуществляется с помощью баллона, вводимого по проводочному проводнику. В настоящее время в инвазивной кардиологии все чаще и чаще используются внутрисосудистые стенты. Возможность лучшего раскрытия стентов и новые методы ведения больных после их имплантации повысили безопасность процедуры ангиопластики [1,16]. У больных стабильной стенокардией успех процедуры достигается в 95% случаев [22]. Смертность составляет менее 0,2% у больных с одно-

сосудистым поражением и 0,5% — в случае многососудистого поражения. На сегодняшний день баллонная коронарная ангиопластика является признанным методом лечения ИБС. В России в последние годы отмечается тенденция роста применения коронарных ангиопластик у пациентов с ИБС. У больных с одно- и двусосудистым поражением чрескожное коронарное вмешательство является предпочтительным методом лечения [1].

Цель нашего исследования — оценить влияние миокардиальных цитопротекторов (милдроната и триметазидина — препарат предуктал-МВ) на общую и локальную сократимость миокарда левого желудочка при их применении у больных стабильной стенокардией до и после проведения баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий.

Материалы и методы

В исследование было включено 55 больных стабильной стенокардией с высоким риском развития ишемических осложнений, в возрасте от 35 до 65 лет, которым планировалось проведение баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий (табл. 3). Критериями исключения являлись: поражение ствола левой коронарной артерии, наличие инфаркта миокарда в течение последнего месяца, поражение клапанного аппарата сердца с нарушением центральной и внутрисердечной гемодинамики, аневризма верхушки сердца, фракция выброса менее 40%, хронические нарушения ритма и проводимости. Все больные были разделены на 3 группы. В первой группе больных к стандартной терапии ИБС, включающую в себя применение нитратов, бета-блокаторов, антагонистов кальция, иАПФ, дезагрегантов, добавляли милдронат в дозировке 750 мг в сутки в течение 3 дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю, во второй группе к стандартной терапии добавляли триметазидин (предуктал МВ) в дозе 70 мг/сутки, третья (контрольная) группа получала стандартную терапию ИБС.

Характеристика групп больных приведена в табл. 1; частота встречаемости сопутствующей патологии — в табл. 2.

Всем пациентам проводилось трехкратное эхокардиографическое исследование: исходное (на фоне получаемой терапии) и через 8-10 суток после ТЛАП и

стентирования коронарных артерий для оценки общей и локальной сократимости. Оценивались следующие показатели: фракция выброса (ФВ), сократительная способность миокарда ЛЖ (%DS) и индекс нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (ИНЛС), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР).

Результаты

Получены следующие результаты: исходно ФВ в I группе составляла $51,6\% \pm 1,89$, во II группе — $53,0\% \pm 2,7$, в III группе — $51,1\% \pm 2,4$. На фоне проводимой терапии ФВ в I и II группе достоверно увеличилась — $56,6\% \pm 2,1$ ($p < 0,001$) и $58,37\% \pm 2,4$ ($p < 0,001$) соответственно, а в III группе практически не изменилась — $52,8\% \pm 2,8$ ($p > 0,05$). После ТЛАП и стентирования коронарных артерий ФВ в I группе составила $58\% \pm 2,2$ ($p > 0,05$), во II группе — $60,9\% \pm 2,3$ ($p > 0,05$), в III группе — $58,05\% \pm 3,4$ ($p < 0,05$) (рис. 1а, табл. 4); %DS исходно в I группе составила $27,9 \pm 2,3$, во II группе — $31,2 \pm 1,75$, в III группе — $30,55 \pm 3,7$. На фоне проводимой терапии отмечается достоверное повышение %DS в I и II группах — $32,3 \pm 2,6$ ($p < 0,01$) и $34,54 \pm 1,46$ ($p < 0,01$), в III группе — $32,2 \pm 2,5$ ($p > 0,05$); после проведения ТЛАП и стентирования коронарных артерий отмечается достоверное повышение %DS во всех трех группах (рис. 1б).

Исходное значение ИНЛС в I группе — $1,395 \pm 0,08$, во II группе — $1,3125 \pm 0,085$, в III группе — $1,3625 \pm 0,04$; на фоне проводимой терапии в I и II группах отмечается достоверное уменьшение ИНЛС — $1,1875 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) и $1,15 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), соответственно; в III группе ИНЛС не изменился — $1,3125 \pm 0,03$ ($p > 0,05$), после ТЛАП и стентирования показатели ИНЛС в II и III группе достоверно уменьшились — $1,05 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) и $1,17 \pm 0,18$ ($p < 0,001$) соответственно, тогда как в I группе ИНЛС составил $1,1145 \pm 0,04$ ($p > 0,05$) (рис. 2, табл. 5).

Отмечается тенденция к уменьшению показателей КДО и КСО во всех трех группах на фоне терапии. Показатель КДО уменьшается в I группе с $150,2 \text{ мл} \pm 12,7$ до $145,2 \text{ мл} \pm 15,7$ ($p > 0,05$), во II группе — с $147,5 \text{ мл} \pm 10,8$ до $139,9 \text{ мл} \pm 10,3$ ($p > 0,05$), в III группе — с $149,4 \text{ мл} \pm 13,7$ до $135,9 \text{ мл} \pm 12,6$ ($p > 0,05$). После

Таблица 1

Характеристика групп больных

	Предуктал (n=19)	Милдронат (n=18)	Контроль (n=18)
Возраст	$53,6 \pm 2,02$	$52,2 \pm 1,6$	$52,5 \pm 1,7$
Пол : Мужчины	17	17	16
Женщины	2	1	2
Однососудистое поражение	9	8	9
Двусосудистое поражение	10	10	9

Таблица 2

Частота встречаемости сопутствующей патологии

	Предуктал (n=19)	Милдронат (n=18)	Контроль (n=18)
Стенокардия напряжения	16	16	14
Субэндокардиальный инфаркт миокарда в анамнезе	7	6	7
Крупноочаговый инфаркт миокарда в анамнезе	5	8	6
Артериальная гипертензия	18	15	16
Хронический бронхит	3	2	4
Бронхиальная астма	-	-	1
Хронический гастрит	2	2	3
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	1	2
Грыжа ПОД	1	-	-
ЖКБ	-	1	2
Хронический пиелонефрит	1	1	-
МКБ	-	1	2
Кисты почек	1	-	-

ТЛАП и стентирования КДО в I группе составил $136 \text{ мл} \pm 12,1$ ($p > 0,05$), во II группе — $132,2 \text{ мл} \pm 11,1$ ($p > 0,05$), в III группе — $132,3 \text{ мл} \pm 11,2$ ($p > 0,05$). Показатель КСО уменьшается в I группе с $73,4 \text{ мл} \pm 10,1$ до $69,2 \text{ мл} \pm 9,4$ ($p > 0,05$), после ТЛАП — $65,1 \text{ мл} \pm 7,1$ ($p > 0,05$), во II группе — с $73,5 \text{ мл} \pm 9,09$ до $69,3 \text{ мл} \pm 8,3$ ($p > 0,05$), после ТЛАП — $63 \text{ мл} \pm 6,1$ ($p > 0,05$), в III группе — с $71,5 \text{ мл} \pm 10,7$ до $68,9 \text{ мл} \pm 7,6$ ($p > 0,05$), после ТЛАП — $62,7 \text{ мл} \pm 7,2$ ($p > 0,05$).

Также отмечается тенденция к снижению КДР на фоне терапии в I группе: $5,15 \pm 0,27$ – $4,8 \pm 0,19$ ($p > 0,05$), во II группе — $5,2 \pm 0,18$ – $4,9 \text{ мл} \pm 0,12$ ($p < 0,05$), в III группе — $5,3 \pm 0,24$ – $5,1 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). После ТЛАП и стентирования КДР достоверно снижается во всех трех группах и составляет $4,5 \pm 0,12$ ($p < 0,05$), $4,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) и $4,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), соответственно. Показатель КСР недостоверно снижается во всех трех группах: в I группе с $3,5 \pm 0,07$ до $3,48 \pm 0,17$ ($p > 0,05$), во II группе — с $3,5 \pm 0,14$ до $3,43 \text{ мл} \pm 0,2$ ($p > 0,05$), в III группе — с $5,3 \pm 0,32$ до $3,4 \pm 0,31$ ($p > 0,05$). После ТЛАП и стентирования отмечается снижение КСР: $3,46 \pm 0,16$ ($p > 0,05$), $3,2 \pm 0,22$ ($p > 0,05$) и $3,2 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне применения препаратов цитопротекторного действия (триметазидин, милдронат) достоверно улучшаются показатели как общей (ФВ, %ДС), так и локальной (ИНЛС) сократимости миокарда ЛЖ. Также отмечена тенденция к уменьшению КДО, КСО, КДР, КСР, и только в группе, получавшей триметазидин, отмечается достоверное уменьшение КДР на фоне терапии. После ангиопластики и стентирования коронарных артерий в группах, получавших милдронат, триметазидин, отмечается повышение ФВ, тогда как в контрольной группе отмечается достоверное увеличение показателей, %ДС достоверно улучшается во всех трех группах, показатель локальной сократимости достоверно уменьшает-

ся в группе пациентов, получавших триметазидин и в контрольной группе, тогда как в группе пациентов, получавших милдронат, отмечается лишь тенденция к его уменьшению. Показатели КДР и КСР достоверно уменьшаются во всех трех группах, также сохраняется тенденция к уменьшению показателей КДО и КСО.

Обсуждение

Для лечения больных ИБС, имеющих «гибернирующий» миокард, применяются традиционные препараты, улучшающие коронарное кровообращение и/или снижающие потребность миокарда в кислороде, т.е. обладающие гемодинамическим действием — нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция. Однако нет доказательств о влиянии этих препаратов на «гибернирующий» миокард. Новым направлением терапии таких больных является попытка воздействия на метаболизм миокарда. Препараты этого класса оптимизируют нарушенный энергетический метаболизм миокарда. В условиях нарушенного коронарного кровотока развивается клеточный ацидоз, гликолиз и окислительное декарбоксилирование разобщены в результате того, что кислород, поступающий в миокард, используется преимущественно в обмене жирных кислот, что недостаточно для полноценного синтеза АТФ. В результате этих процессов синтез АТФ нарушается, что обуславливает, наряду с вышеперечисленными изменениями метаболизма, снижение сократительной функции миокарда [2,10]. Универсальность механизма действия препаратов, обладающих цитопротективными свойствами (триметазидин, милдронат), на комплекс изменений, возникающих в ишемизированном миокарде, приводит к уменьшению внутриклеточного ацидоза, нормализации энергетического метаболизма в миокарде и улучшению сократительной функции сердца [6,10,13,15]. Действие этих препаратов не связано с

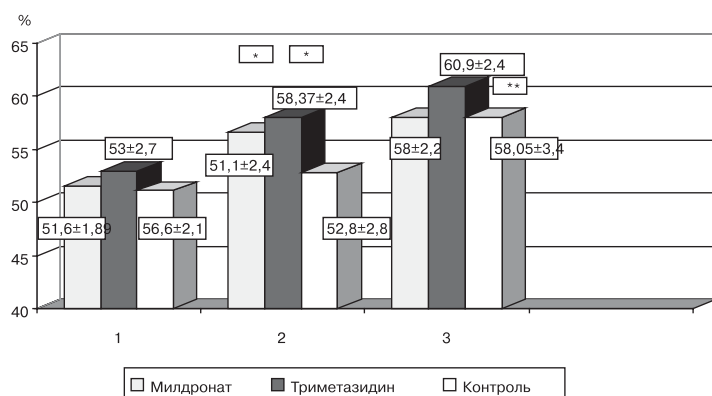


Рис. 1а. Фракция выброса

1- исходные данные

2- на фоне проводимой терапии (8-10 дней)

3- после ТЛАП и стентирования коронарных артерий (на 10-12 день)

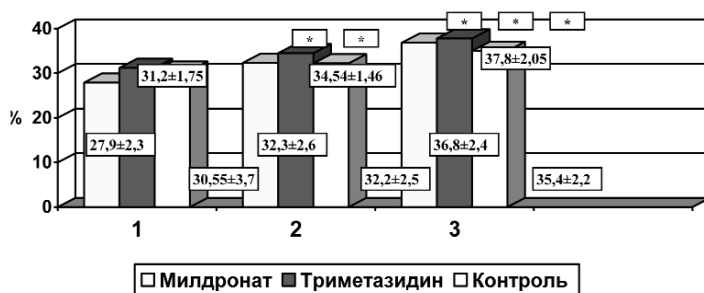
Примечание: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,05$ 

Рис. 1б. %ΔS

1- исходно

2- на фоне терапии (8-10 дней)

3- после ТЛАП и стентирования коронарных артерий (на 10-12 день)

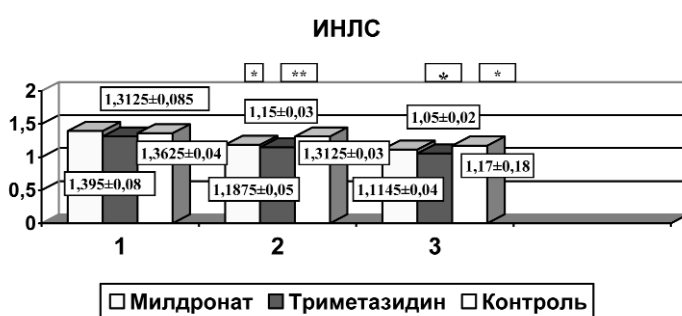
Примечание: * $p < 0,01$ 

Рис. 2. Изменение показателей локальной сократимости:

1- исходно

2- на фоне терапии (8-10 день)

3- после ТЛАП и стентирования коронарных артерий (на 10-12 день)

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

изменением параметров гемодинамики. Частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, конечное диастолическое давление в ЛЖ, сердечный индекс, общее периферическое сопротивление не изменяются при применении этих препаратов. Это подтверждает противоишемическое действие как триметазидина, так и милдроната, на уровне кардиомиоцитов [6,15]. В ряде исследований было показано, что триметазидин (предуктал МВ) [3,12,18,19,21] и милдронат [4,6,7,14] улучшают сократимость миокарда в условиях ишемической дисфункции, достоверно улучшая локальную сократимость миокарда ЛЖ и значительно повышая фракцию выброса ЛЖ. В нашем исследовании на фоне терапии как триметазидином, так и милдронатом, отмечается достоверное улучшение фракции выброса, в то время как после хирургической реваскуляризации миокарда отмечается тенденция к ее увеличению. В группе пациентов, получавших стандартную терапию, отмечается лишь незначительный прирост фракции выброса, в то время как после проведения баллонной ангиопластики фракция выброса достоверно улучшается. Также отмечается достоверное повышение показателя нарушения локальной сократимости у пациентов, получавших цитопротекторную терапию, и эта тенденция сохраняется и после восстановления перфузии миокарда, в то время как на фоне стандартной терапии достоверное улучшение локальной сократимости происходит только после хирургической реваскуляризации миокарда. Это связано с тем, что при добавлении препаратов цитопротекторного действия (триметазидин, милдронат) к традиционной терапии гемодинамическими препаратами больных ИБС с дисфункцией ЛЖ, обусловленной «гибернирующим» миокардом, отмечается достоверное повышение показателей общей и локальной сократимости, что обусловлено, в свою очередь, частично восстановленной сократимостью «гибернирующего» миокарда. После проведения хирургической реваскуляризации миокарда эти показатели достоверно улучшаются во всех трех группах. Причем повышение показателей общей сократимости, вероятнее всего, связано с улучшением локальной сократимости миокарда и, в меньшей степени, с уменьшением показателей КДО, КСО, КДР, КСР, т.к. нами была отмечена только тенденция к уменьшению этих показателей. После проведения хирургической реваскуляризации миокарда показатели общей и локальной сократимости достоверно улучшаются только в группе, получавшей стандартную терапию препаратами гемодинами-

Таблица 4

Динамика показателей фракции выброса

	Милдронат	Контроль	p
Исходно	51,6±1,89	51,1±2,4	p>0,05
На фоне лечения (8-10 день)	56,6±2,1	52,8±2,8	p<0,05
После ТЛАП и стентирования (на 10-12 день)	58±2,23	58,05±3,09	p>0,05
	Предуктал	Контроль	p
Исходно	53±2,7	51,1±2,4	p>0,05
На фоне лечения (8-10 день)	58,3±2,4	52,8±2,8	p<0,01
После ТЛАП и стентирования (на 10-12 день)	60,9±2,3	58,05±3,09	p>0,05

Таблица 5

Динамика показателей ИНЛС

	Милдронат	Контроль	p
Исходно	1,395±0,08	1,3625±0,04	p>0,05
На фоне лечения (8-10 день)	1,1875±0,05	1,3125±0,03	p<0,05
После ТЛАП и стентирования (на 10-12 день)	1,1145±0,04	1,175±0,018	p>0,05
	Предуктал	Контроль	p
Исходно	1,3125±0,085	1,3625±0,04	p>0,05
На фоне лечения (8-10 день)	1,15±0,033	1,3125±0,03	p<0,001
После ТЛАП и стентирования (на 10-12 день)	1,05±0,02	1,175±0,018	p<0,001

ческого действия. Поэтому можно говорить о том, что эффективность комбинированной терапии, включающей в себя препараты гемодинамического и

цитопротективного действия, сопоставима с эффективностью реваскуляризации миокарда, хотя и уступает последней [3,6,12].

Литература

1. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов. Прил. РМЖ, т.2, №1, 1998.
2. Ю.Н.Беленков. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции// Русский Медицинский Журнал, т.8, №17, 2000.
3. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина обратимые формы дисфункции миокарда при ИБС//Кардиология. 1999; 39(6):33-8.
4. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью//Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига. Зинатне, 1991, вып. 19 11.
5. В. Дзерве. Милдронат//Рига, 1999.
6. И.Я. Калвиныш. Милдронат- механизм действия и перспективы его применения//Рига, 2001, ПАО «Гриндекс».
7. Калмыкова В.И., Спесивцева В.Г., Плеханова Л.Б., Дмитровский А.А. Роль милдроната в повышении эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца //Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига.Зинатне, 1991, вып.19.
8. Ю.А.Карпов. Лечение стенокардии: поиск оптимального решения//РМЖ, т.11, №19, 2003.
9. Ю.А.Карпов, Е.В.Сорокин.Медикаментозное лечение стенокардии: надежды и разочарования//РМЖ, т.10, №19, 2002.
10. В.И.Маколкин «Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции» Ишемическая болезнь сердца, №2, 2000.
11. В.И.Маколкин, К.К.Осадчий. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца//Consilium Medicum т.6, №5.
12. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.К., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функции спящего миокарда//Кардиология. 2001; 41(5):18-25
13. В.Е. Митрохин. Миокардиальная цитопротекция у больных стенокардией и хронической сердечной недостаточностью// Фарматека, №12, 2003.
14. Ольбинская Л.И., Голоколенова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца //Клиническая медицина, 1990, т.68, №8.
15. А.Л.Сыркин, А.А. Долецкий. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца//Клиническая фармакология и терапия, №1, 2001.
16. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina – summare article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
17. Belardimelli R. et al//Eur.Heart J. 2001; 22: 2164-2170.
18. Brottier L, Barat JL, Combe C et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with several ishaemic cardiomyopathy// Eur. Heart J 1990,11:207-12.
19. Colombo A, Golberg SL et al. A novel strategy for stent deployment in the treatment of acute or threatened closure complicating balloon coronary angioplasty. Use of short or standart single or multiple Palmaz-Schatz stents// J Am Coil Cardiol 1993; 22:1887-91.
20. Iliia R, Kolonasky D et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable and stable angina pectotis: a comprasion of immediate success and complication// Cardiology 1992;81(4-5):245-50.
21. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Cherchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic Left ventricular dysfunction in patients with coronary artery desiase//Am.J.Cardiol 1998; 82(1): 898-901.
22. Task force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina//Eur.Heart J. 1997,18, 394-413.

Abstract

The results of myocardial cytoprotection with mildronate and trimethazidine (Preductal MB) in stable angina patients with left ventricular (LV) myocardial dysfunction, including hibernation, are presented. All participants underwent transluminal balloon angioplasty. Mildronate and trimethazidine therapy was associated with decrease in local dyscontractility index and reduced LV myocardial dysfunction. The latter, in its turn, was associated with improved cardiac pump function and decreased LV myocardial dysfunction.

Key words: Angina, hibernating myocardium, myocardial dysfunction, myocardial cytoprotectors, balloon angioplasty, stenting.

Поступила 10/08-2005

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.
- Описания новинок медицинской техники и оборудования

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!

Справочник MEDI.RU можно получить:

- в сети Интернет (www.medi.ru)
- заказав бесплатный компакт-диск MEDI.RU CD
- переписав MEDI.RU на жесткий диск компьютера с компакт-диска, который есть у Ваших коллег, или скачав сжатый архив из Интернет

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос

по электронной почте cd@medi.ru

по почте 121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU

по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

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

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

Запрос может содержать список лиц _____

Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СПИРАПРИЛА И ЕГО ЭФФЕКТЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в XXI веке, для лечения которого создан наиболее широкий выбор лекарственных препаратов. Однако проблема выбора наиболее эффективного и безопасного препарата остается актуальной во всем мире, и одной из самых важных проблем является достижение оптимального уровня АД. Должным образом АД контролируется лишь у 17,5 % женщин и у 5,7 % мужчин в России. В настоящее время большинство клиницистов в России в качестве препаратов первого выбора назначают различные ингибиторы АПФ. По результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР их применяют более 75% пациентов с АГ в [1].

Класс ингибиторов АПФ характеризуется большим многообразием препаратов, отличающихся клинико-фармакологическими характеристиками, влияющими на их выбор.

Спироприл (Квадроприл® фирмы «Плива») относится к новым представителям класса ингибиторов АПФ, в России он зарегистрирован в 1999 году.

Спироприл отличается высокой липофильностью, тканевой специфичностью, двойным сбалансированным путем выведения из организма (почечным и печёночным), имеет максимальный период полувыведения среди современных антигипертензивных препаратов (до 40 часов). Благодаря высокой пенетрирующей способности в ткани, оказывает влияние на тканевые РААС, обеспечивая органопротективное и антипролиферативное действие.

Клиническая эффективность Квадроприла® была изучена в крупных национальных клинических исследованиях КВАДРИГА (2002 г.) и ПРОЛОГ (2005 г.), показавших высокую гипотензивную эффективность и хорошую переносимость [2,3].

Однако, представляет интерес изучение не только гипотензивной, но также органопротективной и метаболической активности спираприла у пациентов с АГ, что явилось целью нашего исследования.

Материал и методы

В исследовании было включено 30 больных с АГ 1-2 степени тяжести; из них 16 женщин и 14 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 38 до 70 лет; средний возраст составил $59,6 \pm 1,6$ лет. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Стра-

тификация пациентов по степени риска развития осложнений [4]: со средним риском — 18 больных (60%), с высоким риском — 9 человек (30%), с очень высоким риском — 3 человека (10%).

За 7 — 14 дней до начала исследования пациентам отменялась предшествующая гипотензивная терапия, после чего проводилась оценка исходного уровня АД, соответствие критериям включения и исключения.

Пациенты осматривались врачом через 2, 4, 8, 12 и 16 недель; продолжительность исследования составила 18 недель. Регистрация АД проводилась по методу Короткова в положении сидя и стоя.

Препарат Квадроприл® назначался в начальной дозе 3 мг однократно в сутки в утренние часы. При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 недели проводилось увеличение дозы препарата до 6 мг в сутки и еще через 4 недели — присоединение гидрохлортиазида в дозе 12,5 - 25 мг в сутки.

Больным проводилось амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД) до лечения и в конце лечения. Параметры оценки СМАД: средние суточные, средние дневные, средние ночные значения САД, ДАД; нормальный уровень, по данным СМАД, 135/85 мм рт.ст.

Для оценки гипотензивной эффективности Квадроприла® использовались следующие критерии: 1) нормализация АД — достижение его значения 140/90 мм рт. ст. и менее (полный эффект); 2) снижение ДАД не менее 10 мм рт. ст. — частичный эффект.

Оценка вазопротективного эффекта проводилась по выраженности эндотелиальной дисфункции с использованием неинвазивных вазодилатационных проб с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация, ЭНЗВД) [5]. Измерения диаметра плечевой артерии проводились

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Количество пациентов
Мужчины/женщины	14/16 (46% / 54%)
Средний возраст (в годах)	$59,6 \pm 1,6$
Длительность гипертонии (годы)	$8,4 \pm 1,5$
Наличие факторов риска:	
1 фактор	2 (6,6%)
2 фактора	18 (60%)
3 и более факторов	10 (33,4%)

Таблица 2

Динамика офисного АД, ЧСС у больных с АГ в ходе исследования

Параметры	Исходно	Через 4 недели	Через 8 недель	Через 16 недель
САД мм рт. ст.	145,6 ±9,5	132,7±8,9	123,8±8,1*	114,3±7,4*
ДАД мм рт. ст.	95,2 ±5,6	78,9±5,2*	75,5±5,0*	71,0±4,6**
ЧСС уд/мин	66,3±4,3	65,2± 4,2	64,9 ±4,2	62,8 ±4,1

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными.

на аппарате Dasonics SPA1000, оборудованном датчиками 3,5 МГц и 7,5 МГц. За нормальную ЭЗВД принимали показатели прироста дилатации артерии на 10%, за нормальную ЭНЗВД – прирост более 15. Кроме того, оценивался индекс вазодилатации (ИВД) – отношение степени прироста ЭНЗВД к приросту ЭЗВД (нормальный индекс: 1,5 – 1,9).

Оценка нефропротективного действия Квадропррила® проводилась с помощью изучения уровня микропротеинурии; оценивалась микроальбуминурия (МАУ) (показатель клубочковой фильтрации) в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «Коне-Ультра» (Финляндия) с помощью набора реактивов фирмы «Коне» (норма – не более 25 мг/л) и Я2-микроглобулинурии (показатель канальцевой реабсорбции) в утренней порции мочи с помощью набора реактивов Pharmacia-diagnostics (норма – не более 0,37 мг/л).

Оценка метаболических эффектов Квадропррила® проводилась по показателям биохимических анализов (мочевина, креатинин, калий, мочевиная кислота), липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза плазмы, гликозилированный гемоглобин, инсулин).

Безопасность Квадропррила® при длительном применении у больных АГ оценивалась по побочным явлениям, отклонениям в результатах ЭКГ и лабораторных показателей.

В начале и конце исследования (через 16 недель) пациенты заполняли анкеты качества жизни SF-36 в русскоязычной адаптированной версии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность определялась при помощи t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Оценка гипотензивной эффективности.

Закончили исследование по протоколу 27 больных. Выбыло из исследования 3 пациента: 2 пациента – в связи с неэффективностью проводимой терапии, 1 пациент – в связи с обострением ИБС.

Через 16 недель лечения Квадропррилом® уровня целевого АД (140/90 мм рт.ст.) при офисном измерении достигли 16 человек (60%). Из них на дозе 3 мг/сут Квадропррила® целевое АД достигнуто у 6 человек, на дозе 6 мг/сут – у 8 человек, на комбинированной терапии с гидрохлортиазидом – у 4 человек.

Среди пациентов, не достигших целевого АД, но у которых при офисном измерении среднее АД в положении сидя снизилось на 10 мм рт. ст. и более, было 9 человек. В целом за период лечения 21 пациенту потребовалось увеличение дозы препарата Квадропррил® до 6 мг в сутки и 10 пациентам потребовалось добавить к терапии препарат гидрохлортиазид.

Гипотензивный эффект на фоне терапии Квадропррилом® в режиме титрования доз развивался постепенно, Динамика офисного АД и ЧСС у больных с АГ, принимавших Квадропррил, представлена в табл. 2.

По данным СМАД, через 16 недель наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД в дневное и ночное время; нормализация уровня среднесуточного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) отмечена у 19 пациентов. Улучшились показатели суточного индекса как для САД, так и для ДАД; при этом нормальный суточный индекс АД (dippers) имели 9 (30%) пациентов, по окончании исследования количество dippers увеличилось до 16 (50%) человек. Динамика показателей АД по данным СМАД представлена в табл. 3.

Оценка вазопротективного действия.

При исследовании эндотелиальной функции оценивался прирост дилатации плечевой артерии в сравнении с исходным диаметром в пробе с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и в пробе с нитроглицерином (ЭНЗВД). Исходно у больных имела место дисфункция вазодилатации преимущественно за счет ЭЗВД: прирост в пробе с реактивной гиперемией составил в среднем 4,1%, прирост в пробе с нитроглицерином – 11,8%, в результате ИВД составил 2,9. На фоне терапии Квадропррилом наблюдалась нормализация вазодилатирующей функции: прирост ЭЗВД составил

Таблица 3

Динамика АД по СМАД в начале и конце лечения

Параметры	Исходно	Через 16 недель
Среднее САД-СМАД мм рт.ст.	146,0 5,7	115,3 7,3*
Среднее ДАД-СМАД мм рт.ст.	85,3 3,5	70,2 4,8*
Среднее дневное САД-СМАД	149,6 5,8	119,5 7,7*
Среднее дневное ДАД-СМАД	88,8 3,6	73,5 5,0*
Среднее ночное САД-СМАД	140,0 5,8	103,5 7,9*
Среднее ночное ДАД-СМАД	62,5 3,4	62,7 5,1
СИ САД	8,3 4,5	11,7 4,3*
СИ ДАД	11,8 4,9	17,8 4,7*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

Таблица 4

Динамика показателей микропротеинурии

Группы больных	До начала исследования		По окончании исследования	
	МАУ (мг/л)	$\beta 2$ – микроглобулин (ммоль/л)	МАУ (мг/л)	$\beta 2$ – микроглобулин (ммоль/л)
Больные с микропротеинурией	113,4 ± 29,6	0,56 ± 0,08	19,9 ± 2,8*	0,31 ± 0,05*
Больные без микропротеинурии	8 ± 0,95	0,19 ± 0,02	7,42 ± 1,04	0,18 ± 0,01
Вся группа	37,2 ± 17,3	0,24 ± 0,02	23,6 ± 11,4*	0,22 ± 0,024

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

10,7% и ЭНЗВД – 18,8%, а ИВД достиг 1,7 (все данные были статистически достоверны $p < 0,01$).

Оценка нефропротективного действия.

Исходно у 18 пациентов наблюдалась микроальбуминурия (МАУ) и у 15 пациентов – $\beta 2$ -микроглобулинурия. У пациентов, имеющих микропротеинурию, на фоне лечения Квадроприлом наблюдалось значительное и достоверное снижение уровня экскретируемого белка, причем количество экскретируемого альбумина уменьшилось более чем в 5 раз и нормализовалось количество экскретируемого $\beta 2$ – микроглобулина. У пациентов же с отсутствием микропротеинурии в процессе терапии нарастание этих показателей не отмечалось. Изменения микропротеинурии у больных с АГ приведены в табл.4.

Оценка метаболических эффектов.

Уровень азотемии (мочевины и креатинина плазмы), калия, мочевой кислоты у больных с АГ в течение 16 недель терапии Квадроприлом® ни клинически, ни статистически не изменился и оставался в пределах нормальных значений. Индивидуальных отклонений этих биохимических показателей также не отмечалось (табл. 5).

Показатели углеводного обмена у больных с АГ также не изменились на фоне терапии Квадроприлом®; уровень гликозилированного гемоглобина, как наиболее достоверный маркер гипергликемии, оставался стабильно нормальным; уровень инсулина в среднем по группе больных также статистически не изменился.

Показатели липидного спектра, включая средний уровень холестерина и его фракций, триглицеридов оставались повышенными в течение лечения Квадроприлом®, средний уровень ЛПВП оставался в пределах нормальных значений (табл. 5). У 11 пациентов с исходно повышенным уровнем холестерина ($5,7 \pm 0,6$ ммоль/л) не наблюдалось его снижения ($6,4 \pm 0,7$ ммоль/л). У 19 пациентов с исходно повышенным уровнем триглицеридов было выявлено его достоверное снижение (с $2,3 \pm 0,2$ ммоль/л до $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Оценка качества жизни.

Оценка качества жизни пациентов с АГ проводилась с помощью общего опросника SF-36. Показатели качества жизни у больных с АГ снижены в сравнении

со здоровыми лицами, наиболее значимое снижение наблюдалось по шкалам РФФ и СА (данные достоверны) (табл. 6). Проведение гипотензивной терапии Квадроприлом® существенно улучшает показатели качества жизни по большинству шкал физического и психического здоровья. Отмечалась также высокая приверженность пациентов к лечению (около 80%).

Таким образом, Квадроприл® представляет новое поколение ингибиторов АПФ, обладающих высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с АГ. В течение непродолжительного 16-недельного лечения Квадроприл® приводил к нормализации уровня АД у 60% больных, что согласуется с результатами гипотензивной эффективности в исследовании ПРОЛОГ. У всех обследованных в нашем исследовании пациентов отмечалось выраженное нефро- и вазопротективное действие. У пациентов с наличием протеинурии на фоне терапии квадроприлом наблюдалось клинически значимое снижение и нормализация экскреции альбуминов с мочой как результат уменьшения повреждения почечного фильтра, а также нормализация экскреции $\beta 2$ – микроглобулина, отражающего нарушения канальцевой реабсорбции белков. Квадроприл® восстанавливал значительно нарушенную вазодилатирующую функцию сосудов у больных с АГ, в чем проявлялось его вазопротективное действие. Кроме того, отличительным

Таблица 5

Динамика метаболических показателей при применении препарата Квадроприл

Показатели	До лечения	После лечения
Креатинин (мкмоль/л)	84,0 ± 4,6	86,0 ± 4,6
Мочевина (ммоль/л)	7,2 ± 0,6	6,0 ± 0,5
Калий (ммоль/л)	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,1
Мочевая кислота (мкмоль/л)	367, 9 ± 35	325,0 ± 30
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 ± 0,1	5,2 ± 0,2
Гликозилированный гемоглобин (%)	5,3 ± 0,1	5,3 ± 0,1
Инсулин (μМЕ/мл)	6,8 ± 1,2	5,7 ± 0,6
Холестерин (ммоль/л)	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,1
ЛПНП (ммоль/л)	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4
ЛПОНП (ммоль/л)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1
Триглицериды (ммоль/л)	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3
ЛПВП (ммоль/л)	1,5 ± 0,03	1,7 ± 0,2

Таблица 6

Качество жизни в группе пациентов, принимавших Квадроприл

Показатели КЖ	До исследования (1)	После исследования (2)	Здоровые (N=115) [§] (3)
Физическое функционирование (ФФ)	70,4±20,7	73,8±20,4	78,8±2,3
Роль физическое функционирование (РФФ)	35±19,6*	62,7±14,4**	81,7±2,6
Общее Здоровье (ОЗ)	49,8±24,8	60±21,7**	62,8±2,3
Жизнеспособность (Ж)	43,8±18,1	56,6±15,6**	78,0±1,0
Социальная активность (СА)	55,1±10,2*	70,3±21,7**	81,3±2,2
Роль эмоциональное функционирование (РЭФ)	41,7±23,8	71,3±21,1**	61,7±2,4
Психическое здоровье (ПЗ)	48,6±18,0	59±14,7**	76,3±1,1

Примечание: * Данные статистически достоверны с контролем, $p1-3 < 0.05$; ** Данные статистически достоверны с данными до исследования $p1-2 < 0.05$; § данные центра по изучению качества жизни Мясоедовой Н.В. [6].

свойством Квадроприла®, несмотря на комбинацию у трети больных с гидрохлортиазидом, стало не только нейтральное действие на метаболизм липидов и углеводов, но и благоприятные изменения уровня триглицеридов, особенно у пациентов с дислипидемией.

Благодаря эффективности, удобству в применении и хорошей переносимости отмечается также вы-

сокая комплаентность (около 80%) пациентов при назначении Квадроприла®.

Совокупность органопротективных и метаболических эффектов Квадроприла® позволяет его широко использовать в клинической практике для лечения пациентов с сопутствующими факторами риска (дислипидемией, нарушениями углеводного обмена) и с наличием поражения органов-мишеней АГ.

Литература

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России // Качественная клиническая практика - 2004, №1, стр. 17-27.
2. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Российское исследование эффективности и переносимости Квадроприла® (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (КВАДРИГА — Квадроприл и гипертензия артериальная) // Сердце 2002, т.2, №3, стр.1-3.
3. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия в России: исследование ПРОЛОГ как способ доказательства возможностей современной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии - 2005, №1, стр. 4-8.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), Москва, 2004.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction on children and adults on risk of atherosclerosis // Lancet 1992, v.340, p. 1111-1115.
6. Мясоедова Н.В., Леонова М.В. Изучение качества жизни у больных артериальной гипертензией и влияние гипотензивной терапии // Качество жизни. Медицина, 2003, №2, стр. 48-52.

Поступила 24/12 - 2005

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ

Сивякова О.Н., Конюк Е.Ф.

ГОУ ВПО «АГМА» Минздрава России, АОКБ, Благовещенск

Вегетативные расстройства являются одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено несколькими факторами и, прежде всего — огромной распространенностью вегетативных нарушений. Как показали многочисленные эпидемиологические исследования, в популяции вегетативные нарушения встречаются в 25-80% наблюдений [4]. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы нейро-циркуляторная дистония (НЦД), в основе которой лежат вегетативные расстройства, встречается в 32-50% случаев. НЦД в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у подростков и юношей составляет 75% [9]. Среди учащихся 11-х классов г. Благовещенска у 31,8% подростков была выявлена вегетативная дисфункция [14]. Зарегистрирована высокая обращаемость студентов средних специальных и высших учебных заведений г. Благовещенска за медицинской помощью с синдромом вегетативной дисфункции [6]. При НЦД в 82,2% случаев встречаются диагностические ошибки, заболевание может привести к снижению трудоспособности или ее временной утрате. Несмотря на то, что это страдание известно с сотворения мира, до сих пор чрезвычайно мало конструктивных клинических рекомендаций и не разработана целенаправленная стратегия лечебного процесса [7]. По определению НЦД характеризуется доброкачественным течением и хорошим жизненным прогнозом. Однако больные НЦД представляют группу риска, так как у них впоследствии чаще развиваются органические заболевания сердечно-сосудистой системы — такие, как гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца [8].

Термин НЦД, как и термин ГБ, употребляется только в отечественной медицине. По международной классификации болезней X пересмотра (1995) НЦД относится к соматоформной вегетативной дисфункции, протекающей с нарушением нервной регуляции системы кровообращения, шифр F 45.3. Основная масса этих пациентов обращается к терапевтам или кардиологам, так как жалобы предъявляются на головные боли и боли в области сердца, нарушения сердечного ритма, изменения артериального давления (АД), одышку. Перед врачом стоит задача дифференциальной диагностики, так как по сути НЦД является диагнозом исключения. Для того, чтобы ускорить процесс дифференциальной диагностики предлагается много способов выявления вегетативной дисфункции: вопросники, физикальное исследование, электрокардиография с нагрузочными и медикаментозными пробами, биохимическое исследова-

ние крови (неадекватное увеличение лактата при физической нагрузке, нарушение газового состава крови [13] и кислотно-щелочного баланса), изменения в иммунограмме [14], секреции катехоламинов, серотонина, тканевых гормонов. Предпринимаются попытки объективизировать симптоматику при вегетативной дисфункции — это кожно-гальваническая реакция на звуковые раздражители, информационная проба, все чаще используют ритмографические исследования, включающие кардиоинтервалографию [1, 5, 7, 10, 11, 12]. Но многие исследования дорогостоящие, поэтому не могут быть широко использованы в клинической практике. Кроме того, использование некоторых методик не всегда может быть осуществлено из-за дефицита оборудования, отсутствия реактивов и организационных трудностей. Поэтому для врачей амбулаторного звена необходимо выбрать простой, доступный и объективный метод диагностики вегетативной дисфункции.

Так как в основе НЦД лежат вегетативные и психоэмоциональные расстройства, то и лечение должно быть направлено на эти составляющие. Немедикаментозные мероприятия включают лечебную физкультуру, психотерапию, аутотренинг, физиотерапевтические процедуры. Медикаментозное лечение сводится к назначению β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, транквилизаторов, антидепрессантов, препаратов магния. В лечении НЦД представляет интерес препарат Просульпин (сульпирид), так как он обладает вегетотропным, антидепрессивным и положительным соматотропным эффектами, также препарат оказывает противотревожное и умеренное активирующее действие.

Целью работы явилось уточнение объективных критериев диагностики синдрома вегетативной дисфункции с вовлечением сердечно-сосудистой системы и его коррекция Просульпином (сульпиридом) фирмы “PRO.MED.CS Praha a.s.”, Чехия.

Материал и методы

Обследовано 30 человек в возрасте 20-35 лет, из них 20 человек основной группы (4 (20%) мужчины и 16 (80%) женщин) с синдромом вегетативной дисфункции с вовлечением сердечно-сосудистой системы и 10 человек контрольной группы практически здоровых лиц. Обследование проводилось на базе поликлинического отделения Амурской областной клинической больницы. Средний возраст пациентов основной группы составил $27,8 \pm 1,3$ лет. Контроль-

Таблица 1

Частота встречаемости жалоб у пациентов основной группы (n=20) до и после лечения (по вопроснику Вейна)

Предъявляемые жалобы	До лечения	После лечения
Изменение окраски лица	16 (80%)	12 (60%)
Онемение или похолодание пальцев кистей, стоп	16 (80%)	12 (60%)
Изменение окраски пальцев кистей, стоп	10 (50%)	6 (30%)
Повышенная потливость	13 (65%)	8 (40%)
Сердцебиение, перебои в работе сердца	14 (70%)	6 (30%)
Ощущения нехватки воздуха, учащенное дыхание	16 (80%)	9 (45%)
Нарушения функции желудочно-кишечного тракта	16 (80%)	8 (40%)
Обмороки	13 (65%)	8(40%)
Приступообразная головная боль	19 (95%)	8(40%)
Снижение работоспособности, быстрая утомляемость	16 (80%)	9 (45%)
Нарушение сна	18 (90%)	5 (25%)

ная группа была сопоставима с основной по полу и возрасту.

Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) определяли при помощи вопросника Вейна, вычислялись индекс Кердо и коэффициент Хильдебранта [4]. Проводилось исследование при помощи автоматизированной системы для ввода и обработки электрофизиологических данных «Ритм» с оценкой адаптационных возможностей организма человека и анализом сердечного ритма по методу Баевского Р.М.[2], велоэргометрия (ВЭМ) с использованием диагностической системы «Валента».

Основная группа пациентов с вегеторегулирующей, антидепрессивной и противотревожной целями в качестве патогенетической терапии в течение двух недель получала препарат Просульпин (сульпирид) в дозе 150 мг в сутки (75 мг в 8.00 часов и 75 мг в 12.00 часов). Этот режим дозирования препарата позволяет избежать такого побочного действия, как бессонница. Контроль за лечением осуществлялся при помощи вышеуказанных методов.

Обработка полученных данных проводилась мето-

дом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента на ПЭВМ при помощи программы Excel.

Результаты и обсуждение

При обследовании пациентов основной группы до лечения по вопроснику Вейна сумма баллов составила в среднем $45,4 \pm 2,32$, в контрольной группе этот показатель был $12 \pm 1,2$ баллов. Сумма баллов равная или более 15 предполагает наличие синдрома вегетативной дисфункции [4]. Уменьшение суммы баллов на 50% после лечения расценивается как положительный эффект. На фоне терапии сумма баллов в основной группе достоверно ($p < 0,001$) сократилась на 61,02% и составила $17,7 \pm 2,11$ баллов. Из клинических симптомов пациентов беспокоили до лечения головная боль (95%), нарушение сна (90%), одышка, диспепсия и снижение работоспособности (80%), аритмия (70%) (табл. 1). После лечения субъективные ощущения значительно уменьшились ($p < 0,001$): преобладали жалобы на изменение окраски лица и похолодание пальцев кистей (60%), сохранялись одышка и снижение работоспособности (45%), диспепсия и головная боль (40%), аритмия (30%), нарушение сна (25%).

Наибольшая эффективность отмечена в нормализации сна на 65%, уменьшении головной боли на 55%, нормализации сердечного ритма и функций желудочно-кишечного тракта на 40%.

Показатели гемодинамики - систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем крови (МО) в контрольной и основной группах до и после лечения достоверных различий не имели (рис. 1). По величине МО можно судить о преобладании влияния одного из отделов ВНС. В группе здоровых этот показатель составил $4,15 \pm 0,3$ л. При повышении симпатического тонуса МО повышается, при парасимпатическом влиянии — понижается. В основной группе до лечения, судя по показателю МО, симпатический тонус преобладал у 11 пациентов, а у 9 — парасимпатический.

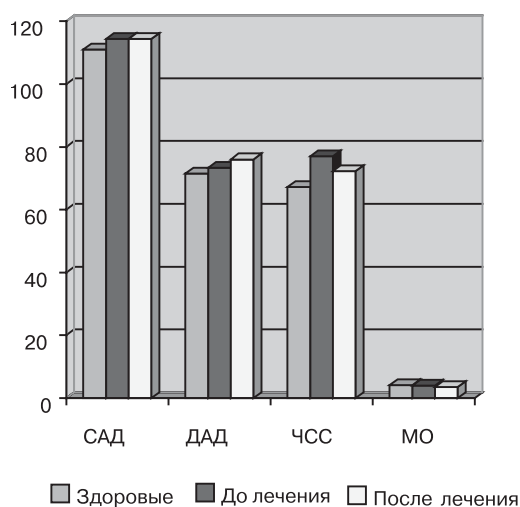


Рис. 1. Показатели гемодинамики в контрольной и основной группах.

Таблица 2

Показатели кардиоинтервалографии в группах

Период	Мода	Амплитуда моды	Вариационный размах	Индекс напряжения
До лечения	0,77±0,03	56,07±3,56	0,15±0,03	405,69±51,87
После лечения	0,82±0,02	44,87±3,63*	0,22±0,03	195,29±54,36**
Здоровые	0,93±0,06*	42,97±2,71**	0,22±0,04	142,01±29,9***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность отличия с показателями пациентов основной группы до лечения.

Частота дыхания (ЧД) достоверных различий не имела в контрольной и основной группах до и после лечения, была соответственно: $18,6 \pm 1,2$, $19,9 \pm 0,8$ и $19,5 \pm 0,9$ в минуту. Показатели МО и ЧД определялись при помощи автоматизированной системы для ввода и обработки электрофизиологических данных «Ритм».

Вегетативный индекс Кердо [ВИ=(1-АДд/ЧСС)х100] в основной группе до лечения выявил преобладание симпатического влияния также у 11 (55%) пациентов (ВИ= $14,82 \pm 2,03$), а у 9 (45%) – парасимпатического (ВИ= $-9,56 \pm 3,02$). После лечения у 2 пациентов индекс Кердо стал равен 0, что свидетельствует о вегетативном равновесии в сердечно-сосудистой системе (эйтонии), у остальных пациентов сохранялось преобладание влияния одного из отделов ВНС, но цифровое значение индекса приблизилось к нулю.

Коэффициент Хильдебранта ($Q=ЧСС/ЧД$), характеризующий межсистемные соотношения, в норме соответствует 2,8-4,9. В контрольной группе этот показатель был $3,7 \pm 0,7$, в основной группе до лечения – $4,2 \pm 0,2$, после лечения – $3,9 \pm 0,2$. Показатели в контрольной и основной группах укладывались в норму, достоверных отличий коэффициента Хильдебранта до и после курса терапии не отмечалось, для контроля за лечением данный коэффициент малоинформативен.

Кардиоинтервалография по стандартной методике Баевского Р.М. позволяет определить ряд показателей, которые в совокупности дают качественную оценку вегетативного тонуса: моду (Мо), указывающую на гуморальный канал регуляции; амплитуду моды (Ам), отражающую состояние активности симпатического отдела ВНС; вариационный размах (Вр), определяющий уровень активности парасимпатического отдела ВНС; индекс напряжения (ИН), обобщенный интегральный показатель, характеризующий нейрогуморальную регуляцию [2].

До лечения Ам и ИН в основной и контрольной группах имели достоверные отличия, после курса лечения данные показатели в основной группе достоверно уменьшились (табл. 2). Согласно нормативным данным по Баевскому Р.М., в основной группе в среднем до лечения преобладала умеренная симпатикотония, а после лечения и в контроль-

ной группе диагностировано вегетативное равновесие [3]. Показатель Мо при симпатикотонии минимален, при ваготонии – максимален. Так как в основной группе до лечения в среднем отмечалась симпатикотония, то и Мо была значительно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Степень адаптации в основной группе до лечения была оценена как неудовлетворительная у 4 (20%) и как напряжение – у 16 (80%) человек. У этих же пациентов по данным ВЭМ отмечалось значительное повышение АД с затянутым периодом восстановления АД и ЧСС.

После курса лечения в основной группе степень адаптации стала удовлетворительной у 18 (90%) и расценивалась как напряжение у 2 (10%) человек по результатам кардиоинтервалографии. В связи с этим, пациентам, у которых по данным исследования «Ритм» после двухнедельного курса лечения степень адаптации расценивалась как напряжение, прием Просульпина был продлен до трех недель. Побочных эффектов при лечении Просульпином не отмечалось.

Выводы

1. Автоматизированная система «Ритм» позволяет быстро и качественно диагностировать синдром вегетативной дисфункции, ее можно использовать в качестве контроля за лечением пациентов, что экономит время.

2. Вычисление коэффициента Хильдебранта для оценки межсистемных соотношений при синдроме вегетативной дисфункции малоинформативно и нецелесообразно.

3. Использование в коррекции синдрома вегетативной дисфункции препарата Просульпин (сульпирид) позволяет воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов развития этого синдрома, что оказывает как субъективное, так и объективное положительное действие.

4. Двухнедельное амбулаторное лечение препаратом Просульпин (сульпирид) в дозе 150 мг в сутки (75 мг в 8.00 часов и 75 мг в 12.00 часов) пациентов с вегетативной дисфункцией с вовлечением сердечно-сосудистой системы эффективно и безопасно; при необходимости курс лечения может быть продлен до трех недель.

Литература

1. Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония // Врач. - февраль 1997, С. 6-8.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — №3. - С. 108-128.
3. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984. — 221 с.
4. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 752 с.
5. Дмитриева Н.Ю. Особенности микроциркуляции кожи лица и вегетативной регуляции у пациентов с акне // Гемореология в микро- и макроциркуляции: материалы международной конференции. — Ярославль. — 2005. — С.74.
6. Еременко С.И., Погребная М.В., Миронов Ф.С., Канашиная Л.А., Гуркина З.Г., Филатов М.В. Динамика заболеваемости студентов и учащихся г. Благовещенска // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека: юбилейный сб. научных трудов, посвященных 50-летию АГМА — Благовещенск, 2002. — С. 230-232.
7. Иванов С.Н. Нарушения вегетативного гомеостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией гипертонического типа // Российский кардиологический журнал. — 2005. - №2. — С.47-50.
8. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб: Сотис, 1995.
9. Левина Л.И., Щеглова Л.В., Строев Ю.И. и др. Заболеваемость сердечно-сосудистой системы у подростков — проблемы, пути решения // Экология детства: социальные и медицинские проблемы / сб. материалов Всероссийской научной конференции — СПб: ППМИ, 1994. — С. 108-110.
10. Медведева И.П., Шпильчук Т.Н., Землянская Е.А., Агеева О.А., Доценко Е.В. Сравнительная оценка данных кардиоритмографии при проведении пробы с управляемым дыханием у больных нейроциркуляторной дистонией и гипертонической болезнью. Актуальные проблемы кардиологии: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию АГМА — Благовещенск, 2002. — С. 104-107.
11. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда // Российский кардиологический журнал. — 2002. - №3. — С. 41-45.
12. Налобина А.Н., Кондратьев А.И., Ткаченко Т.В. Особенности вегетативной регуляции в процессе ранней реабилитации больных инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. — 2005. - №2. — С.43-46.
13. Покалев Г.М., Недугова Н.П., Иевлева В.А. и др. Состояние микроциркуляторного и метаболического звена адаптации при умственной и психоэмоциональной нагрузке. Гемореология в микро- и макроциркуляции: материалы международной конференции. — Ярославль. — 2005. — С.46.
14. Семенова Э.Л., Бабцева А.Ф., Варда Л.К. Распространенность и патогенетические особенности вегето-сосудистой дистонии у подростков. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека: юбилейный сб. научных трудов, посвященных 50-летию АГМА — Благовещенск, 2002. — С. 183-186.

Поступила 31/01-2006

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

(Анализ данных Государственного регистра сахарного диабета Республики Башкортостан)

Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У.

Кафедра терапии ИПО Башкирского государственного медицинского университета, ГУЗ, Медицинский информационно-аналитический центр, МЗ РБ, Уфа.

Резюме

Изучена распространенность артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) 2 типа в Республике Башкортостан (РБ) у взрослых старше 18 лет по критериям ВОЗ/МОАГ (1999), данные Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) РБ. Распространенность АГ (АД более или равно 140/90 мм рт.ст.) составляет 70,1% (женщины – 73,9%, мужчины – 69,3%). У женщин регистрируются более высокие категории АГ в сравнении с мужчинами, женский пол слабо коррелирует с развитием АГ при СД 2 типа ($r=0,09$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Сахарный диабет (СД) в последние десятилетия принял масштабы всемирной неинфекционной эпидемии. Распространенность диабета каждые 10–15 лет удваивается, СД 2 типа встречается в 10–20 раз чаще, чем 1 тип [9,12,13]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) при СД 2 типа велика и при применении современных критериев диагностики АГ средняя ее частота среди больных СД 2 приближается к 80% [1,14]. Сочетание АГ и СД увеличивает риск осложнений и повышает сердечно-сосудистую смертность, поэтому контроль за уровнем артериального давления (АД) при СД так же важен, как и контроль за уровнем глюкозы [7].

Цель исследования – оценить распространенность АГ в республике Башкортостан (РБ) при СД 2 типа у взрослых лиц в зависимости от степени АГ и возраста у мужчин и женщин.

Материал и методы

Проанализированы данные Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) РБ за период 2001–2004 г. Взяты все зафиксированные на момент создания регистра (2001г.) случаи СД 2 типа среди взрослого населения РБ. С 2002 г. и по настоящее время осуществляется ежегодное обновление базы данных регистра. На каждого больного врачами-эндокринологами поликлиник была заполнена Карта регистрации. Анализ регистрируемой и фактической распространенности АГ среди взрослой популяции больных СД 2 типа в РБ проводился на основании информации, указанной в Картах регистрации и наблюдения (раздел 4, пункт 14 «Гипертония» и раздел 3, пункт 6 «АД», соответственно). Степень достоверности различий определяли с помощью критерия Стьюдента, для оценки наличия связи между изменениями

клинических данных и параметров артериального давления (АД) определяли коэффициент корреляции Спирмана. За статистически значимое принималось $p<0,05$.

Согласно данным ГРСД РБ на 1 января 2005 г., в РБ состояло на учете 49020 больных СД 2 в возрасте 18 лет и старше, из них 75,5% женщин и 24,5% мужчин ($p<0,001$), средний возраст мужчин составил $63,4\pm 0,1$ лет, женщин – $65,6\pm 0,1$ лет.

Результаты и обсуждение

Распространенность АГ (АД $> 140/90$ мм рт.ст.) у больных СД 2 типа в РБ составляет 70,1%. У женщин АГ регистрируется статистически значимо чаще в сравнении с мужчинами (73,9% и 69,3%, $p<0,001$, соответственно). Отметка о наличии АГ (раздел 4, пункт 14 «Гипертония» ГРСД) была зафиксирована у 39,6% больных СД 2 типа (женщины – 41,6%, мужчины – 33,6%), что составляет 56,6% больных с показателями АД, позволяющими отнести их в категорию лиц с наличием АГ. Результаты нашего исследования о распространенности АГ при СД 2 типа в РБ согласуются с данными литературы [3,5,9,10]. По данным региональных регистров России, уровень распространенности АГ среди больных СД 2 типа составляет 20–60% [4], максимально до 88% [10], в Тюмени 62,9% [6], в Республике Дагестан АГ при СД 2 типа регистрируется у 39,3% мужчин и 45,2% женщин [2]. Результаты нашего исследования о более высокой распространенности АГ у женщин согласуются с результатами исследования других авторов, но если соотношение распространенности АГ у женщин и мужчин в других регионах составляет 3:1, 4:1, то в РБ близко к единице (1,1:1) [3,6].

Целевой уровень АД при СД 2 типа (менее 130/80 мм рт.ст.) регистрируется у 3,9% мужчин и 3,3% жен-

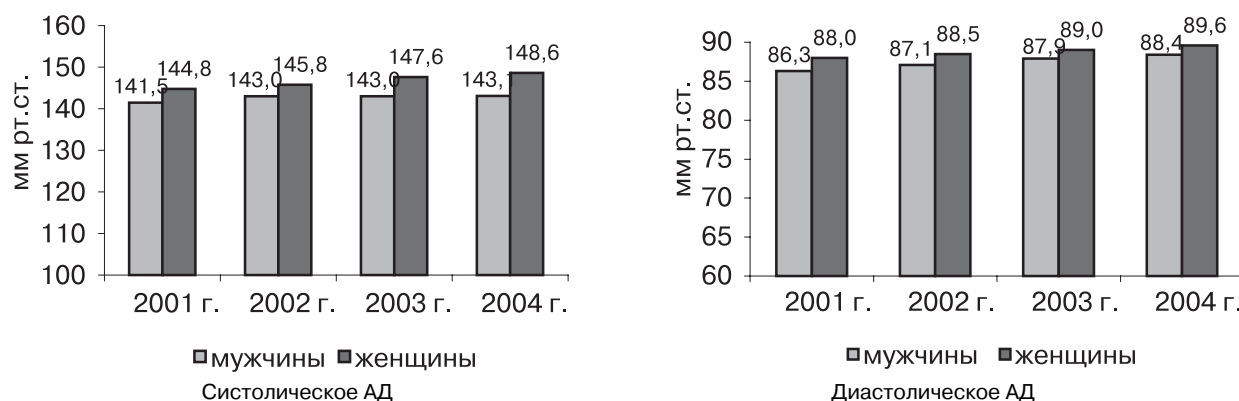


Рис. 1. Средние значения клинического систолического и диастолического АД при сахарном диабете 2 типа у лиц, формирующих показатель заболеваемости (2001-2004 гг.).

щин, то есть при наблюдении за больными СД 2 типа в РБ практически у всех больных не достигнут рекомендованный целевой уровень АД.

Среднее систолическое АД (САД) у больных, формирующих показатель заболеваемости СД 2 типа, было выше нормального уровня АД и у мужчин, и у женщин в течение всего периода наблюдения, среднее диастолическое АД (ДАД) регистрировалось в пределах нормального уровня (рис.1).

Регистрируется статистически значимый рост средних значений САД и ДАД в 2004 г. по сравнению с 2001 г., независимо от пола больных СД 2 типа: достоверность для САД у женщин — $p < 0,001$, у мужчин — $p < 0,05$; для ДАД у женщин и мужчин — $p < 0,001$.

В дебюте СД 2 типа имеет место статистически значимо более высокий уровень САД и ДАД у женщин, по сравнению с мужчинами, в течение всех лет наблюдения (рис.1).

Анализ АД у лиц, формирующих показатель распространенности, выявил, что динамика среднего АД при СД 2 типа у мужчин и у женщин подобна изменениям АД при СД 2 типа в дебюте заболевания (рис. 2).

При изучении параметров АД у лиц, формирующих показатель распространенности, выявили, что средний уровень САД и ДАД (рис. 2) у женщин ста-

тистически значимо выше в сравнении с мужчинами за весь период наблюдения ($p < 0,001$). Динамики средних значений САД у лиц обоего пола с 2001 по 2004 гг. не регистрировалось. Уровень ДАД у мужчин и у женщин имел тенденцию к росту, и в 2004 году по сравнению с 2001 годом выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

При изучении распределения больных СД 2 типа по уровню клинического САД и ДАД было обнаружено (рис. 3 и 4), что структура частоты встречаемости уровней АД имела сходство у мужчин и женщин. Среди мужчин наиболее часто САД регистрировалось в пределах 140–159 мм рт.ст. (35,4%). Примерно равные доли занимали интервалы 130–139 и 160–179 мм рт.ст. (22,7% и 19,0%, соответственно). Значения САД, соответствующие уровню 120–129 мм рт.ст., были отмечены в 12,0% случаев, реже всего регистрировалось САД в интервалах ниже 120 мм рт.ст. (3,1%) и 180 мм рт.ст. и выше (7,8%). Сходное распределение больных в зависимости от показателей САД имело место среди женщин: наибольший процент больных характеризовался значениями САД, относящимися к интервалу 140–159 мм рт.ст. (34,6%), далее следуют интервалы 160–179 мм рт.ст. (21,5%) и 130–139 мм рт.ст. (19,3%). САД в пределах 120–129 мм рт.ст. имели 10,2%; ниже

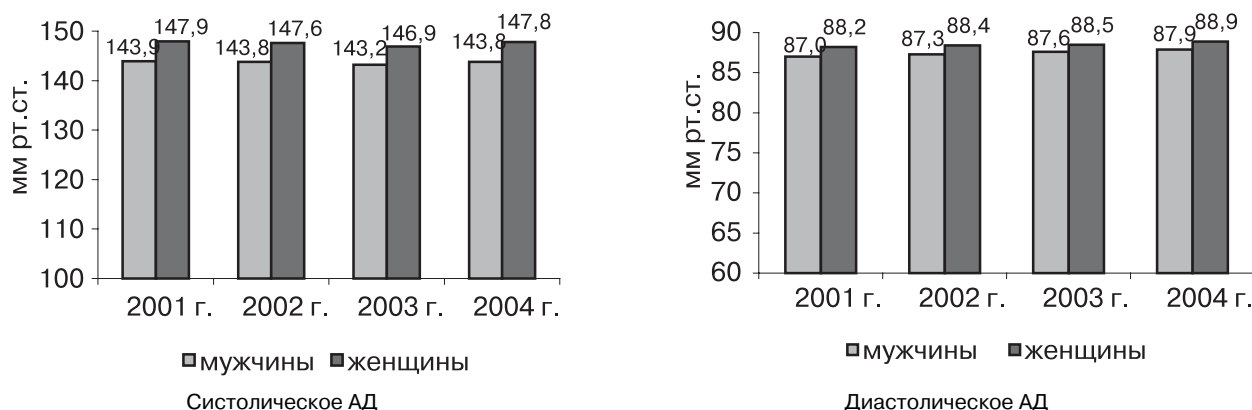


Рис. 2. Средние значения клинического систолического и диастолического АД при сахарном диабете 2 типа у лиц, формирующих показатель распространенности (2001-2004 гг.).

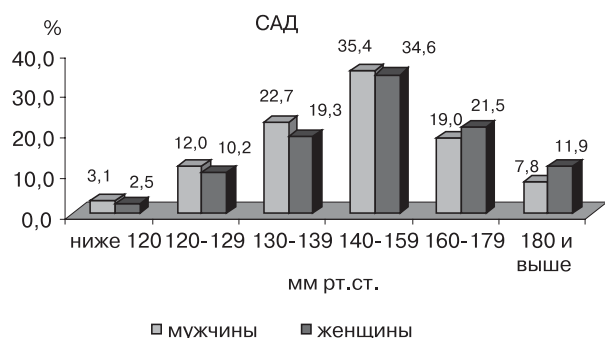


Рис. 3. Гистограмма распределения больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня систолического АД.

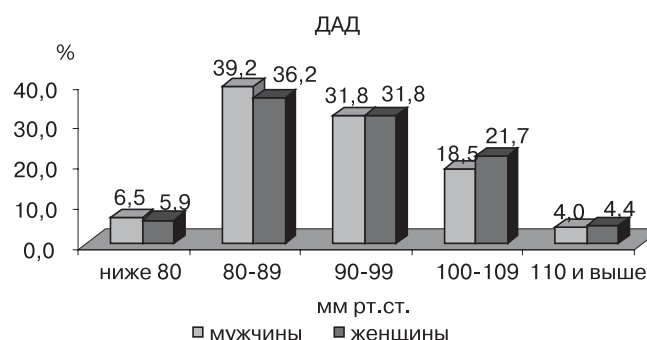


Рис. 4. Гистограмма распределения больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня диастолического АД.

120 мм рт.ст. — 2,5% женщин. Несколько чаще, чем у мужчин, встречались значения САД 180 мм рт.ст. и более — в 11,9% случаев.

Частота регистрации различных уровней ДАД также не зависела от пола, гистограмма у мужчин и женщин имела идентичный характер (рис. 4). Как среди мужчин, так и среди женщин, наибольшую долю составили больные с уровнем ДАД в пределах 80–89 мм рт.ст. (39,2% и 36,2% соответственно) и 90–99 мм рт.ст. (по 31,8%). Показатели ДАД ниже 80 мм рт.ст. имели 6,5% мужчин и 5,9% женщин. Чаше среди женщин, чем среди мужчин, регистрировалось ДАД в интервале 100–109 мм рт.ст. — у 21,7% (среди мужчин — у 18,5%). Не обнаружено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами в группе больных с уровнем ДАД 110 и более мм рт.ст. Таким образом, распределение больных сахарным диабетом 2 типа по уровню САД и ДАД не зависело от пола.

При СД 2 выявлена слабая положительная взаимосвязь женского пола с уровнем САД ($r=0,07$, $p<0,001$) и ДАД ($r=0,02$, $p<0,01$).

АГ различных степеней имеет место у 69,3% мужчин и 73,9% женщин, в том числе изолированная систолическая АГ выявлена у 15% мужчин и 16% женщин, страдающих СД 2 типа. Структура АГ, согласно классификации уровней АД 1999 г. ВОЗ/МОАГ [8,9], представлена на рис. 5.

У мужчин и женщин при СД 2 типа имеется сходство как при анализе гистограмм САД и ДАД, так и в

структуре категорий АД. Наиболее значительно различалась частота встречаемости 3 степени АГ, которая у женщин составила 13,5% против 9,8% у мужчин.

Анализ средних значений АД по данным клинических измерений у больных СД 2 типа с учетом их возраста показал, что происходит закономерный рост показателей АД с увеличением возраста больных (рис. 6). Проведенный корреляционный анализ обнаружил слабую зависимость между возрастом и уровнем только САД ($r=0,07$, $p<0,001$).

Считается, что развитие и прогрессирование осложнений диабета находится в прямой зависимости от длительности заболевания, хотя не выявляют линейной зависимости: если при длительности СД 2 типа до 5 лет АГ встречается у 56%, при длительности 6–10 лет — у 62,5%, то при длительности СД более 16 лет распространенность снижается до 59,8% [5]. Вероятно, это связано с наличием АГ при СД 2 типа уже в дебюте заболевания.

Таким образом, распространенность АГ при СД 2 типа в РБ соответствует общероссийским показателям, целевое АД не достигнуто практически во всей выборке больных СД 2 типа.

Выводы

1. Распространенность АГ (АД более 140/90 мм рт.ст.) в РБ у взрослых больных СД 2 типа составляет 70,1% (женщины — 73,9%, мужчины — 69,3%). Целевой уровень АД при СД 2 типа имеют 3,3% женщин и 3,9% мужчин.

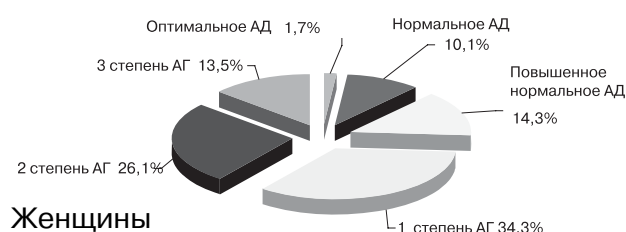
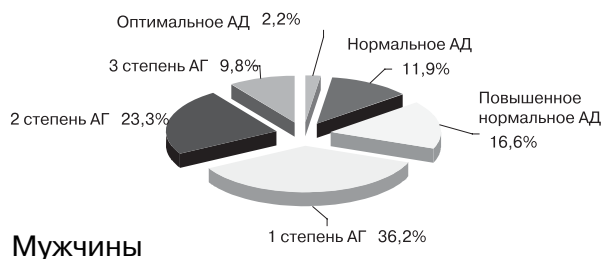


Рис. 5. Категории артериального давления (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.) при сахарном диабете 2 типа у мужчин и женщин.

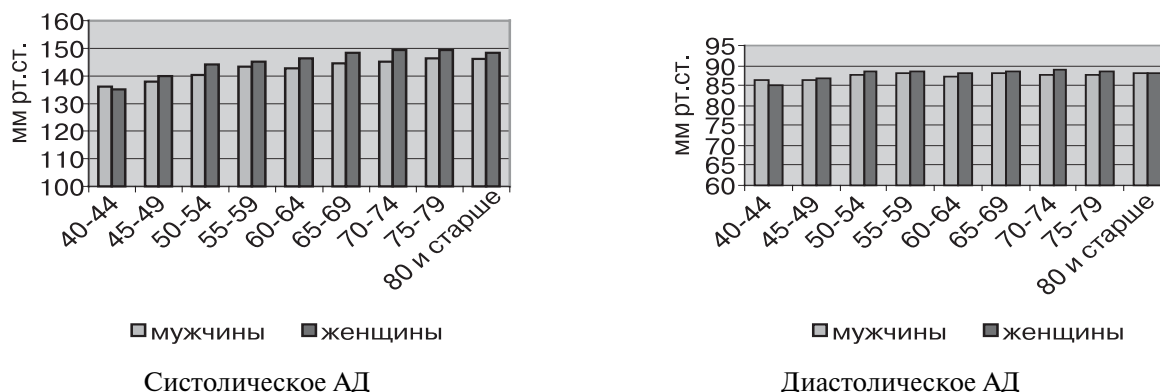


Рис. 6. Средние значения клинических измерений систолического и диастолического АД у больных сахарным диабетом 2 типа старше 40 лет в зависимости от возраста.

2. У женщин регистрируются более высокие категории АГ в сравнении с мужчинами (АГ 1 степени — 34,3 и 36,2 %, АГ 2 степени — 26,1 и 23,3 %, АГ 3 степени — 13,5 и 9,8%, соответственно). Средний уровень САД и ДАД у женщин статистически значимо

выше в сравнении с мужчинами как в дебюте СД, так и за весь период наблюдения.

3. При СД 2 типа обнаружена слабая зависимость между возрастом и уровнем только САД ($r=0,07$, $p<0,001$).

Литература

- Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Принципы терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией (учебное руководство). — М. — 2001.
- Асельдерова З.М., Абушева З.С., Захарьева Н.А., Абушев С. А. Распространенность осложнений сахарного диабета у больных в Дагестане / Третий Всероссийский диabetологический конгресс (тезисы докладов). — Москва. — 2004. — С. 65–66.
- Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. О национальном регистре сахарного диабета: распространенность инсулиннезависимого сахарного диабета и его осложнений (сообщение 1) // Проблемы эндокринологии. — 1996. — № 4. — С. 3–9.
- Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета (пособие для врачей). — М., 2003. — С. 68.
- Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И., Рыжкова С.Г. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41. — № 4. — С. 8–11.
- Нелаева А.А., Александрова Е.А., Касатина Н.М. и др. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета и сосудистых осложнений в г.Тюмени по данным Государственного регистра / Третий Всероссийский диabetологический конгресс (тезисы докладов). — Москва. — 2004. — С. 90–91.
- Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Consilium Medicum. — 2005, Экстравыпуск. — С. 9–11.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. — М., 2004.
- Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г. Артериальная гипертензия, 2004, №2, с. 65–97.
- Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Болотская Л.Л. Значение государственного регистра больных сахарным диабетом в развитии диabetологической службы // Сахарный диабет. — 2002. — №1. — С. 28–31.
- Чазова Л.В., Калинина А.М., Маркова Е.В., Павлова Л.И. Сахарный диабет: распространенность, связь с факторами риска ИБС, прогностическое значение (эпидемиологическое исследование) // Терапевтический архив. — 1996. — Т.68, № 1. — С. 15–18.
- Шестакова М.В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 19–23.
- Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертонии при сахарном диабете // Кардиология. — 1999. — № 6. — С. 59–65.
- Tarnow I., Rossing P., Gall M.A. et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V // Diabetes Care. — 1994. — V.17. — P. 1247–1251.

Abstract

Arterial hypertension (AH) prevalence in Type 2 diabetes mellitus (DM) was studied in adult population (aged above 18 years) of Bashkortostan Republic (BR), according to WHO/ISH criteria (1999). The data were taken from the BR State DM Registry (SDMR). AH prevalence (blood pressure at least 140/90 mm Hg) was 70,1% (73,9% in females, 69,3% in males). In women, advanced AH stages were registered more often than in males. There was a weak correlation of female gender and AH in type 2 DM ($r=0,09$).

Keywords: Arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus.

Поступила 14/09-2005

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ В ЯКУТИИ

Иванов К.И.

Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), Якутск

Резюме

Статья посвящена проблеме сердечно-сосудистой патологии в одном из самых больших регионов России – Республике Саха (Якутия). Особый интерес вызывает тот факт, что население региона проживает в арктических и субарктических широтах, и где проведен ряд достаточно крупных эпидемиологических и клинических исследований по кардиологии. В статье автором обобщены результаты исследований 1985–1987, 1999–2002 годов, в которых выявлены особенности факторов риска ССЗ, артериальной гипертензии у коренного и некоренного населения Якутии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, факторы риска, мужское население, смертность, дескриптивная эпидемиология.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) на протяжении второй половины XX и в начале XXI веков явились наиболее актуальной проблемой здравоохранения и охраны здоровья населения большинства развитых стран мира, что связано с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью. Поэтому изучение данной патологии и организация на этой основе адекватной, грамотной борьбы с ней является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [4,8,11].

В среднем около 37% всех случаев общей смертности связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а ИБС среди них составляет 53–75% [2,10]. При этом основные факторы риска (ФР) ССЗ – такие, как АГ, курение, гиперхолестеринемия хорошо известны и во многом определяют показатели смертности от ССЗ, их динамику. АГ, по-видимому, является наиболее опасным ФР ССЗ [7].

Во многих странах принята и реализуется политика массовой, индивидуальной профилактики ССЗ: проекты CINDI, North Karelia Project, Cardio Vision 2020, Fang Shan Beijing, Heart Canada и другие [6,9,11].

С 2001 года и в Российской Федерации на государственном уровне предпринимаются меры, направленные на раннюю профилактику, диагностику и адекватное лечение ССЗ [5].

В северном регионе России в период экономических преобразований резко сократилось количество эпидемиологических, клинических исследований в отношении хронических неинфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время, Республика Саха (Якутия), являясь самым большим по территории и экономически развитым субъектом Севера России, остается за рамками всеобъемлющего анализа по ССЗ. По нашему мнению, в современных условиях результаты исследования в Якутии могли бы дать общую картину в отношении ИБС и АГ по российскому Северу.

Материал и методы

Материалом для настоящей статьи послужили результаты ряда исследований:

I. Проспективного наблюдения мужчин, прошедших одномоментное обследование в Якутске в 1985–1987 гг. – 2666 чел. Для проведения одномоментного эпидемиологического исследования мужского населения Якутска 20–54 лет была сформирована случайная репрезентативная выборка из списков избирателей (мужчин) Богатыревского, Хабаровского, Ярославского избирательных округов. В списках мужчин были пронумерованы порядковыми числами фамилии всех мужчин 20–54 лет. Затем по таблице случайных чисел отбиралась 25% выборка. В дальнейшем список отобранных мужчин верифицировался в республиканском адресном бюро. Перед рассылкой приглашений на обследование проводилась повторная верификация составленного списка лиц, включенных в выборку: проверка и уточнение домашнего адреса, выявление выехавших из данного района и умерших по данным республиканского адресного бюро. Указанные лица из списка исключались. Таким образом, случайная выборка из мужского населения считалась сформированной только после вышеуказанных процедур. На обследование мужчины вызывались письмами-приглашениями по подвыборкам. Откликом на письмо-приглашение считалось: явка на обследование, запись на обследование, отказ от обследования, сообщение о временном отсутствии приглашенного. При отсутствии отклика на письмо-приглашение и трех писем-напоминаний проводилась работа по привлечению к обследованию: посещение подлежащих обследованию на дому и беседа с ними. На первом одномоментном исследовании обследовано 2666 мужчин с откликом 72,4% от общего числа подлежащих обследованию.

Программа обследования на этапе одномоментного эпидемиологического исследования включала:

стандартный опрос по анкете ВОЗ для выявления стенокардии напряжения (СН) и возможного инфаркта миокарда (ВИМ) в анамнезе и стандартный опрос по анкете-опроснику, разработанной в ГНИЦ ПМ МЗ РФ для выявления основных хронических неинфекционных заболеваний; двукратное измерение артериального давления ртутным сфигмоманометром на правой руке в положении сидя с точностью до 2 мм рт.ст., в анализ исследования включали средние результаты двух измерений; антропометрическое обследование предусматривало измерение роста и массы тела, масса тела оценивалась на основании вычисления относительного индекса массы тела (“индекса Кетле”, рассчитанного по формуле $\text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$); опрос о курении, при оценке курения мужчины были распределены и по количеству выкуриваемых сигарет (папирос): 1-10; 11-20; 20 и более штук в сутки; электрокардиографическое исследование включало запись ЭКГ в покое (лежа) в 12 стандартных отведениях на аппарате ЭК1Т-03М2, каждая ЭКГ оценивалась по Миннесотскому коду независимо двумя исследователями, в случае их несогласия кодирование проводил третий специалист (супервайзер координационного комитета), его решение считалось окончательным; забор крови осуществлялся вакутейнером из локтевой вены в утренние часы натощак спустя 10-12 часов после приема пищи, определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводилось в лаборатории биохимических методов исследования ГНИЦ ПМ МЗ РФ.

Все эпидемиологические и биохимические методы исследования были тщательно стандартизованы: все участники исследования прошли полный курс стандартизации в ГНИЦ ПМ МЗ РФ.

Обследованные в 1985-1987гг. мужчины явились объектом проспективного наблюдения в отношении регистрации “конечных точек”. Жизненный статус прошедших обследование мужчин верифицировался в Республиканском адресном бюро. Кроме этого, использовался контакт с популяцией (с помощью специальных писем-анкет), контакт по телефону, беседа с лечащими врачами, медицинскими сестрами, родственниками умершего. Выделялись следующие “конечные точки”: смерть от ИБС; сосудистых поражений мозга; другой сердечно-сосудистой патологии; ССЗ в целом; онкологических заболеваний; несчастных случаев, травм и отравлений; других заболеваний; от всех причин. В случаях смерти от несердечной патологии посмертный диагноз считался установленным. В случае смерти от сердечно-сосудистой патологии дополнительно собиралась информация из протоколов вскрытий, историй болезни стационарного больного и амбулаторной карты умершего.

Во всех случаях, когда диагноз ССЗ фигурировал в качестве основной причины смерти или сопутствующего заболевания, производилась экспертиза причины смерти, которая осуществлялась двумя кардиологами - экспертами независимо друг от друга на основании изучения медицинской документации умершего. Спорные вопросы решались экспертной комиссией. Непосредственная причина смерти устанавливалась по критериям ВОЗ.

II. Одномоментного исследования случайной выборки из неорганизованного мужского населения Якутска в 1999-2000гг., объем наблюдений составил 822 чел. 20-59 лет с откликом 72%. При проведении одномоментного исследования осуществлялась та же процедура, что и в 1985-1987гг., по которой формировалась 20% выборка мужчин.

III. Одномоментного популяционного исследования случайной выборки из неорганизованного населения в 8 районах и городах Республики Саха (Якутия) в 2002 г., объем наблюдений составил 5011 чел.

Кроме этого, приведен анализ данных государственной статистики РФ и РС(Я) за 1965-2003 гг.

При статистическом анализе данных использовалась система статистического анализа SAS. Применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных ошибок; достоверность различий определялась с помощью критерия t Стьюдента, χ^2 , критерия F Фишера, критериев многомерного статистического анализа. Применялись анализы пропорционального риска Кокса (PROC PHREG). В последнем получались оценки относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение

Сегодняшнее положение в России отличается тем, что мы демонстрируем драматические подъемы смертности от всех причин, но в значительной степени связанные с увеличением числа случаев сердечно-сосудистых заболеваний. За последние 30 лет доля ССЗ в структуре смертности населения России практически не изменилась, составляя в разные периоды свыше 50% всех случаев смерти. Изменения коэффициентов смертности от ССЗ в период с 1965 по 1998 гг. были односторонними как у мужчин, так и женщин. В возрастной группе 45-74 лет коэффициенты смертности постепенно увеличивались с 1965 по 1985 и с 1988 по 1992г., в то время как с 1992 по 1994 г. наблюдался их резкий рост. Снижение отмечалось лишь с 1985 по 1988 и с 1995 по 1998гг. В целом, изменения коэффициентов смертности от ССЗ в 90-х годах внесли существенный вклад в изменения коэффициентов общей смертности населения Российской Федерации [1].

Демографическая ситуация в Республике Саха (Якутия) за период с 2000 по 2003 гг. характеризуется

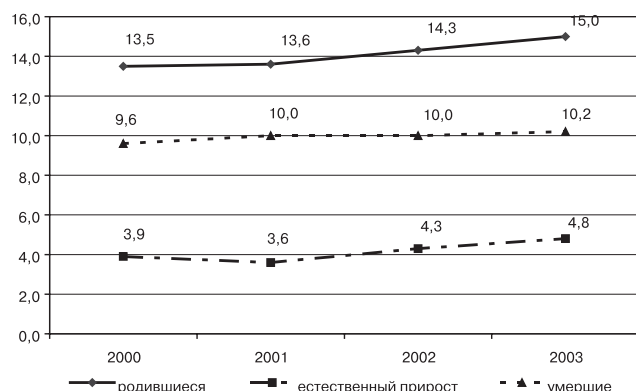


Рис. 1. Основные демографические показатели РС(Я) за 2000-2003 гг.

относительно стабильными показателями общей смертности 9,6-10,2 на 1000 чел., увеличением рождаемости с 13,5 до 15,0 на 1000 чел., повышением естественного прироста населения с 3,9 до 4,8 промилле (рис. 1.) [3].

Уровень смертности в республике за четыре последних года стабилизировался и в 1,6 раза ниже общероссийского [1,3].

Основными причинами смертности населения республики являются болезни органов кровообращения (40,7%), неестественные причины (несчастные случаи, отравления, травмы) (23,4%), онкологические заболевания (12,9%) [3].

Если проследить динамику смертности от болезней системы кровообращения в Республике Саха (Якутия), то стандартизованные показатели смертности несколько ниже, чем в России и Дальневосточном федеральном округе. Однако они имеют четкую тенденцию роста, на что не можем не обращать серьезное внимание (рис. 2) [1].

Особо хотелось бы отметить неуклонный рост смертности населения республики от ССЗ в трудоспособном возрасте среди мужчин и женщин (рис. 3, 4).

Результаты проспективной части исследования позволили оценить реализацию имевшегося эпидемиологического неблагополучия и определить сте-

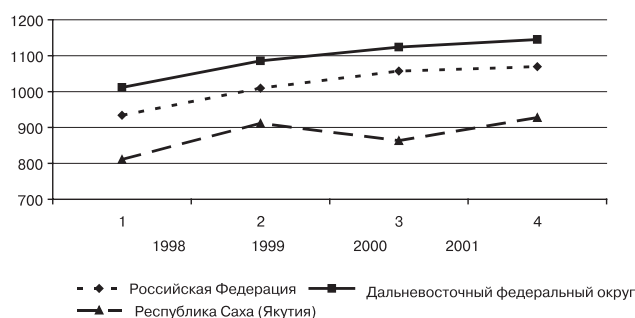


Рис. 2. Тренды смертности от болезней системы кровообращения в РФ, ДВФО, РС(Я) за 1998-2001 годы (мужчины) на 100 000 населения.

пень эпидемиологической ситуации в связи с факторами риска на основе изучения динамики смертности за 10-летний период наблюдения. Срок проспективного наблюдения составил 9,7 лет.

Из 2666 наблюдавшихся мужчин верифицирована смерть 133-х человек. Смертность от ССЗ в целом составила 38,4%, что указывает на ее “лидирующее” положение в структуре общей смертности. На втором месте была смертность от несчастных случаев, травм и отравлений (24,8%), на третьем – онкологические заболевания (21,1%). В структуре смертности от ССЗ смертность от ишемической болезни сердца составила 66,7%, от сосудистых поражений мозга и прочих ССЗ – 21,6 и 11,7% соответственно.

Таким образом, среди мужского населения Якутска 20-54 лет смертность от ССЗ была установлена в более, чем трети случаях. Смертность от ИБС в структуре общей смертности была установлена в 25%, что, в свою очередь, выводит ее на первое место при анализе всех “конечных точек”.

При оценке смертности от ИБС, ССЗ и общей смертности в квинтилях распределения систолического артериального давления (АД) установлена прямая зависимость между уровнем систолического АД и общей смертности (ОС). Относительный риск ОС в 5-й квинтили систолического АД был в 3,1 раза выше,

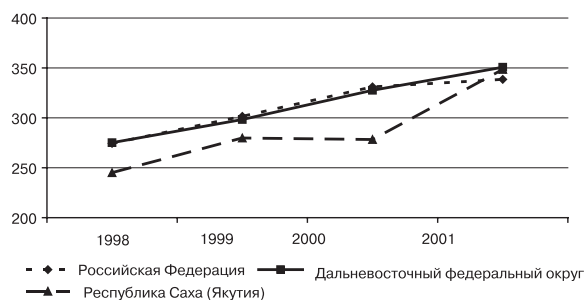


Рис. 3. Коэффициенты смертности населения от БСК в трудоспособном возрасте в РФ, ДВФО, РС(Я) за 1998-2001 годы (мужчины) на 100 000 населения.

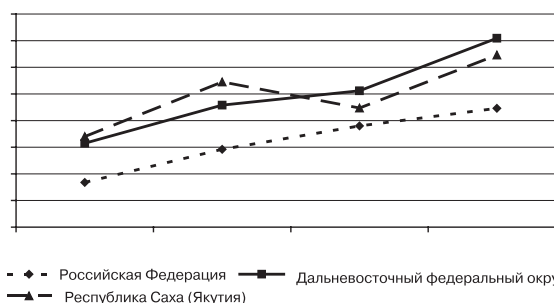
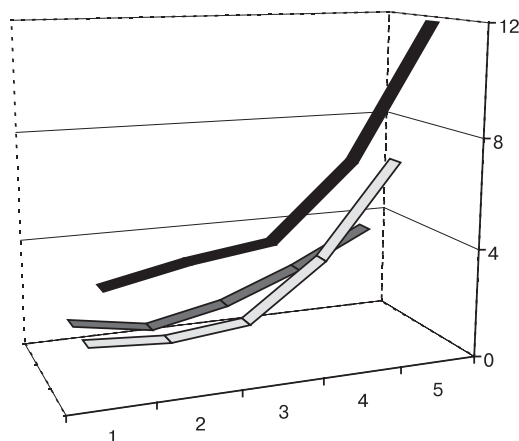


Рис. 4. Коэффициенты смертности населения от БСК в трудоспособном возрасте в РФ, ДВФО, РС(Я) за 1998-2001 годы (женщины) на 100 000 населения.



■ Общая смертность □ Смертность от ССЗ ■ Смертность от ИБС

Рис. 5. Показатели относительного риска смертности среди мужчин Якутска 30-54 лет в квинтилях САД на 1000 населения.

Таблица 1
Многомерная модель Кокса для оценки относительного риска смертности у мужского населения Якутска

Переменные	В-коэффициент	χ^2	P	ОР
Общая смертность				
Возраст	0,046	10,62	<0,001	1,05
Курение в прошлом	0,568	3,76	<0,05	1,77
Курение до 10 сиг/сут.	0,629	4,31	<0,05	1,88
Курение до 20 сиг/сут.	1,033	12,33	<0,001	2,81
Курение св. 20 сиг/сут.	0,943	8,18	<0,01	2,57
СН	0,823	5,43	<0,05	2,28
САД	0,022	28,06	<0,0001	1,02
ЧСС	0,016	3,17	<0,08	1,02
Индекс Кетле	-0,038	2,91	<0,09	0,96
Ишемические коды ЭКГ	0,311	1,21	>0,05	1,37
Смертность от ССЗ				
Возраст	0,041	3,18	<0,08	1,04
Курение в прошлом	0,609	2,08	>0,05	1,84
Курение до 10 сиг/сут.	-0,068	0,02	>0,05	0,94
Курение до 20 сиг/сут.	0,837	3,39	<0,07	2,31
Курение св. 20 сиг/сут.	0,872	3,16	<0,08	2,39
СН	1,065	4,27	<0,05	2,90
САД	0,032	35,22	<0,0001	1,03
ЧСС	0,020	2,16	>0,05	1,02
Индекс Кетле	0,033	0,42	>0,05	1,03
Ишемические коды ЭКГ	0,812	4,25	<0,05	2,25
Смертность от ИБС				
Возраст	0,049	2,92	<0,09	1,05
Курение в прошлом	0,821	2,04	>0,05	2,27
Курение до 10 сиг/сут.	-0,010	0,0002	>0,05	0,99
Курение до 20 сиг/сут.	1,30	4,79	<0,05	3,66
Курение св. 20 сиг/сут.	1,71	7,82	<0,01	5,54
СН	1,67	9,19	<0,01	5,31
САД	0,025	13,30	<0,001	1,03
ЧСС	0,021	1,52	>0,05	1,02
Индекс Кетле	0,096	1,64	>0,05	1,10
Ишемические коды ЭКГ	-0,142	0,05	>0,05	0,87

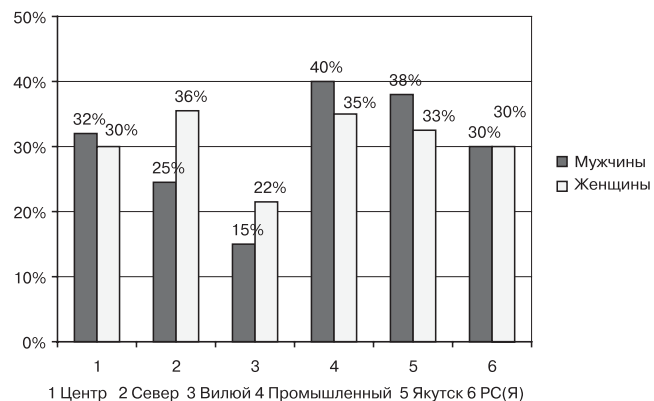


Рис. 6. Распространенность артериальной гипертонии в Республике Саха (Якутия).

чем в 1-й квинтили. Относительный риск смертности от ИБС и ССЗ более низким определялся во 2-й квинтили систолического АД, а затем увеличивался до 3,5 раз в 5-й квинтили для ИБС и в 6,6 раза для ССЗ (рис. 5).

Кривые показателей смертности от ИБС и ССЗ по характеру напоминали “J”-образную зависимость. При оценке уровней смертности в квинтилях диастолического АД также установлена ломаная “J”-образная зависимость.

Смертность от ИБС, ССЗ ассоциировалась со статусом курения. Мужчины, бросившие курить, имели относительный риск смерти в 2-2,5 раза выше, чем некурящие. Риск смертности от ИБС, ССЗ и общей смертности резко возрастал в 2-3 раза при выкуривании до 20 сигарет в сутки. При выкуривании более 20 сигарет в сутки относительный риск смерти от ИБС был в 4,7 раза выше, чем среди некурящих.

При рассмотрении показателей смертности среди умерших, не имевших ФР или имевших один или несколько ФР в различных комбинациях, выявлена линейная зависимость между повышением уровней смертности от ССЗ и ИБС с увеличением комбинаций ФР. Так, смертность среди лиц, имевших три фактора риска, была в 3-4,8 раза выше, чем у мужчин без таковых.

Очень важно при оценке создавшейся эпидемиологической ситуации среди мужского населения Якутска определить конкретный вклад каждого из исследуемых ФР в интегральный показатель риска смертности от ИБС и ССЗ. Для выполнения этой части исследования был применен метод многомерного статистического анализа — модель пропорционального риска Кокса, куда были включены, кроме традиционных ФР, ишемические коды ЭКГ, частота пульса за 1 мин. и потребление алкоголя.

В отношении риска смертности от ИБС значимый вклад вносили следующие переменные: уровень систолического АД, наличие стенокардии, курение и возраст (табл. 1).

Таблица 2
Распространенность артериальной гипертонии у коренного и некоренного населения Якутии

Возрастные группы	Коренные		Некоренные	
	Абс.	%	Абс.	%
20-29	446	8,0	168	3,0
30-39	375	9,3	138	13,2
40-49	547	17,0	189	22,2
50-59	382	29,3	244	41,2
60-69	181	53,6	110	62,0
70-79	169	53,6	56	78,2
80 и старше	58	50,0	19	84,2

Распространенность артериальной гипертонии в среднем по Республике Саха (Якутия) составила 30,3%. На рис. 6 представлены стандартизованные по возрасту показатели распространенности АГ у мужчин и женщин по районам-участникам исследования.

Наиболее высокий показатель распространенности АГ у мужчин отмечается в Промышленной группе районов, самый низкий — в Вилюйском (48,4 и 15,4%). У женщин АГ чаще всего регистрируется на Севере республики и в Промышленных районах. Высокие показатели распространенности АГ регистрируются и в Якутске, где более трети взрослого населения имеют повышенный уровень АД. Вместе с тем, общая распространенность АГ у мужчин и женщин в республике практически одинакова и составляет 30,2% и 30,3%, соответственно.

Зависимость распространенности АГ от национальности представлена в табл. 2. Среди коренного населения Якутии частота АГ несколько меньше, чем у некоренного населения (22,9 и 31,7% соответственно). Подобная тенденция прослеживается во всех возрастных группах. Однако, и у коренных жителей с 6-го десятилетия жизни распространенность АГ резко увеличивается до 30% и более.

К настоящему времени отмечается больший прирост частоты АГ среди коренного населения республики. Таким образом, можно говорить о более неблагоприятной ситуации по АГ среди коренного населения.

Впервые в Якутии в одномоментном эпидемиологическом исследовании в 1999-2000гг. были определены средние значения уровней липидного спектра крови и установлены отрезные точки “нормальных значений” для мужчин Якутска.

Стандартизованный по возрасту средний уровень холестерина (ХС) сыворотки крови составил 192,4 мг/дл, это примерно 4,8 ммоль/л. Значения ХС, соответствующие квартилям распределения для каждой возрастной группы, колебались от 196 в 20-39 лет до 231 мг/дл в 40-59 лет. Уровень ХС, равный 211 мг/дл, т.е. 5,1 ммоль/л можно принять за верхнюю границу нормы для мужчин 20-59 лет.

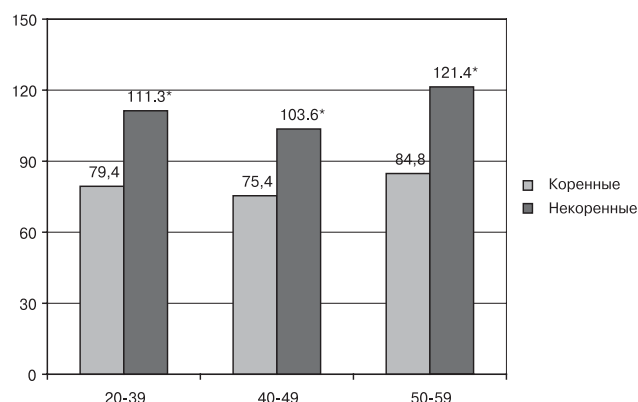


Рис. 7. Средние уровни триглицеридов у коренного и некоренного населения Якутска.

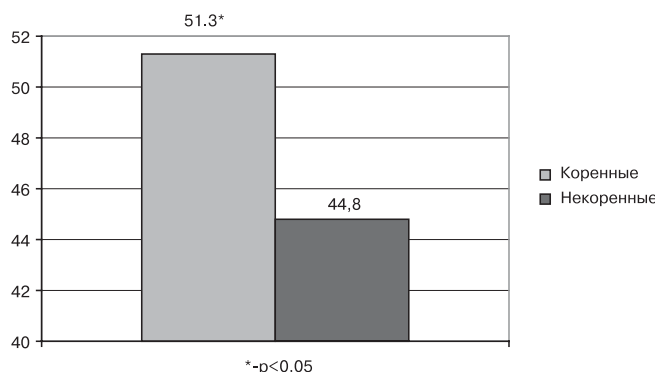


Рис. 8. Средние уровни ХС ЛПВП у коренного и некоренного населения Якутска.

При сравнительном анализе средние уровни ХС составили — 188,5 и 194,9 мг/дл среди лиц коренной и некоренной национальности соответственно ($p>0,05$).

Стандартизованный по возрасту средний уровень триглицеридов среди мужчин Якутска составил 101,3 мг/дл. Следует отметить, что их концентрация практически не зависела от возраста. Для всей популяции условная верхняя граница нормы ТГ составила 119 мг/дл. В каждой возрастной группе уровни ТГ среди лиц некоренной национальности были значительно выше, чем у коренной (рис. 7).

Достаточно интересно выглядят показатели фракций ХС. Так, средний уровень ХС липопротеидов высокой плотности среди мужчин Якутска составил 46,9 мг/дл, а уровень ХС липопротеидов низкой плотности — 125,5 мг/дл. При этом уровень альфа-ХС, равный 39 мг/дл, можно принять за условную нижнюю границу нормы для Якутска. У мужчин коренной национальности средний альфа-ХС составил 51,3 мг/дл, что значительно выше, чем у некоренных — 44,8 мг/дл ($p<0,05$) (рис. 8).

Заключение

Исследования, проведенные в последние годы в Республике Саха (Якутия), а также данные государственной статистики согласуются с многочисленными

ми эпидемиологическими исследованиями в России и за рубежом и убедительно доказывают, что и на Севере «болезни цивилизации» прогрессируют за короткий исторический период (15 лет) ускоренными темпами. Гипертония, дислипотеидемии и курение, как было указано и доказано выше, — наиболее опасные факторы риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в нашем регионе. На практике у людей часто обнаруживают 2-3 и более факторов риска

одновременно, большинство из которых взаимосвязаны.

Очевидно, в сложившихся условиях приоритет в стране должен быть отдан формированию здорового образа жизни как основного подхода к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитию и совершенствованию кардиологической службы в Республике Саха (Якутия) как в количественном, так и в качественном отношении.

Литература

1. Демографический ежегодник России 2002: Статистический сборник / Госкомстат России. — М., 2002. — 397с.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. //Русский медицинский журнал. — 1997. — №5/9. — С.537-558.
3. О состоянии здоровья населения Республики Саха (Якутия) в 2003 году: Государственный доклад / Ред. А.Н. Назаров и др. — Якутск, 2004. — 148с.
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. — 2000. — №6. — С.4-8.
5. Ощепкова Е.В. О реализации ФЦП «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» // Атмосфера кардиологии. — 2001. — №1. — С.14-15.
6. Потемкина Р.А., Вартапетова Н.В., Камардина Т.В., Соловьева И.М. Опыт и перспективы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в рамках интегральной программы профилактики (CINDI) в России // Кардиология. — 1995. — №10. — С.35-39.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — №2. — С.3-7.
8. Чазов Е.И. Кардиология начала XXI века. Некоторые проблемы врачевания // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. — №3. — С.4-8.
9. Kottke T.E., Blackburn H., Brekke M.L., Solberg L.I. The systematic practice of preventive cardiology // Am. J. Cardiol. — 1987;59(6):690-694.
10. Menotti A., Keys A., Kromhout D. et al. Intercohort differences in coronary heart disease mortality in the 25-year follow-up of the Seven countries study // CVD Epidemiol. Newslet. — 1994. — N49. — p.121.
11. Puska P., Tuomilehto J., Nissinen A. The North Karelia Project. 20-years Results and Experiences. Helsinki, 1995. — 363 p.

Abstract

The article is devoted to cardiovascular pathology in one of the largest Russian regions — Sakha Republic (Yakutia). Noteworthy, the regional population lives in Arctic and Sub-arctic latitudes, where numerous large-scale epidemiologic and clinical cardiology studies have been performed. The author summarizes the results of 1985-1987 and 1999-2002 studies, demonstrating special features of cardiovascular risk factors, arterial hypertension, lipid profile in Yakutia native and migrant population.

Keywords: Coronary heart disease, arterial hypertension, epidemiology, risk factors, cholesterol, male population, mortality, relative risk.

Поступила 23/05-2005

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АНЕМИИ В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Калюта Т.Ю., Токарев В.П., Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г.
Саратовский государственный медицинский университет

Резюме

Исследование предпринято с целью изучить, является ли анемия независимым предиктором рецидивирующего течения острого инфаркта миокарда, и попытаться объяснить полученные результаты, используя метод многомерной статистики - «анализ соответствий». Обследован 171 пациент (средний возраст - $64,2 \pm 10$ года) с острым инфарктом миокарда. Все пациенты получали тромболитическую терапию; в исследование не включались больные с кровотечениями в анамнезе и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Определялось количество эритроцитов и уровень гемоглобина в капиллярной крови при поступлении. Учитывались пожилой возраст, класс сердечной недостаточности по Killip, длительность коронарного анамнеза, наличие перенесенных инфарктов, инсультов, сахарного диабета, артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, гипертрофии и дилатации левого желудочка по данным эхокардиографии. Наблюдение велось в среднем 21 день, фиксировались постинфарктная стенокардия и рецидивы инфаркта. Для многофакторного анализа использовались логистическая регрессия и анализ соответствий. Постинфарктная стенокардия без последующего реинфаркта отмечалась у 62 больных. Рецидив инфаркта - у 19 больных, у которых анемия выявлялась чаще (47,4%) по сравнению с подгруппой пациентов без рецидивирующей стенокардии и реинфаркта (25%; $p=0.002$). По данным однофакторного анализа и логистической регрессии не выявлено достоверной взаимосвязи анемического синдрома с постинфарктной стенокардией. В отношении реинфаркта анемия была независимым предиктором ($p=0.03$; Odds ratio - 3,11; 95 % CL 1,07 - 9,0). Роль анемии подтверждалась и «анализом соответствий», в результате которого было выявлено, что больные с реинфарктом и постинфарктной стенокардией существенно различаются между собой и отличаются от других пациентов по совокупности исходных характеристик. Таким образом, анемический синдром может быть независимым предиктором рецидива острого инфаркта миокарда. Анализ соответствий обладает существенной ценностью при анализе многомерной информации у больных с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, анемия, гемоглобин, постинфарктная стенокардия, реинфаркт, анализ соответствий.

Негативное влияние снижения уровня гемоглобина на тяжесть клинических проявлений кардиальной патологии известно клиницистам и активно изучается. Анемический синдром, по некоторым данным, связан с неблагоприятным прогнозом при различных заболеваниях сердца, в частности, при сердечной недостаточности [1]. Ранее нами было показано, что сниженный уровень гемоглобина у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциируется с более тяжелыми проявлениями острой сердечной недостаточности и развитием геморрагических осложнений, связанных с проведением тромболитической терапии [4]. Однако исследований взаимосвязи анемического синдрома с ближайшим прогнозом при инфаркте миокарда крайне мало. В частности, это касается риска реинфаркта. Кроме того, неизвестно, насколько «независимо» может быть влияние анемии на вероятность неблагоприятных исходов и каковы его механизмы. В этой связи представляется актуальным исследование, посвященное данной проблеме.

Безусловно, важным в этом случае является исполь-

зование метода статистики, адекватного поставленным задачам, которые относятся к классу задач о явлениях, не имеющих четкой зависимости от небольшого числа характеристик и, тем более, от одной

[3, 5]. Здесь необходимо учитывать влияние очень многих разнородных факторов, как правило, находящихся в тесном взаимодействии. Сложность исследуемых объектов и применяемые подходы к их изучению определяют то, что данные и результаты их обработки, полученные в ходе исследования, зачастую представляют собой совокупности, не поддающиеся непосредственному «визуальному» анализу. Последнее делает их объяснение крайне затруднительным. Класс задач, описанных выше, довольно характерен для медицины в целом.

Что касается острого инфаркта миокарда, то при изучении прогноза при этом заболевании в большинстве исследований используют метод логистической регрессии [3]. Однако, у этого метода статистики тоже есть описанные выше недостатки [2], и его использование в крайне незначительной мере помогает понять ме-

ханизмы, обуславливающие взаимосвязь того или иного показателя с исходами заболевания. В данной работе предпринята попытка решения этой проблемы с применением метода анализа соответствий, который является одним из разновидностей многомерной статистики, позволяющей исследовать нечисловые данные, выраженные в номинальных и порядковых шкалах.

Материал и методы

1. Контингент обследованных.

В исследование были включены 162 пациента, последовательно поступившие в первые 6 часов развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), сопровождающегося подъемом сегмента ST, в кардиологическое отделение клинической больницы №3 СГМУ в 1999-2002 гг.. Дополнительно проанализированы истории болезней 9 умерших пациентов с инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию в 1997-1998 гг. Всего проанализированы данные о 171 пациенте, среди которых мужчин было 109, средний возраст — $59,6 \pm 11$ лет; женщин — 62, средний возраст — $69,2 \pm 11$ лет. Лица старше 65 лет составили 46,7 % обследованных (80 человек). Диагноз инфаркта миокарда подтверждался повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в два раза. В исследование не включались больные, имевшие признаки других хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественные новообразования, туберкулез, кровотечения в анамнезе, противопоказания к введению стрептокиназы. Во всех случаях назначался аспирин, проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой в дозе 1500000 ЕД с последующей стандартной антикоагулянтной терапией путем внутривенной инфузии в течение 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени [17]. При отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости с первых суток инфаркта назначались бета-блокаторы и ингибиторы АПФ. По дополнительным показаниям назначались нитраты (45% больным), амиодарон и другие средства. Судьба больных прослеживалась в среднем 21 день с момента поступления. В стационаре фиксировались рецидивы инфаркта и развитие постинфарктной стенокардии по стандартным критериям [7], развитие летального исхода. До начала тромболитической терапии осуществлялся забор крови на гематологический анализ, по которому судили о количестве эритроцитов и гемоглобина. Кроме того, учитывались результаты еще 2-х заборов крови в течение первых 3-х суток нахождения в клинике. В случае развития геморрагических осложнений, которые также фиксировались, результаты исследования крови после кровотечения в работе не использовались. При анализе взаимосвязи показателей «красной» крови и ранних осложнений инфаркта учитывались данные, полученные до начала лечения, в остальных

случаях использовались результаты усреднения трех анализов. В соответствии с критериями ВОЗ, анемией считалось количество гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин [8]. Активные вмешательства по поводу анемии, выявленной при поступлении, за время госпитализации не предпринимались.

Трансторакальное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате ACUSON 120 XP/10 по стандартной методике на 5-7 день после поступления. Наличие дилатации и гипертрофии левого желудочка определялись, исходя из принятых критериев [6, 9]. Кроме анемии и данных эхокардиографии, в данной работе для включения в многомерные статистические модели учитывались пол, возраст, сахарный диабет, артериальная гипертония, класс острой сердечной недостаточности по Killip [15], перенесенный инфаркт, перенесенный инсульт, мерцательная аритмия, то есть известные предикторы неблагоприятного течения ОИМ [10].

2. Статистические методы.

В качестве характеристик выделенных групп использовались величины математического ожидания, среднее квадратичное отклонение, частоты признаков в процентах. Взаимосвязь анамнестических, лабораторных и инструментальных данных с исходами у пациентов с ОИМ была проанализирована с использованием рутинных однофакторных методов, многофакторной логистической регрессии, а также с помощью относительно нового для медицины статистического метода — анализа соответствий.

Характеристика метода анализа соответствий.

Целью анализа соответствий является представление многомерных нечисловых данных в координатном пространстве латентных переменных малой размерности (не выше третьего порядка) в надежде получить хорошо интерпретируемую конфигурацию исследуемых объектов (признаков, групп пациентов) в виде точек, то есть удобный для понимания график. При этом, в полученном метрическом пространстве близкие точки соответствуют похожим между собой отображаемым ими объектам, а далекие — менее похожим. Если расстояние между двумя точками по какой-либо оси координатного пространства велико, можно говорить о значительном различии между объектами (группами больных), а по корреляциям признаков с этой осью можно делать вывод о том, что же (какие симптомы и патофизиологические механизмы) определяет существенные различия между объектами, то есть дать интерпретацию осям. Определяется также, какое количество осей и в какой мере описывает все разнообразие данных.

В соответствии со стандартной процедурой анализа соответствия по результатам подсчетов нами был построен график (рис.1). Точки в пространстве отражали три совокупности больных: с рецидивом инфаркта, с

Таблица 1

Корреляция объектов-строк (учитываемых в анализе параметров) с осями координат

Параметры	1 ось	2 ось	3 ось
Мужской пол	0,5073452	0,4926548	3,853515E-30
Женский пол	0,7384014	0,2615986	7,55291E-30
Больные без сахарного диабета	0,8800205	0,1199795	9,850356E-35
Больные сахарным диабетом 2 типа	0,8153414	0,1846586	2,755655E-32
Артериальная гипертензия есть	0,2129105	0,7870895	1,960732E-30
Артериальной гипертензии нет	0,003214832	0,9967852	1,286874E-32
Не было инфаркта миокарда в анамнезе	0,169115	0,830885	1,704822E-30
Был инфаркт миокарда в анамнезе	0,6034543	0,3965457	1,093537E-31
Не было инсульта в анамнезе	0,167851	0,832149	3,049796E-30
Был инсульт в анамнезе	0,09041104	0,909589	1,759021E-32
Нет мерцательной аритмии	0,6740142	0,3259858	1,178252E-30
Есть мерцательная аритмия	0,7948634	0,2051366	2,915611E-32
Есть анемия	0,8967891	0,1032109	8,959266E-33
Нет анемии	0,7790356	0,2209644	1,648135E-31
Нет дилатации полостей сердца	0,9496394	0,05036062	4,831944E-38
Есть дилатация полостей сердца	0,9781796	0,02182037	3,065669E-32
Нет гипертрофии миокарда	0,9296199	0,07038008	1,967353E-33
Есть гипертрофия миокарда	0,04816812	0,9518319	1,10984E-32

постинфарктной стенокардией, но без реинфаркта и пациентов без рецидивов заболевания. Оси, по которым разносятся в пространстве эти точки, «образованы» всей совокупностью упомянутых выше признаков (диабет, гипертензия и т.д.), имеющих некую общую суть, отражением чего в пространстве и являлась эта ось.

Анализировалась корреляция учитываемых в нашей работе признаков с осями координат. Величина этой корреляции (r), как можно полагать, отражала взаимосвязь изучаемого нами признака с определенным патогенетическим механизмом (скрытой переменной) «формирующим» ось. В данном сообщении в расчет принимались коэффициенты корреляции больше 0,7.

Результаты и обсуждение

Длительность коронарного анамнеза у исследованных больных группы составляла в среднем 5 лет. Инфаркты миокарда в прошлом перенесли 51 больной (29,7 %), инсульты – 14 (8,1 %), артериальной гипертензией страдали 135 больных (78,9%), мерцательной аритмией – 22, сахарным диабетом – 15 (8,7 %) пациентов. Конечный диастолический размер левого желудочка в среднем составлял $5,46 \pm 0,71$ см и превышал норму в половине случаев, его гипертрофия имела место у трети больных. Таким образом, по составу пациентов настоящее исследование практически не отличалось от отечественных и зарубежных исследований острого инфаркта миокарда и тромболитической терапии [11, 13, 14, 16]. Анемия выявлена у 50 (29,2 %) обследуемых. Эти данные и их возможные объяснения с нашей стороны принципиально не отличаются от приводимых авторами ранее [4].

Результаты однофакторного анализа не выявили

различий по основным исходным характеристикам – в том числе, полу, возрасту, наличию гипертонии и сахарного диабета, перенесенных инфарктов, инсультов, мерцательной аритмии, массе миокарда между больными с анемией и остальными пациентами.

Эпизоды постинфарктной стенокардии без последующего реинфаркта в период пребывания в стационаре отмечались у 62 (36,25 %) больных. По встречаемости анемии (30,7 %), среднему уровню гемоглобина и эритроцитов эта группа пациентов достоверно не отличалась от остальных больных ОИМ.

Рецидив инфаркта отмечался у 19 (11,1 %) больных, что практически совпадает с данными литературы [7,12,13]. Анемия несколько чаще ($p=0,06$) отмечалась в группе лиц с рецидивирующим течением ИМ (47,4%), по сравнению остальными больными (27%), и существенно чаще ($p=0,002$) – по сравнению с подгруппой пациентов, у которых не было ни реинфаркта, ни постинфарктной стенокардии (25% случаев анемии). Средний уровень гемоглобина и эритроцитов у лиц с рецидивирующим течением острого инфаркта был несколько ниже ($126,8 \pm 15,7$ г/л и $3,9 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, соответственно), чем у лиц без рецидивирующего течения ИМ ($132,9 \pm 13,7$ г/л и $4,1 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, соответ-

Таблица 2

Доли собственных чисел*

оси	Доли собственных чисел
1 ось	0,5636465
2 ось	0,4363535
3 ось	8,775354E-32**

Примечание: * Доли собственных чисел отражают долю вклада осей в разделение исследуемых групп (объектов) в пространстве; ** число, близкое к нулю.

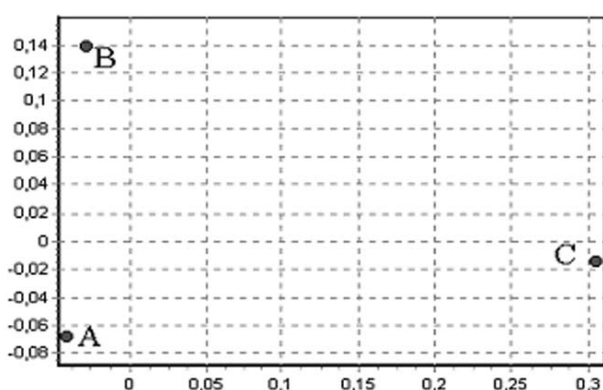


Рис. 1. Различия групп пациентов с инфарктом миокарда с различной выраженностью рекуррентной ишемии.

Примечание: группа А – пациенты без признаков рецидивирующей ишемии; группа В – пациенты с постинфарктной стенокардией; группа С – пациенты с реинфарктом.

ственно), однако различия не были достоверными ($p=0,07$ и $p=0,058$, соответственно).

По данным логистической регрессии нами не выявлено достоверной взаимосвязи анемического синдрома с постинфарктной стенокардией ($\chi^2=3,1$; $p=0,8$). Однако в отношении реинфаркта анемия была независимым предиктором ($p=0,03$; Odds ratio – 3,11; 95 % CL 1,07 – 9,0), наряду сахарным диабетом и Killip – классом. Необходимо отметить, что характеристики уравнения регрессии ($\chi^2=12,5$; $p=0,049$) не позволяют говорить о возможности точного прогноза рецидива инфаркта миокарда. Кроме того, обращает на себя внимание некоторое противоречие между отсутствием ассоциации анемического синдрома с развитием постинфарктной стенокардии и наличием взаимосвязи с рецидивированием инфаркта. При этом тесная взаимосвязь между постинфарктной стенокардией и реинфарктом считается давно установленной. Не исключено, что в определенной мере это было обусловлено особенностями используемого статистического метода, который требует соответствия данных определенной модели [3, 5]. Кроме того, представление данных в бинамиальном виде, которое обычно используется при применении логистической регрессии, обуславливает определенные потери их содержания [3, 5].

В этой связи была предпринята попытка использовать метод анализа соответствий. Наиболее демонстративными оказались результаты при включении в многофакторный анализ таких признаков, как пол, наличие диабета, артериальной гипертензии, инсульта и инфаркта в анамнезе, мерцательной аритмии, гипертрофии и дилатации полостей сердца по данным эхокардиографии, а также анемии.

Как следует из табл.1, для корректного описания всего многообразия полученных у больных с инфарктом миокарда данных оказалось достаточным двухмерное пространство. Исходя из этого, можно полагать,

что развитие постинфарктной стенокардии и реинфаркта в основном связаны с двумя основными патогенетическими факторами, которые в определенной мере соответствуют осям графика (рис. 1). Использование таблицы долей собственных чисел (табл. 1) позволяет расположить их в порядке убывания важности. Еще одним принципиальным результатом анализа соответствий было то, что три выделенные группы лиц, у которых рецидивировал инфаркт миокарда или была постинфарктная стенокардия, или отмечалось благоприятное течение заболевания в госпитальный период, отчетливо и существенно различались между собой по совокупности изучаемых характеристик (рис. 1).

Первая ось (горизонтальная на графике) определяла различия пациентов с реинфарктом и без такового. Обращает на себя внимание, что по этой оси (или фактору) пациенты с постинфарктной стенокардией и с благоприятным течением болезни практически не различались. Эта ось и различия по ней в большей степени объяснялись фактом наличия диабета, мерцательной аритмии, дилатации полости левого желудочка, а также наличием анемии (табл. 2). То есть у этих признаков отмечены высокие коэффициенты корреляции ($r>0,7$). Так как все эти факторы образуют в совокупности одну ось, это значит, что их объединяет нечто общее. Можно полагать, что общим патогенетическим механизмом, определяющим «суть» этой оси, являются ишемия миокарда, обусловленная как циркуляторными, так и метаболическими моментами. Причем, последние, очевидно, играют весьма значительную роль, о чем говорит «присутствие» анемии в этой совокупности признаков. Возможно, эта ось условно может быть названа: «Ишемия миокарда». Обращает на себя внимание, что по этой оси (или фактору) пациенты с благоприятным течением болезни и с постинфарктной стенокардией практически не различались. Возможно, у обсуждаемых пациентов с постинфарктной стенокардией не развился реинфаркт, отчасти по той причине, что ишемия миокарда исходно была не такой тяжелой.

Вторая ось определяет различия между всеми тремя выделенными группами больных. Причем больные с рецидивирующей стенокардией находятся «дальше» от лиц с благоприятным течением болезни, чем пациенты с реинфарктом. Какой же механизм болезни может обуславливать такое соотношение? Очевидно, это – склонность к спазму коронарных сосудов, который, как известно, имеет большое значение в появлении приступов нестабильной стенокардии, но не играет ведущей роли в развитии инфаркта миокарда. Это предположение некоторым образом подтверждается следующими статистическими данными. В формировании второй оси в основном «участвуют» гипертония, гипертрофия миокарда, наличие инсульта в анамнезе, что, как представляется, ассоциируется с сосудистыми нарушениями.

Очевидно, возможны и другие интерпретации полученных результатов, но основное достоинство используемого статистического метода, на наш взгляд, — это создание широких возможностей для анализа и объяснения.

Так как дилатация сердца может быть вторичной по отношению к реинфаркту, мы посчитали целесообразным еще раз провести анализ соответствий после исключения данных эхокардиографии из модели, хотя в нашем случае эти признаки способствовали интерпретации результатов. Принципиальных изменений в таблицах и на графике после повторных подсчетов не произошло, что подчеркивает возможность разделения больных по группам на основании первичной клинической информации до какого-либо углубленного обследования.

Литература

1. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН. // Журн. «Сердечная недостаточность». - 2003. - № 4. - С. 224 — 228
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 460 с.
4. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В. и др. Осложнения острого инфаркта миокарда и антитромботической терапии у больных с анемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. - № 5. - 70-75 с.
5. Каримов Р.Н. Обработка экспериментальной информации— Саратов: Копипринтер, 2002. — 113.
6. Митькова В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. - М.: Изд-во Дидар, 1988. — 360 с.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда: 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 466 с.
8. Харрисон Р. Т. Внутренние болезни. Пер. с англ. — М.: Практика, 2002. — 1 том. - 1536 с.
9. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография. - М.: Изд-во Мир, 1993. -347 с
10. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction)/ T.J. Ryan, E.M. Antman, N.H. Brooks et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1016-1030.
11. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction / R. C. Becker, J. M. Gore, C. Lambrew et al. // J Am Coll Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 1321-1326.
12. Moriel M., Benhorin J., Brown M.W et al. Detection and significance of myocardial ischemia in women versus men within six months of acute myocardial infarction unstable angina. The Multicenter Myocardial Ischemia Research Group // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. - № 10. — P. 798 — 804.
13. Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M. et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? // J Am Coll Cardiol. — 1991. — Vol. 18. - № 3. — P. 698-706.
14. Mahon N.G., O'rorke C., Codd M.B. et al. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era// Heart. - 1999. — Vol. 81. - № 5. — P.478 - 482.
15. Killip T., Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients // Am J Cardiol. — 1967. — Vol. 20. — P. 457 — 464.
16. Fullhaas J.U., Rickenbacher P., Pfisterer M. et al. Long-term prognosis of young patients after myocardial infarction in the thrombolytic era // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20. - № 12. — P. 993 - 998.
17. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO-2) Trial Investigators / Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1855 — 1863.

Abstract

The aim of the study was to determine whether anemia is an independent predictor for recurrent myocardial infarction (MI), and to interpret the results obtained, using multiple statistics method — correlation analysis. In total, 171 patients (mean age $64,2 \pm 10$ years) with acute MI were examined. All participants received thrombolytic therapy. Patients with bleeding in anamnesis or sever comorbidities were excluded from the study. Red blood cell and hemoglobin levels in capillary blood were measured at admission. The following parameters were registered: elderly age, heart failure class by Killip, coronary anamnesis duration, MI, stroke, diabetes mellitus, arterial hypertension, atrial fibrillation in anamnesis, left ventricular hypertrophy and dilatation at echocardiography. Mean follow-up period lasted for 21 days; post-MI angina and recurrent MI were registered. In multiple analysis, logistic regression and correlation analysis were performed. Post-MI angina without progression into recurrent MI was observed in 62 patients. Recurrent MI was registered in 19 participants; in this group, anemia was observed more often (47,4%) than in individuals without recurrent angina or MI (25%; $p=0,002$). According to univariate analysis and logistic regression results, there was no significant correlation between anemic syndrome and post-MI angina. Anemia was an independent predictor of recurrent MI ($p=0,03$; odds ratio 3,11; 95% CI 1,07-9,0). Anemia prognostic role was confirmed by correlation analysis: patients with post-MI angina and recurrent MI substantially differed from each other, as well as from other patients, by baseline characteristics. Therefore, anemic syndrome could be regarded as an independent predictor of recurrent MI. Correlation analysis is effective in assessing multiple information on acute MI patients.

Keywords: Acute myocardial infarction, anemia, hemoglobin, post-infarction angina, recurrent myocardial infarction, correlation analysis.

Поступила 12/05-2005

РЕАБИЛИТАЦИЯ

ЗНАЧЕНИЕ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК В ВОССТАНОВЛЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Велитченко В.К., Велитченко Е.В., Велитченко И.В.

Федеральный центр лечебной физкультуры и спортивной медицины; отделение функциональной диагностики ГКБ №81, Москва.

Физическая реабилитация является обязательным элементом лечения и вторичной профилактики при инфаркте миокарда. Показано, что длительные физические тренировки у пациентов, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ), способствуют увеличению работоспособности и порога анаэробного обмена, улучшению насосной функции левого желудочка (ЛЖ), снижению количества приступов стенокардии, сдерживанию ремоделирования ЛЖ и нормализации липидного спектра [9,10,11]. Реабилитация обеспечивает снижение риска среди больных с коронарной патологией [2,4]. Изменения в диете и стиле жизни в комбинации с медикаментозной терапией замедляют прогрессирование или вызывают регрессию коронарного атеросклероза [3,16].

Реабилитация больных с патологией сердца включает физический аспект, психологическую поддержку, особенно на ранних этапах реабилитационного процесса, выявление и устранение факторов риска, ведущих к прогрессированию заболевания, поддержание здорового образа жизни и облегчение возвращения к обычной профессиональной деятельности и домашним занятиям. При этом реабилитация больных с патологией сердца должна быть всеобъемлющей и, в то же время, индивидуальной.

После острого инфаркта миокарда больной нередко теряет способность к двигательной активности, у него резко снижается общая физическая работоспособность, развиваются комплексы психологической дезадаптации вплоть до невротических и психотических состояний. Зачастую это не позволяет человеку вернуться к трудовой деятельности не только в прежнем объеме, но даже ограниченно. В результате снижается социальный статус больного, ухудшается качество его жизни. Кроме того, причинами, влияющими на качество жизни пациента, являются также необходимость лечиться, ограничения в повседневной активности, возможное снижение доходов [5]. При удовлетворительном течении заболевания отмечается постепенное улучшение психического состояния и качества жизни больного, при неблагоприятном течении, напротив, психическое состояние и качество жизни больных в течение 1 года имеют тенденцию к ухудшению [15].

Реабилитация направлена не только на устранение симптомов, что достигается при медикаментоз-

ной терапии, но и на постепенное восстановление физической работоспособности, психологического статуса и, в итоге, профессиональных возможностей больного, а у пожилых людей - способности к полному самообслуживанию.

Одним из важных факторов является физический аспект реабилитации. Он направлен на восстановление физической работоспособности больных, что обеспечивается своевременной и адекватной активизацией больного, ранним назначением ему индивидуальной лечебной гимнастики, затем групповой лечебной физкультуры (ЛФК), дозированной ходьбы, а также специальных физических тренировок, проводимых сначала в лечебных учреждениях, а затем под самоконтролем в домашних условиях (см. Приложение).

Регуляция сердечной деятельности и влияние физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему (ССС) в норме и патологии

Величина ударного объема определяется длиной мышцы в момент начала сокращения, инотропным состоянием миокарда и постнагрузкой, т.е. напряжением, которое должна развить сердечная мышца во время сокращения. В свою очередь, сократимость миокарда увеличивается под воздействием симпатических влияний и угнетается при таких состояниях, как гипоксия миокарда, гиперкапния, ишемия, ацидоз. Кроме того, снижение сократимости происходит также при уменьшении массы активного миокарда (например, при ИМ).

Постнагрузка зависит от уровня артериального давления (АД) в аорте, определяемого, в том числе, периферическим сосудистым сопротивлением, физическими характеристиками сосудистого русла и объемом крови, выбрасываемой левым желудочком. Преднагрузка зависит от общего циркулирующего объема крови и его распределения.

Одним из значимых факторов, регулирующих сердечную деятельность, является физическая нагрузка. При физической работе сокращающиеся скелетные мышцы выдавливают кровь из венозных сосудов и с помощью венозных клапанов перемещают её в центральные отделы ССС. Кроме усиления насосной функции мышц, включаются такие механизмы, как гипервентиляция лёгких и веноконстрикция, что

приводит к возрастанию венозного возврата крови к сердцу, а, следовательно, наполнения желудочков кровью и увеличению сердечного выброса. При физической нагрузке активизируется симпатическая стимуляция миокарда, повышается концентрация циркулирующих катехоламинов, развивается тахикардия. Все эти изменения вызывают увеличение ударного объёма (УО), незначительно влияя на конечно-диастолические величины давления и объёма.

Максимальная физическая активность пациентов определяется максимальной способностью ССС доставлять кислород к работающим мышцам и способностью работающих мышц к утилизации кислорода. Уровень снижения физической активности после кардиальной атаки зависит от многих факторов, в том числе - от физической активности до коронарного инцидента, лечения, длительности постельного режима, объёма циркулирующей крови, резидуальной ишемии, возраста, состояния периферического сосудистого русла, состояния дыхательной системы, наличия различных внесердечных заболеваний и т.д.

Эффекты тренировок

По данным ряда авторов, физические тренировки влияют на клиническое состояние больных, психический статус, липидный и гормональный обмен, метаболизм катехоламинов и макроэргических соединений [6,7]. Физические тренировки способствуют развитию устойчивости к гипоксии, повышению переносимости физических нагрузок, улучшению процессов кислородного обмена за счёт повышения содержания окислительных ферментов, увеличения количества митохондрий, способствуют улучшению транспорта кислорода - в том числе, и за счёт увеличения количества капилляров. В результате происходит улучшение оксигенации и сократимости миокарда, что особенно ярко проявляется при использовании длительных тренировок. Физические тренировки снижают ЧСС и АД в покое и при субмаксимальной нагрузке, повышают выносливость и силу. При этом необходимо учитывать, что нагрузки высокой интенсивности могут спровоцировать ухудшение течения заболевания и привести к нарушению липидного спектра [12,13].

На начальном этапе физической реабилитации улучшение состояния больных происходит за счёт оптимизации распределения крови, изменения сродства гемоглобина к кислороду и улучшения проницаемости стенок сосудов для кислорода. В дальнейшем устанавливается более экономичный режим потребления кислорода.

Другие эффекты физических тренировок — такие, как снижение веса, повышение толерантности к глюкозе, повышение уровня неатерогенных липидов, нормализация уровня холестерина проявляются

быстрее и способствуют благоприятному течению заболевания. Лечение бета-блокаторами пациентов с коронарной патологией может несколько нивелировать эффект физических тренировок, хотя и не погасить его полностью.

Фазы реабилитации больных с ИМ

Выделяют 3 фазы реабилитации больных с ИМ: больничная, фаза выздоровления и поддерживающая, которые проводятся последовательно с обязательным соблюдением преемственности.

Больничная фаза начинается в блоке интенсивной терапии, фаза выздоровления соответствует пребыванию больного в отделении восстановительного лечения кардиологического санатория, поддерживающая фаза осуществляется в дальнейшем дома, под наблюдением кардиолога или участкового терапевта.

Стационарный этап реабилитации

В течение длительного времени соблюдение продолжительного постельного режима считалось необходимым условием лечения ИМ. Больному предписывался строгий постельный режим как минимум в течение 20 дней, затем, при положительной динамике и в случае отсутствия таких симптомов, как слабость, головокружение, боли в сердце, больному разрешалось сначала садиться, прислонившись к подушкам, затем свешивать ноги с кровати, ещё через несколько дней - вставать и двигаться по комнате не более 3-5 минут. Отрицательные стороны такого постельного режима были очевидны: уменьшалась масса скелетных мышц, развивался парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ухудшалась вентиляция лёгких, вплоть до возникновения ателектазов, создавались благоприятные условия для венозного тромбоза с последующими эмболиями в систему лёгочной артерии, развивалась декальцинация костей. Строгий постельный режим крайне негативно сказывался на психике больных. Однако всё это рассматривалось как вынужденная плата за создание оптимальных условий для поражённого миокарда. В 40-е годы было показано, что длительная гиподинамия неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему, а более ранняя активизация, при соблюдении необходимых предосторожностей, уменьшает число некоторых осложнений, преимущественно тромбоэмболий, и значительно ускоряет возвращение к активной жизни без какого-либо отрицательного влияния на ближайший и отдалённый прогноз ИМ. Всего лишь 3 часа ежедневного нахождения в вертикальном положении значительно снижает тяжесть последствий длительного постельного режима [1].

Постепенно сроки начала активизации и, соответственно, продолжительность госпитализации для больных ИМ стали сокращаться.

В настоящее время считается, что практически всем больным с 1-го дня болезни должны быть разрешены: поворот на бок, движения конечностями, пребывание в положении с приподнятой головой, продолжительность которого определяется самочувствием больного. При отсутствии сердечной недостаточности (СН) и других осложнений в течение первых 2-3-х дней больной должен большую часть дня находиться в постели и 1-2 раза присаживаться на 15-30 минут на прикроватный стул. Для дефекации используют судно. Использование прикроватного стульчака допускается у всех гемодинамически стабильных больных со стабильным ритмом, начиная с 1-го дня. Кровать должна быть оборудована подножкой, и больной должен жёстко толкать обеими ногами эту подножку по 10 раз в час в течение дня для предупреждения венозного стаза и тромбозов, а также для поддержания мышечного тонуса в ногах. При отсутствии ангинозных болей, тяжёлых нарушений кровообращения и сердечного ритма, тяжёлых внесердечных осложнений больной с помощью медперсонала может садиться на постели с опущенными ногами, умываться, чистить зубы, принимать пищу и бриться в удобном для него сидячем или лежащем положении. В первые дни при всех этих процедурах необходимо постоянное присутствие и участие медсестры и наблюдение со стороны врача. Плохая переносимость любого режима влечёт за собой его отмену на 2-3 дня.

Больным с неосложнённым течением ИМ и с лёгкими осложнениями уже на 2-3-й день может быть разрешена дефекация в припалатном туалете (в пределах нескольких метров от постели), куда при необходимости больной может быть отвезён на коляске.

Комплекс лечебных упражнений должен назначаться со 2-3 дня болезни. К 3-4-му дню больные с неосложнённым ИМ должны сидеть на стуле по 30-60 минут 2 раза в день. В это время им измеряют артериальное давление для выявления возможной постуральной гипотензии, которая может проявиться, как только больной станет ходить. Вставать и ходить по палате разрешают при отсутствии осложнений между 3-м и 5-м днём. Сначала разрешают пройти до туалета, если он находится рядом с палатой больного. Время ходьбы постоянно увеличивают и, в конце концов, разрешают прогулки по коридору (с ассистентом, по 100-600 шагов - от 33 до 100 метров) по несколько раз в день. К 5-6-му дню при неосложнённом течении инфаркта миокарда прогулки по коридору увеличиваются до 200 метров - 3 раза в день, разрешается самостоятельное мытьё головы с шампунем. При отсутствии осложнений пациент на данном этапе не нуждается в нахождении в постели более 12 часов в сутки.

Перечисленные выше начальные этапы физической реабилитации могут осуществляться в указанные

сроки полностью или частично у большей части больных с нетяжёлым течением ИМ. Такие мероприятия, как еда и туалет в сидячем положении, пользование прикроватным стульчаком с помощью медсестры, должны разрешаться с первых дней и более тяжёлым пациентам, если у них не наблюдается опасных осложнений и если при этом не появляются неблагоприятные симптомы. При плохой переносимости режима необходимо его отменить на 2-3 дня. Основные трудности возникают на более поздних этапах больницы реабилитации, когда часть больных бесконтрольно самостоятельно увеличивает интенсивность и продолжительность ходьбы и других физических нагрузок. В этом плане наиболее опасны первые дни после перевода из блока реанимации и интенсивной терапии или из блока постоянного наблюдения.

Перед выпиской необходимо проведение теста с физической нагрузкой. В неосложнённых случаях тестирование может быть выполнено уже с 7-го дня после ИМ, однако в большинстве случаев проба с физической нагрузкой проводится не ранее 10-20-х суток с начала заболевания. С помощью нагрузочного теста удаётся выявить больных из группы высокого риска, т.е. таких, у которых сразу после нагрузки или во время неё появляется приступ стенокардии, возникают изменения сегмента ST, гипотония или желудочковая экстрасистолия высоких градаций. Этим больным требуется особое внимание, кроме того, в связи с неблагоприятным прогнозом медикаментозного лечения и физической реабилитации, у таких пациентов следует решать вопрос о проведении коронарографии с последующей хирургической коррекцией коронарной недостаточности. Естественно, что при рецидивирующем течении инфаркта миокарда, острой аневризме сердца, эпизодах тромбозов, тяжёлой сердечной недостаточности, неконтролируемой артериальной гипертензии, серьёзных нарушениях ритма и проводимости сердца, а также некоторых других состояниях, проведение велоэргометрии в раннем постинфарктном периоде противопоказано [8].

Проведение теста с физической нагрузкой помогает также разработать индивидуальную программу физических тренировок, которая должна быть более интенсивной у больных с отсутствием осложнений и хорошей переносимостью физической нагрузки. Кроме того, по результатам нагрузочных проб оценивается функциональный класс больного. Наиболее популярной является классификация с выделением 4-х функциональных классов (таблица 1) [1].

К I классу относятся больные с заболеванием ССС, не испытывающие потребности в каких-либо ограничениях в связи с болезнью. Обычная бытовая активность не приводит к чрезмерной усталости, сердцебиению, одышке, стенокардию напряжения

Таблица 1

Характеристика функциональных классов пациентов по результатам пробы с физической нагрузкой

Метод исследования	Показатель	Функциональный класс			
		I	II	III	IV
Велоэргометрия	ДП (ЧСС*АДсист.:100)	Более 278	218 - 277	151 - 217	До 150
	Мощность последней ступени нагрузки кгм/мин	750 и выше	450 - 600	300	150 или проба противопоказана
Клинические данные	Степень нагрузки, вызывающая стенокардию напряжения	Чрезмерные нагрузки	Высокие нагрузки	Обычные нагрузки	Минимальные нагрузки
	СН	нет	Нет или I стадия	Нет или I-II ст.	Нет или II-III ст.

Примечание: ДП - двойное произведение; СН - сердечная недостаточность.

вызывают чрезмерные нагрузки, признаков сердечной недостаточности (СН) нет.

Больные, относящиеся ко II классу, вынуждены несколько ограничивать физическую активность. Они хорошо чувствуют себя в состоянии покоя, но физическая деятельность приводит к усталости, сердцебиению, одышке, стенокардию напряжения вызывают высокие нагрузки, СН нет или I стадия.

К III классу относятся больные, вынужденные существенно ограничивать физическую активность. Они чувствуют себя удовлетворительно в состоянии покоя, но даже умеренная физическая нагрузка приводит к появлению у них вышеперечисленных симптомов болезни, а стенокардию напряжения вызывают обычные нагрузки, СН нет или I-II стадии.

При IV функциональном классе больные не способны к какой-либо физической деятельности без боли или других неприятных ощущений. Симптомы сердечной и коронарной недостаточности могут обнаруживаться даже в состоянии покоя. Любая физическая активность приводит к появлению или усиливает неприятные ощущения, стенокардию напряжения вызывают минимальные нагрузки, СН нет или I-III стадия.

Показателями адекватной реакции на физическую нагрузку на больничном этапе реабилитации при ИМ являются учащение пульса на пике нагрузки в первые 2-3 минуты после её прекращения не более чем на 20 ударов в 1 минуту, учащение числа дыханий не более чем на 6-9 в 1 мин. (допускается кратковременное ощущение кратковременной одышки, если оно не сопровождается другими неблагоприятными симптомами и исчезает самостоятельно в течение 2-3 мин.), повышение систолического АД на 20-40 мм рт. ст. и диастолического - на 10-12 мм рт.ст. При этом систолическое АД не должно превышать 180 мм рт.ст., а диастолическое - 100-105 мм рт.ст. Возможно и урежение сердечных сокращений не более чем на 10 ударов в мин или снижение АД не более чем на 10 мм рт.ст.

Отсутствие динамики пульса и АД вследствие незначительности физической нагрузки нередко наблюдается при дыхательных упражнениях и наиболее лёгком комплексе упражнений для конечностей. Повы-

шение или понижение показателей пульса, АД и дыхания, выходящее за пределы адекватной реакции, всегда свидетельствуют о чрезмерности нагрузки. В этом случае необходимы исключение некоторых упражнений или уменьшение числа упражнений данного типа, либо увеличение интервалов между упражнениями. При необходимости больной возвращается на предыдущий этап активизации.

Все сдвиги функциональных показателей в пределах адекватной реакции должны возвращаться к исходному уровню в течение 2-3-х минут (максимально - в течение 5-и минут) после окончания нагрузки.

По мере улучшения состояния больного для наилучшей реабилитации и возвращения больного к активной жизни, в срок 3-4-х недель после инфаркта миокарда необходимо способствовать выполнению пациентом повседневных домашних обязанностей, адекватных нагрузкам, не превышающим 40-50% от пороговых (способных вызвать ишемию). При этом ЧСС на высоте нагрузки должна достигать 110-120 уд/мин, что поможет восстановить физическую форму больного и вернуть его к активному образу жизни.

Постстационарный этап реабилитации

После выписки больного реабилитация продолжается на постстационарном этапе. Основой физической реабилитации на этом этапе являются систематические физические тренировки.

Существуют различные методы тренировок, показавшие свою безопасность и эффективность:

- 1) контролируемые (проводимые в условиях лечебного учреждения): групповые и индивидуальные;
- 2) неконтролируемые или частично контролируемые (проводимые в домашних условиях по индивидуальному плану).

Основными целями длительных тренировок являются:

- восстановление функции ССС с помощью включения механизмов компенсации кардиального и экстракардиального характера;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;

- вторичная профилактика ишемической болезни сердца;
- восстановление трудоспособности и возвращения к профессиональному труду
- возможность частичного или полного отказа от медикаментозного лечения;
- улучшение качества жизни больного.

К занятиям могут привлекаться больные обоих полов, разного возраста, хотя в ряде случаев лучше выделять в отдельную группу пациентов старше 60 лет. При отборе больных учитывается их желание сотрудничать, а также реальные возможности организма. В первую очередь, в тренировочные группы должны включаться больные трудоспособного возраста с фактором риска в виде гипокинезии, относящиеся ко II и III функциональным классам. Больные I класса практически не нуждаются в строго контролируемых тренировках, они могут заниматься в группах здоровья по месту жительства или самостоятельно. Больным IV класса групповые тренировки противопоказаны. Для них разработаны индивидуальные занятия малой интенсивности. При формировании групп следует также выделить «сильную» и «слабую» группы, при этом в слабую входят больные III-го, а в сильную - II-го функционального класса.

Необходимо помнить, что длительные групповые физические тренировки противопоказаны при:

- аневризме ЛЖ с неорганизованным или подвижным тромбом;
- аневризме аорты;
- стенокардии IV функционального класса, нестабильной стенокардии;
- тяжёлых нарушениях сердечного ритма и проводимости;
- СН II Б степени и выше;
- сопутствующих заболеваниях, мешающих проведению тренировок (полиартриты с нарушением функции суставов, дискогенные радикулиты, дефекты и ампутации конечностей).

Тренировки проводят в спортивном зале или на открытом воздухе 3 раза в неделю по 30 - 60 минут. Оптимальное число больных в группе до 12 - 15 человек. Курс тренировок делят на 2 периода: подготовительный и основной. Последний, в свою очередь, делят на 3 этапа, что позволяет осуществить плавный переход от более лёгких физических тренировок к более тяжёлым, предотвращая возможность перетренировки [14].

Интенсивность нагрузки основывается на уровне ЧСС больного во время нагрузки. При этом цель тренировки — достигнуть ЧСС, равную 65% от пороговой. В некоторых случаях ЧСС в покое настолько велика, что ЧСС, равная 65% от максимальной, составляет число, близкое к ЧСС покоя. В этих случаях вычитывают 40 - 50% от разницы между максимальной

ЧСС и ЧСС в покое, это число прибавляют к ЧСС в покое, и получается целевая ЧСС :

$$\text{Целевая ЧСС} = (\text{ЧСС}_{\text{макс.}} - \text{ЧСС в покое}) \times 0,5 + \text{ЧСС в покое}$$

Тренировку рук, особенно изометрические нагрузки, обычно запрещают, т.к. это вызывает диспропорциональное повышение АД по сравнению с уровнем ЧСС. Кроме того, тренировки с динамическими нагрузками более эффективны, чем изометрические тренировки, т.к. они вызывают более значительное увеличение функциональных возможностей сердца и повышение физической работоспособности в ответ как на изометрическую, так и на динамическую нагрузку.

Наиболее предпочтительны динамические нагрузки на нижние конечности — такие, как прогулки, занятия йогой, дозированная ходьба, велосипед. Начиная с 4-й недели, для тренировок может быть также использован тредмил. В условиях кардиологического санатория чаще используется ходьба по пересечённой местности. Тренирующие нагрузки ходьбой с углом от 0 до 4° являются наиболее физиологичными, т.к. в этом диапазоне наблюдается высокая степень согласованности функций ССС и скелетной мускулатуры. При больших углах уклона происходит их рассогласование с чрезмерным приростом ЧСС.

Если необходимо тренировать руки и плечи, можно использовать лёгкие гантели для рук в процессе выполнения ходьбы, упражнений йоги и т.д. Тренировка силы конечностей, как верхних, так и нижних, может быть рекомендована некоторым пациентам, чья профессиональная деятельность связана с нагрузкой на конечности, но в более поздние сроки.

В процессе тренировок необходимо контролировать пульс и физическое состояние пациентов. Кроме того, периодически выполняются инструментальные методы исследования, такие как ЭКГ, суточное мониторирование по Холтеру, при котором обращают внимание, прежде всего, на наличие эпизодов ишемии, в том числе и безболевой, и эхокардиография, где необходимо оценить сократимость миокарда, динамику сердечного выброса, геометрию сердца, наличие тромбов в полости левого желудочка, а также давление в лёгочной артерии.

Безусловно, процесс реабилитации не заменяет лекарственную терапию, а является её дополнением. Поэтому все пациенты должны получать тщательно подобранную адекватную терапию, а пациентам с признаками ишемии возможно дополнительное назначение антиангинальных лекарственных препаратов — в частности, нитратов короткого действия на время тренировок. Целевая ЧСС при выполнении нагрузки у таких пациентов не должна превышать ЧСС на 10 ударов меньше пороговой. Кроме того, для таких пациентов рекомендуется расширенный контроль во

Таблица 2

Допустимые виды и объём двигательной активности для больных ИБС различного функционального класса

Вид активности	Функциональный класс			
	I	II	III	IV
А. Циклические движения				
Бег	++	+	-	-
Ходьба				
быстрая (130 шагов в мин.)	+++	++	-	-
средняя (100-120 шагов в мин.)	+++	+++	++	-
медленная (менее 80-90 шагов в мин.)	+++	+++	+++	+
Подъём по лестнице (число этажей)	5 и более	До 5	2 - 3	-
Ношение тяжестей (кг)	15 - 16	8 - 10	3	-
Б. Бытовые нагрузки				
Пиление дров	+	-	-	-
Работа ручной дрелью				
удобная поза	++	+	-	-
неудобная поза	++	-	-	-
Работа с пылесосом	++	+	-	-
Мытьё отвесных поверхностей				
удобная поза	++	+	-	-
неудобная поза	+	-	-	-
Вытирание пыли	+++	+++	++	+
Мытьё посуды	+++	+++	++	+
Стирка				
удобная поза	++	+	-	-
неудобная поза	+	-	-	-

Примечание: (+) – активность разрешается, число плюсов условно отражает допустимый объём или интенсивность выполнения нагрузки; (-) – активность не разрешается.

время выполнения нагрузок, в том числе ЭКГ - мониторинг, что особенно важно на начальных этапах тренировок.

Выполнение физических нагрузок не лишено риска. У пациентов, получающих оптимальную терапию, риск связан с превышением уровня нагрузки, определённого по нагрузочным тестам. Кроме того, безопасность тренировок определяется правильностью отбора пациентов и контроля в течение физической нагрузки. Перед каждой тренировкой состояния, связанные с высоким риском, должны быть скорректированы. Если это невозможно, безопасность выполнения упражнений необходимо тщательно обсудить и, в случае положительного решения, прибегнуть к более высокому уровню контроля.

Прекращение занятий через несколько недель может привести к исчезновению эффекта тренировок. Наилучшим вариантом в этом отношении является продолжение тренировок в домашних условиях с использованием индивидуально разработанной программы тренировок, занятиями на велотренажёре, комплексом упражнений на свежем воздухе. При этом рекомендуется заведомо безопасная нагрузка с ЧСС, равной 50% от максимальной.

Кроме того, больным I-го функционального класса (ФК) доступны бег, ходьба в самом быстром темпе,

подъём по лестнице до 5-6-го этажа, подъём тяжестей до 15 - 16 кг. Активность в повседневной деятельности практически не ограничена. С осторожностью и кратковременно разрешается пилить, мыть отвесные поверхности и стирать.

У больных II ФК бег должен носить кратковременный и неинтенсивный характер, допускается ходьба всех темпов, включая быструю, подъём по лестнице ограничен 4-5-м этажом, ношение тяжестей - 8-10 кг, желательно с равномерным распределением нагрузки на обе руки. Домашняя активность у таких больных несколько ограничена. Им не разрешается работа дрелью, мытьё отвесных поверхностей и стирка в неудобном положении.

У больных III ФК ходьба допускается в индивидуально переносимом режиме, подъём по лестнице ограничивается 2-3-м этажами, возможно ношение тяжестей до 3-х кг. Круг возможностей выполнения домашних работ существенно ограничен: разрешается мытьё посуды, вытирание пыли.

Для больных IV ФК допускается лишь медленная ходьба с периодическими остановками. Из домашней активности разрешается ограниченное по времени и интенсивности мытьё посуды и вытирание пыли (табл. 2).

Таким образом, физический этап реабилитации

больных, перенесших инфаркт миокарда, является весьма важным в восстановлении не только физической самостоятельности и работоспособности, но и

психологического статуса, что позволяет человеку вернуться к прежнему, активному образу жизни и почувствовать себя вновь социально востребованным.

Приложение

1. И. п. — о. с. Ходьба со сменой темпа через 20 сек. Дыхание произвольное.

2. И. п. — руки к плечам. Ходьба с вращением в плечевых суставах в обе стороны. Дыхание произвольное.

3. И. п. — о. с. 1-4 — руки вверх, сжимая и разжимая пальцы и кулак — вдох; 5-8 — опуская руки, поочередно расслабить кисти, предплечья, плечи — выдох.

4. И. п. — о. с., руки на поясе. 1-2 — поднимая прямую левую ногу вперед, стараться коснуться правой кистью носка — выдох; 3-4 — опустить ногу и руку — вдох. То же — с другой ноги и руки.

5. И. п. — о. с., руки перед грудью. 1 — шаг левой, вперед — руки в стороны — вдох; 2 — приставить правую ногу — и. п. — выдох. То же — с другой ноги.

6. И. п. — о. с., в опущенных руках гантели (2-3 кг).

1-2 — руки через стороны вверх — вдох; 3-4 — и. п. — выдох.

7. И. п. — о. с. 1-2 — присесть на носках, руки вперед — выдох; 3-4 — и. п. — вдох.

8. И. п. — о. с., ноги врозь, в опущенных руках гантели (3-4 кг). 1-2 — поворот вправо, руки к плечам — выдох; 3-4 — и. п. — вдох. То же — в другую сторону.

9. И. п. — о. с. 1-2 — руки в стороны — вдох; 3-5 — согнуть левую ногу, обхватив ее руками, прижать к животу — выдох. То же — правой ногой.

10. И. п. — о. с., в опущенных руках гантели (3-4 кг).

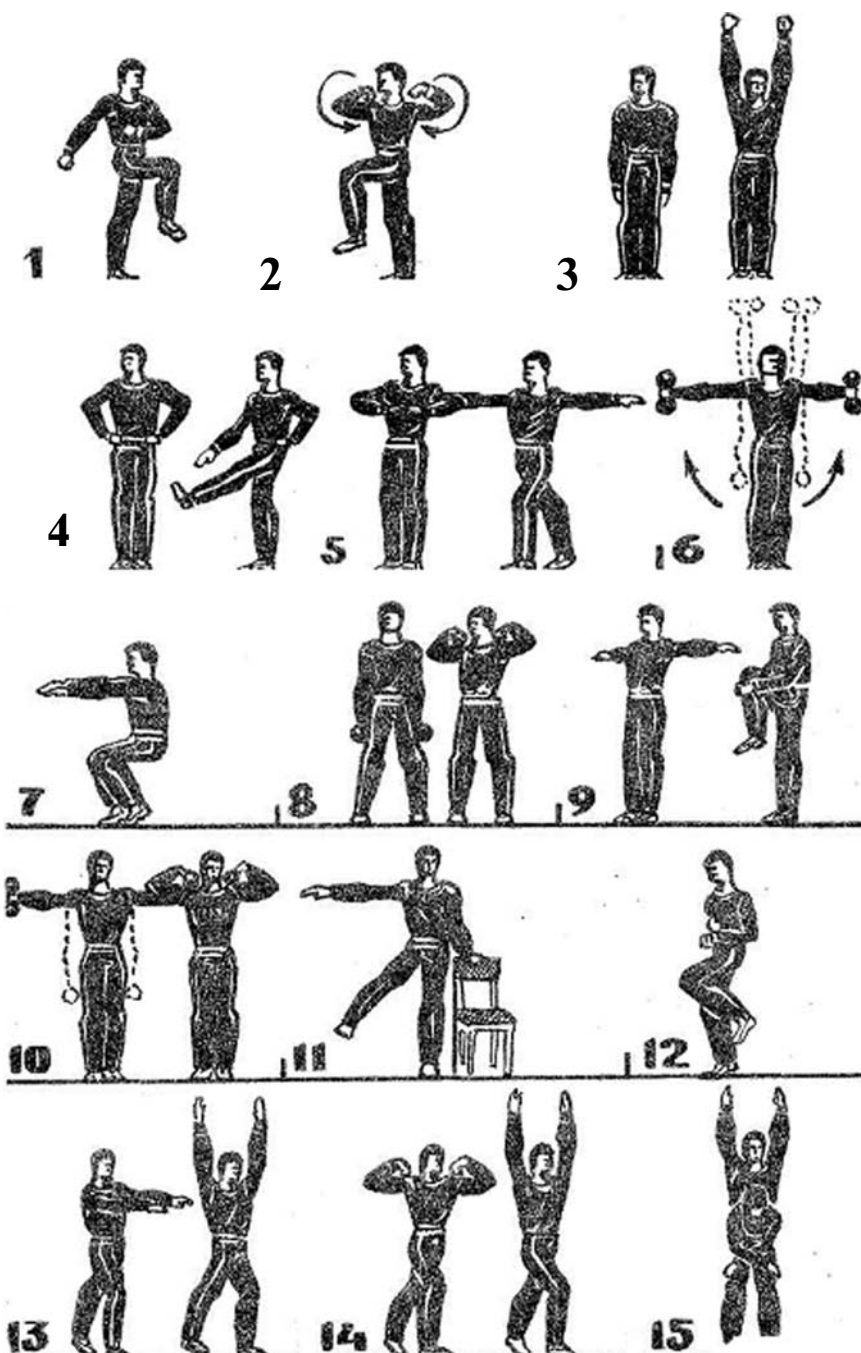
1 — руки в стороны — вдох; 2 — кисти к плечам — выдох; 3 — руки вверх — вдох; 4 — через стороны вниз — выдох.

11. И. п. — о. с., левым боком к стулу, держась за его спинку. Маховые движения правыми рукой и ногой вперед, в сторону, назад. Вернуться в и. п. То же — левыми рукой и ногой. Дыхание произвольное.

12. И. п. — о. с. Бег трусцой 1 км*. Постепенно уменьшая темп, перейти на ходьбу в среднем и медленном темпе (2 км.)

13. И. п. — в ходьбе. Руки вперед, вверх — вдох; расслабленно через стороны вниз — выдох.

14. И. п. — в ходьбе. На каждый счет: левую руку — к плечу, правую — к плечу, левую вверх, правую вверх, левую — к плечу, правую — к плечу, левую вниз, правую вниз. То же — с правой руки.



Дыхание произвольное.

15. И. п. — о. с. 1-4 — встряхивая руки вверх — вдох; 5-8 — наклон вперед, руки через стороны вниз, свободное

покачивание руками скрестно и в стороны — выдох.

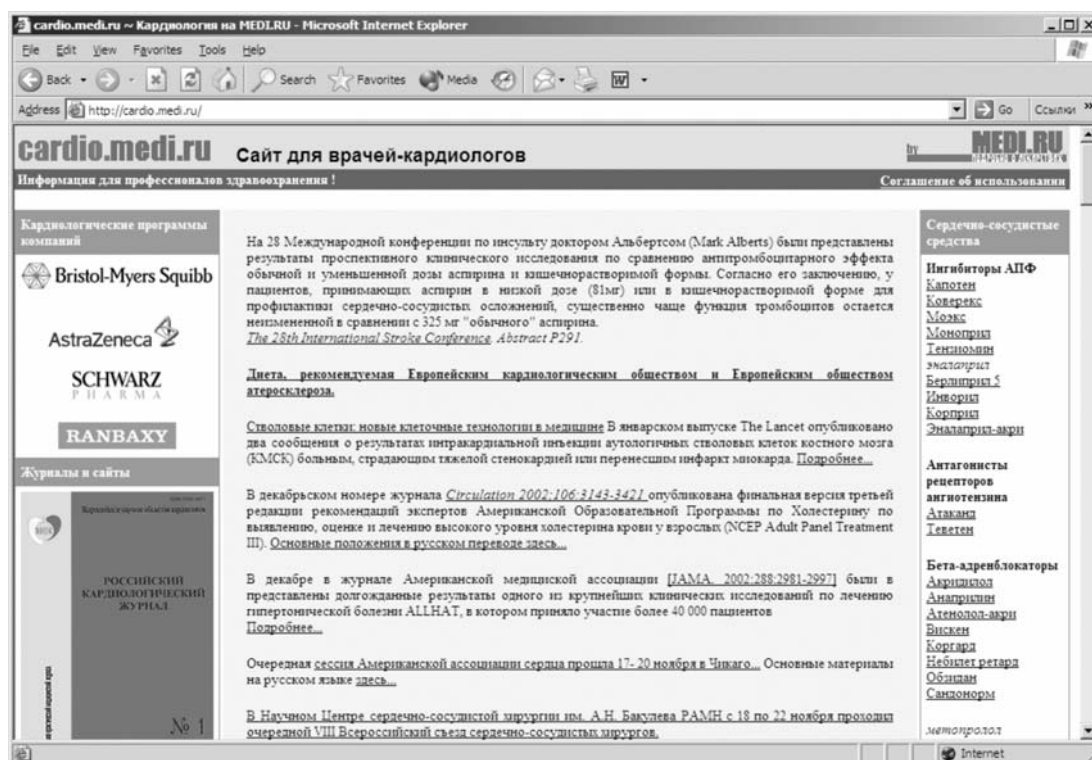
* После бега трусцой или 2 км ускоренной ходьбы — 10 мин отдыха.

Литература

- Braunwald E. Heart disease. Saunders company 1998.
- Brochu M, Pohlman ET, Savage P, Ross S, Ades PA. Coronary risk profiles in men with coronary artery disease: effects of body composition, fat distribution, age and fitness//Coron Artery Dis 2000;11:137-44.
- Maroto M., Artigao R, Mortales D. et al. Cardiac Rehabilitation in Patients With Myocardial Infarction: a 10-Year Follow-Up Study//Rev Esp Cardiol. 2005, 58(10):1181-1187
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease//Circulation 2000;102:1358-63.
- Witt BJ, Thomas RJ, Roger VL. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: a review to understand barriers to participation and potential solutions//Eura Medicophys. 2005 Mar;41(1):27-34
- Аронов Д.М. Постстационарная реабилитация больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе//Кардиология 1998; 8:39-44.
- Аронов Д.М., Красницкий В.Б. Физические тренировки в реабилитации и вторичной профилактике ишемической болезни сердца после острых коронарных инцидентов на амбулаторно-поликлиническом этапе. (Российское кооперативное исследование)//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4:4 (прил):24.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии/ М. «Медпресс-информ» 2002.
- Аронов Д.М., Нагиев Ю.К. Влияние физической реабилитации на коронарную микроциркуляцию у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза. Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии: Материалы Международного конгресса «Здравница-2003»//Кисловодск, 14-17 окт., 2003. — Москва, 2003.С.36
- Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Кардиологическая реабилитация в России — проблемы и перспективы // Росс. кардиол. журн. 2001;6:4-9.
- Бородин Л.М., Шалаев С.В., Тейфенберг Д.В. Влияние физических тренировок на функциональное состояние миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология 1999; 6:16-21.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липид-транспортной системы и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа//Кардиология 2005;11:32-39.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию//Кардиология 2003;3:43-49.
- Велитченко В.К., Велитченко Н.В. После инфаркта// М.: Советский спорт. 1990.
- Хадзегова А.Б., Айвазян Т.А., Померанцев В.П. и др. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода//Кардиология 1997;1:28-32.
- Ярошенко В.П., Белякин С.А., Шегольков А.М. и др. Этапная реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику. Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии: Материалы Международного конгресса «Здравница-2003», Кисловодск, 14-17 окт., 2003. — Москва, 2003. С. 236.

Поступила 07/10-2005

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



ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кудаев М.Т., Масуев К.А., Сулейманов С.Ш.

Республиканский кардиологический диспансер, г. Махачкала.

Резюме

100 больных ИБС с СН I-III ФК лечились методом ГТ. 50 больных служили контрольной группой. В результате лечения были получены данные, свидетельствующие о повышении работоспособности сердечной мышцы, коронарного резерва. Все это привело к улучшению «качества жизни» пациентов.

Ключевые слова: реабилитация, хроническая сердечная недостаточность, гипокситерапия.

Хроническая сердечная недостаточность (СН), как одна из наиболее тяжелых клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС), занимает первые места среди причин инвалидности и смертности, вызывая более тяжелое клиническое течение, увеличение частоты осложнений, большое количество летальных случаев, обуславливая сложность терапии и реабилитации. Выживаемость больных с тяжелой сердечной недостаточностью составляет чуть более 50% в год. Частота СН, обусловленной ИБС, по сводным данным, касающимся 13 многоцентровых рандомизированных исследований, составила 68%, в одном эпидемиологическом исследовании признаки ИБС были обнаружены у 95% неотобранных больных СН. В общей популяции взрослого населения СН выявляется ежегодно у 1-2% населения, в России число этих больных составляет, предположительно, не менее 12-14 миллионов человек. По статистическим данным, это — единственная патология сердечно-сосудистой системы, распространенность которой в большинстве стран мира увеличивается [4,3,10]. По мнению Е.И.Чазова, ИБС является полигенным заболеванием и обусловлено комплексом взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений. Поэтому, настойчивый поиск новых средств и их комбинаций, обладающих полипатогенетическим действием, в последние годы привел к росту интереса к изучению немедикаментозных методов лечения кардиологических больных [8,12].

До последнего времени считалось, что активным физиотерапевтическим лечением могут быть охвачены лишь больные ИБС без признаков СН или же с недостаточностью кровообращения не выше I стадии. Работ, посвященных изучению возможности реабилитации больных ИБС, СН более высоких градаций, природными и физическими факторами мало [1,2,5,9]

В экспериментальных работах установлено, что адаптация к гипоксии обладает прямым кардиоза-

щитным эффектом, который реализуется как за счет антиишемической защиты (развитие коллатералей), так и за счет прямого цитопротективного действия. Все это приводит к тому, что ожидаемая зона инфаркта миокарда оказывается меньше, а сократительная функция сердца лучше, чем в контроле [6,7].

Представляет интерес изучение лечебных эффектов метода прерывистой нормобарической гипокситерапии (ГТ), его влияние на показатели функционального состояния сердечной мышцы и коронарный резерв, другие факторы, определяющие «качество жизни» пациентов.

Целью настоящей работы явилось изучение клинических и параклинических эффектов прерывистой нормобарической гипоксической терапии у больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью.

В соответствии с поставленной целью, были сформулированы основные задачи исследования.

1. Оценить действие ГТ на работоспособность сердечной мышцы, коронарный, инотропный и хронотропный резерв миокарда.
2. Оценить влияние ГТ на клинические проявления и «качество жизни» больных ИБС, СН.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 150 больных ишемической болезнью сердца, (классификация ИБС — ВОЗ, 1979), хронической сердечной недостаточностью I-II стадии по Стражеско — Василенко, I — III функционального класса (по NYHA). Из них 50 больных представляли собой контрольную группу. Больные были отобраны методом случайной выборки из пациентов, проходивших реабилитацию в республиканском кардиологическом диспансере: 96 мужчин и 54 женщины.

Случайная выборка пациентов в исследовании была распределена по возрасту следующим образом: подавляющее число наблюдавшихся больных — 87,3% — люди трудоспособного возраста в возрасте от

Таблица 1
Распределение больных по функциональному классу
сердечной недостаточности

Показатель	1 ф/к	2 ф/к	3 ф/к	Всего
Количество больных	35	68	47	150
Процент	23,3	45,3	31,4	100

41 до 60 лет. По характеру трудовой деятельности пациенты распределились следующим образом: 53% составили лица умственного труда, 47% – физического труда. Из экзогенных факторов риска у больных были выявлены следующие: курение – у 44%, артериальная гипертония – у 56%, гиподинамия – у 34%, психоэмоциональные перегрузки – у 67%. Из эндогенных факторов риска наиболее часто встречались: избыточная масса тела – у 21%, гиперхолестеринемия – у 38%. Более чем у половины больных наблюдалось сочетание нескольких факторов риска. Больные, взятые под наблюдение, имели различную продолжительность ишемической болезни сердца. У большей части больных (79,3 %) стаж ИБС составлял до 6 лет, у 20,7 % – свыше 6 лет. Инфаркт миокарда перенесли 116 (77,3 %) больных, из них повторный – 22 (18,9 %).

Распределение больных, включенных в обследование, по функциональному классу сердечной недостаточности представлено следующим образом: около 70% больных имели I – II функциональный класс сердечной недостаточности, 30% больных относилась к более тяжелому – III функциональному классу, что свидетельствовало о значительной клинической тяжести изучаемого контингента. Продолжительность периода выявленной сердечной недостаточности в целом по группе составила $3,8 \pm 1,3$ года. Из субъективных ощущений следует отметить одышку при различной степени физической нагрузки, которая наблюдалась практически у всех больных 129 (86%). Сердцебиение, неритмичная работа сердца беспокоила 52 (35 %) пациентов. Кроме того, у 42 (28%) больных наблюдались отеки нижних конечностей той или иной степени. Боли сжимающего характера с локализацией за грудиной, с иррадиацией в левое плечо, руку, лопатку при физической нагрузке разной степени интенсивности возникали у 36 (24%) больных. У 23 (15,7%) имели место безболевые эпизоды ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования. Из сопутствующих заболеваний у исследуемых встречались: артериальная гипертония I – II степени у 47 (31,2%), ожирение – у 18 (12%), сахарный диабет II типа – у 29 (19,5%), шейно-грудной остеохондроз – у 69 (46,5%). При электрокардиографическом обследовании у 105 (70%) больных наблюдались рубцовые изменения в миокарде, у 18 (12%) больных имелись изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T), у 38

(25%) больных наблюдалась постоянная форма мерцательной аритмии, у 27 (18%) имелась наджелудочковая, а у 57 (38%) – желудочковая – экстрасистолия. Блокада левой ножки пучка Гиса наблюдалась у 12 (8%), правой – у 14 (9%) больных. У 83 (55%) больных имелись признаки гипертрофии левого желудочка. При проведении холтеровского мониторирования у обследованных больных зарегистрированы эпизоды ишемии миокарда в 105 (70%) случаях, длительность одного эпизода $3,2 \pm 0,6$ минуты, которые проявлялись депрессией сегмента ST более 1,5 мм – в среднем $1,78 \pm 0,1$ мм. Клиническое значение нарушений ритма сердца и эпизодов ишемии миокарда у данной категории пациентов рассматривается в качестве непосредственной причины развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Учитывая тяжесть заболевания, все больные получали базисную и симптоматическую терапию, начатую до и продолженную во время исследования и включавшую: пролонгированные нитраты, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы. Таким образом, медикаментозное лечение не влияло на оценку результатов немедикаментозных способов реабилитации. Решение поставленных в работе задач осуществлялось с помощью комплексного обследования больных общеклиническими, биохимическими и инструментальными методами. Все исследования проводились до лечения и после полного курса реабилитации.

1. Общеклинические – опрос, осмотр, ЭКГ.
2. Велоэргометрия с расчетом показателей, отражающих состояние коронарного резерва и работоспособность сердечной мышцы.
3. Суточное мониторирование электрокардиограммы.
4. Проба Штанге.
5. Проба с 6 – минутной ходьбой.
6. Уровень тревожности по анкете Teulor
7. Корректирующая проба Бурдона.
8. Оценка качества жизни по шкале «Качество жизни».

Методика прерывистой нормобарической гипоксической терапии заключалась в следующем: больным проводили гипоксическую пробу, заключающуюся в дыхании гипоксической смесью, содержащей 12% кислорода и 98% углекислоты в течение 5 минут, затем 5 минут – дыхание атмосферным воздухом. После 3 циклов дыхания гипоксической смесью оценивали общее самочувствие больных, отмечали отрицательные реакции, измеряли процент насыщения крови кислородом, артериальное давление, пульс. При хорошей переносимости процедуры на следующий день больным проводили полный цикл гипоксической терапии, состоявший из 6 циклов дыхания гипоксической смесью по 5 минут и 5 минут дыхания

Таблица 2

Влияние курса прерывистой нормобарической гипоксической терапии на показатели работоспособности сердечной мышцы и коронарный резерв

Показатель	До лечения	После лечения	p
Общий объем выполненной работы (Вт)	350,0 ± 39,9	384,8 ± 44,7	< 0,05
Двойное произведение (ед)	211,2 ± 24,3	235,2 ± 24,3	< 0,05
Индекс работоспособности сердца (ед)	43,8 ± 1,6	47,3 ± 1,7	< 0,05
Хронотропный резерв сердца (ед)	65,3 ± 5,5	74,8 ± 7,6	< 0,01
Илотропный резерв миокарда (ед)	43,5 ± 2,6	47,8 ± 2,5	< 0,5
Коэффициент расходования резервов миокарда (ед)	5,7 ± 0,7	4,8 ± 0,6	< 0,05
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	347,7 ± 96,9	447,5 ± 96,9	< 0,01
Проба Штанге (сек)	37,1 ± 14,9	54,3 ± 19,1	< 0,001

атмосферным воздухом. Весь цикл занимал 1 час, на курс 10 процедур ежедневно.

По критериям, рекомендованным Научно-исследовательским Центром восстановительной терапии и курортологии, мы оценивали результаты проведенного лечения, которые дифференцировали следующим образом:

а) значительное улучшение, заключающееся в уменьшении проявлений сердечной недостаточности, исчезновении или урежении приступов стенокардии, увеличении толерантности к физической нагрузке, снижении артериального давления, положительной динамике показателей функциональных методов исследования, значимом улучшении «качества жизни».

б) улучшение, заключающееся в уменьшении основных клинических проявлений сердечной недостаточности, урежении приступов стенокардии, снижении артериального давления при отсутствии значительных изменений показателей функциональных методов исследования и незначительном улучшении качества жизни пациентов;

в) без динамики, когда отсутствовала динамика клинических проявлений сердечной недостаточности, стенокардии, артериальной гипертензии при отсутствии изменений показателей функциональных методов исследования, при отсутствии динамики в качестве жизни пациентов;

г) ухудшение — усиление выраженности проявлений сердечной недостаточности, стенокардии, наряду с повышением артериального давления, отрицательной динамикой показателей инструментальных методов исследования, ухудшением качества жизни пациентов.

Статистическая обработка результатов исследова-

ния проводилась на компьютере PC AT Pentium 2 с использованием пакета прикладных программ. Определялись средние величины вариационного ряда (средняя и ошибка средней — $M \pm m$, среднее квадратичное отклонение — σ ; применялся разностный метод с вычислением t — критерия по Стьюденту, достоверность различия результатов исследования (p). Различия между двумя средними величинами считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полный курс ГТ получили 100 больных, 50 больных — контрольная группа — получали только медикаментозную терапию. Ни в одном случае ГТ не было выявлено отрицательных реакций, потребовавших отмены лечения. Результаты динамики функционального состояния сердечно-сосудистой системы после проведенного лечения представлены в табл. 2. ?

Как видно из представленной таблицы, по результатам теста с «двойным произведением» больные принадлежали к III функциональному классу по классификации Аронова Д.М.(2003). После курса ГТ индекс работы сердца как показатель, соответствующий величине максимального потребления кислорода, увеличился соответственно II функциональному классу. У тех больных, кому проба с физической нагрузкой была противопоказана, результаты пробы с 6-минутной ходьбой выявили достоверное увеличение пройденного расстояния в пределах II функционального класса сердечной недостаточности. Положительное действие ГТ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы нашло отражение в достоверном увеличении объема выполненной работы на 110% по сравнению с контрольной группой. Переносимость гипоксии является косвенным пока-

Таблица 3

Динамика показателей «качества жизни» под влиянием ГТ

Показатель	До лечения	После лечения	p
Уровень тревожности (ед)	19,8 ± 5,2	18,1 ± 5,1	> 0,05
Корректирующая проба Бурдона (%)	18,5 ± 4,9	16,1 ± 4,8	< 0,05
Качество жизни (гр)	5,6 ± 1,1	8,0 ± 0,6	< 0,01

зателем (проба Штанге), отражающим функциональное состояние кардио – респираторной системы. У больных сердечной недостаточностью она снижена и в контрольной группе составила 37,1 сек., однако после курса ГТ этот показатель увеличился до 54,3 секунд. Результатом повышения устойчивости кардио-респираторной системы к гипоксии, по-видимому, явилось достоверное улучшение показателей, отражающих функциональные резервы миокарда. Индекс работоспособности увеличился с $43,8 \pm 1,6$ до $47,0 \pm 1,7$ ед., хронотропный резерв миокарда – с $65,3 \pm 5,1$ ед. до $74,8 \pm 7,6$ ед., инотропный резерв миокарда – с $43,5 \pm 2,5$ ед., до $47,8 \pm 1,6$ ед., при одновременном снижении коэффициента расходования резервов миокарда с $5,7 \pm 0,7$ ед., до $4,8 \pm 0,6$ ед.

Как известно, функциональный класс сердечной недостаточности в известной степени определяет «качество жизни» пациентов. При исследовании динамики показателей, отражающих «качество жизни» под влиянием ГТ были получены следующие данные (табл. 3).

Как видно из представленной таблицы, уровень тревожности в целом по группе был средним и после

курса ГТ снизился до 91%. Корректирующая проба Бурдона, отражающая процессы концентрации внимания, астенизацию нервной системы выявила достоверное уменьшение процента ошибок с $18,5 \pm 4,9$ до $16,1 \pm 4,8$. Наиболее значимы были результаты тестирования по шкале «качество жизни», где было выявлено высокостойкие отличия, отражающие увеличение этого показателя с $5,6 \pm 1,1$ ед., до $8,0 \pm 0,6$ ед. ($p < 0,01$). Резюмируя результаты клинического обследования и результаты функционального состояния сердечно-сосудистой системы, мы констатируем следующее: у 19 % больных было получено значительное улучшение по используемой нами классификации, у 48 % – улучшение, у 23 % – без динамики. Ни в одном случае не имело место ухудшение состояния больных или увеличение функционального класса сердечной недостаточности.

Таким образом, применение прерывистой нормобарической гипоксической терапии в комплексной реабилитации больных ИБС, СН I – III стадии эффективно и безопасно и сопровождается улучшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы и «качества жизни».

Литература

1. Анзигирова Н.В., Жидко Н.И. и др. Влияние дозированных физических тренировок на клиническое состояние и качество жизни пациентов с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью/ III Российская научная конференция с международным участием. Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии. Москва, 1999., с.170-171.
2. Боголюбов В.М., Сорокина Е.И. Воздействие физических методов лечения на факторы риска ишемической болезни сердца/ Международная конференция по профилактической кардиологии. Москва, 1985, с.39-93.
3. Болл С.Дж., Кемпбелл Р.В.Ф., Френсис Г.С. Международное руководство по сердечной недостаточности. Москва, 1997, с.15-19.
4. Виноградов С.В. Медико-социальные аспекты инвалидности вследствие ишемической болезни сердца. / III Российская научная конференция с международным участием. Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии. Москва, 1999, с.8.
5. Гребенщиков А.П., Разумов А.Н. Оптимизация лечебного воздействия в восстановительной медицине. IV Международная конференция. Современные технологии восстановительной
6. медицины. Сочи, 2000, с.141-142.
7. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. – М.: Медицина, 1973, – 363 с.
8. Меерсон Ф.З., Сухих Г.Т., Фролов Б.А. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на некоторые показатели иммунологической реактивности//Иммунология. – 1981. – №3. С.15-17.
9. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных вшемиической болезнью сердца. – М.: Медицина, 1988. – 286 с.
10. Портнов В.В. Коррекция технологии восстановительной медицины в лечении больных ИБС с аритмиями: современное состояние и перспективы./ IV Международная конференция. Современные технологии восстановительной медицины. Сочи, 2001, с.21-22.
11. Приказ МЗ РФ № 164 от 27 мая 2002 года. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных сердечной недостаточностью», Москва, 2002, часть 1, с.6-7.
12. Сорокина Е.И. Физические методы лечения в кардиологии. М.: Медицина, 1989, с.370.
13. Чазов Е.И. Немедикаментозная терапия.// Тер.Архив.-1986.- №10, с.3-6.

Abstract

Hypoxia therapy was administered to 100 patients with coronary heart disease and Functional Class I-III heart failure. Control group consisted of 50 patients. The treatment resulted in improved myocardial work capacity, coronary reserve, and quality of life.

Keywords: Rehabilitation, chronic heart failure, hypoxia therapy.

Поступила 17/06-2005

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА И СВЯЗАННЫЕ С НИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Чазова И. Е., Литвин А. Ю.

Федеральное государственное учреждение — Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР, Москва

За последние десятилетия большую озабоченность медицинских работников и населения вызывает проблема апноэ во время сна (СОАС). Наиболее частая форма этого синдрома — обструктивное апноэ, регистрируемое у 5—10% взрослых мужчин; 20% из них предъявляют характерные жалобы [1]. Синдром проявляется приступами обструкции верхних дыхательных путей во сне, обычно в сочетании с громким храпом и фрагментацией сна, вызванной пробуждениями [2]. Важный симптом — дневная сонливость [3]. Повторная гипоксемия и гиперкапния нередко вызывают легочную и системную гипертензию, нарушения ритма и проводимости сердца, что ведет к уменьшению продолжительности жизни [4]. Значительно реже во время сна наблюдается апноэ центрального происхождения. Эта форма известна со времени описания дыхания Чейна — Стокса и обусловлена поражениями дыхательного центра гипоксического, токсического, или циркуляторного происхождения; она описана в руководствах по неврологии.

Предварительный диагноз СОАС устанавливают по данным жалоб, анамнеза и физикального исследования [5,6]. Предложена схема сканирующего обследования, включающая семь признаков: 1) указания на остановки дыхания во сне; 2) громкий или прерывистый ночной храп; 3) учащенное ночное мочеиспускание; 4) длительнее (> 6 мес.) нарушение ночного сна; 5) дневная сонливость; 6) ожирение и 7) артериальная гипертензия, особенно ночная или утренняя [5]. Наличие по меньшей мере трех из этих признаков требует проведения более детального, в том числе ринологического, исследования. Однако окончательный диагноз устанавливают по данным полисомнографии. Используемые для этого приборы различаются по точности и чувствительности; неодинаковы и диагностические критерии самого патологического состояния [1]. Отмечается несоответствие между распространенностью СОАС и пониманием врачами и населением его влияния на медицинское состояние популяции [7, 8].

История вопроса. Впервые синдром апноэ во время сна у больных с синдромом Пиквика был описан Gastaut H. et al. [9] и в том же году независимо — Jung R. et al. [10]. В 1970—80 гг. были проведены многочисленные исследования больших групп больных; установлено, что и при ожирении, и при нормальном весе тела

между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями существует корреляция. Были описаны случаи внезапной смерти во сне у больных с синдромом Пиквика [11].

Определение апноэ во время сна (тип и продолжительность) и индекса апноэ (число приступов в час) введено в 1976 г. [12]. Было установлено, что сочетание дневной сонливости с СОАС — одна из основных причин, сопутствующих этому синдрому осложнений [13]. Была описана связь между СОАС и нарушениями ритма сердца и проводимости [14]. В многочисленных последующих сообщениях нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ишемия и инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и внезапная смерть рассматривались как осложнения СОАС.

Определение. Наиболее точным, по нашему мнению, является определение СОАС, сформулированное [15]:

Синдром обструктивного апноэ во сне — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Для установления диагноза СОАС эпизоды апноэ должны длиться не менее 10 с и возникать не реже 5 раз в час.

Терминология. Ниже приводится определение терминов, обычно употребляемых для характеристики симптомов СОАС.

Апноэ — полная остановка дыхания не менее чем на 10 с.

Гипопноэ — уменьшение дыхательного потока на 50% или более со снижением насыщения крови кислородом на 4% или более.

Индекс апноэ-гипопноэ — частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если этот индекс > 40.

Десатурация — падение насыщения крови кислородом (SaO_2). Чем выше степень десатурации, тем тяжелее течение СОАС. Апноэ считают тяжелым при десатурации, равной или меньшей 85%.

Надир десатурации — минимальное значение SaO_2 , зарегистрированное при мониторинге.

Активация — неполное пробуждение в конце приступа апноэ.

Мы считаем термин «надир десатурации» не вполне удачным (надир — точка, противоположная зениту). Правильнее было бы говорить о минимуме сатурации.

Значение проблемы. Значение проблемы СОАС определяется его весьма широкой распространенностью, высокой частотой тяжелых осложнений и значительной летальностью. Так, в США нарушениями сна, в том числе дневной сонливостью, СОАС и бессонницей, страдают более 40 миллионов человек, при чем у четверти из них наблюдается СОАС [7]. В связи с этим в США созданы тысячи центров патологии сна. Опубликованы результаты ряда крупномасштабных проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных СОАС и его взаимоотношениям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Проведен ряд крупномасштабных клинических исследований частоты этого патологического состояния и его осложнений. Первое такое исследование охватывало больных с привычным храпом безотносительно к СОАС [16]. Оно показало, что частота привычного храпа составляет 25% у мужчин и 15% у женщин и увеличивается с возрастом. Еще в одной работе исследовали в поперечном срезе частоту СОАС у мужчин, работающих на промышленных предприятиях, и оценили ее не менее чем в 1% [17]. Этот показатель оказался равным, соответственно 0,4 и 1,9% [18].

В 1987 г. было проведено проспективное исследование 4388 мужчин в возрасте 40 - 69 лет с разной выраженностью храпа во сне (выраженный храп, периодический умеренный храп и отсутствие храпа) [19]. Больных наблюдали в течение 3 лет после обследования в клинике. Относительный риск ИБС в первой группе больных был значимо (почти вдвое) выше, чем в двух остальных. Риск сочетания ИБС и инсульта оказался в первой группе в 2,08 раза выше, чем во второй и третьей. Авторы связывают это с высокой частотой СОАС у больных с постоянным выраженным ночным храпом.

По данным авторов, принимавших как патологический индекс апноэ-гипопноэ, превышающий 10, частота СОАС в целом по группе достигает 2,7%, а в возрастной группе старше 40 лет — 3,4 - 5% [20]. Позже были исследованы 602 работающих мужчин и женщин 30—60 лет [21]. Результаты оценивали по данным опросника и полисомнографии. СОАС, по критериям индекса апноэ более 5 и дневной сонливости, выявлен в целом у 2% женщин и 4% мужчин, а в группе 50—60 лет, соответственно у 4 и 9,1%.

Частота СОАС у больных с АГ составляет 26—40% против 0—12% в контрольной группе и повышается с возрастом [17, 22, 23, 24]. Таким образом, «естественная» смерть пожилых людей во сне может быть обусловлена СОАС. Установлено, что у больных, готовящихся к трансплантации сердца, очень высока частота как СОАС, так и центрального апноэ, в сумме достигающая 45% [25, 26].

Отмечена также положительная корреляция между частотой СОАС и детским возрастом (у детей часто встречаются аномалии и болезни носоглотки), полом (в популяционных выборках отношение числа мужчин к числу женщин составляет, примерно, 2-3 к 1) и принадлежностью к черной расе [8].

Были исследованы 22 больных синдромом Пиквика в сочетании с СОАС (10 мужчин, 12 женщин; средний возраст, соответственно 50 и 59 лет) за период 1959-69 гг. [11]. Вскоре после установления диагноза 7 больных умерли. Не J. et al. [27] и соавт. (1988) наблюдали 706 мужчин с СОАС за 1978-86 гг. Не получали специфического лечения 246 больных (группа сравнения). Общая летальность больных с СОАС от всех причин в целом по всем группам составляла 37%; летальность в группе больных, получавших лечение — 4%. В сообщении о проведенном ретроспективно исследовании двух групп больных с СОАС были проанализированы данные о 178 больных; 71 из них была проведена трахеостомия, остальные 127 получали консервативную терапию. Больные первой группы имели значительно больший вес тела и страдали более частыми приступами апноэ, чем больные второй группы. Тем не менее, летальность за 5 лет наблюдения в первой группе отсутствовала, во второй она составила 11%. Таким образом, было показано, что уровень летальности у больных СОАС определяется характером проводимой терапии [28].

Следует, однако, отметить, что по данным, основанным на углубленном исследовании 54 эпидемиологических исследований, большая часть этих исследований была плохо организована, и в них были обнаружены только неубедительные или противоречивые свидетельства о связи между СОАС, с одной стороны, и ИБС, нарушениями ритма сердца, сердечной недостаточностью, системной и легочной гипертензией и нарушениями мозгового и легочного кровообращения — с другой [4]. Доказательства связи с сонливостью и дорожно-транспортными происшествиями были более весомыми, но статистически недостоверными. Авторы считают, что влияние СОАС на здоровье населения сильно преувеличивается. Необходимо проведение дальнейших крупномасштабных рандомизированных исследований. Однако сложность трактовки их результатов сопряжена с тем, что СОАС часто сочетается с другими факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, с ожирением.

Факторы риска. Главные факторы риска (ФР) развития СОАС — это возраст, принадлежность к мужскому полу и семейный анамнез СОАС. К второстепенным факторам относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, привычный храп, дневная сонливость, малая жизненная емкость легких, принадлежность к черной расе и применение ряда препаратов (например, снотворных, транквилизаторов и миорелаксантов) [2].

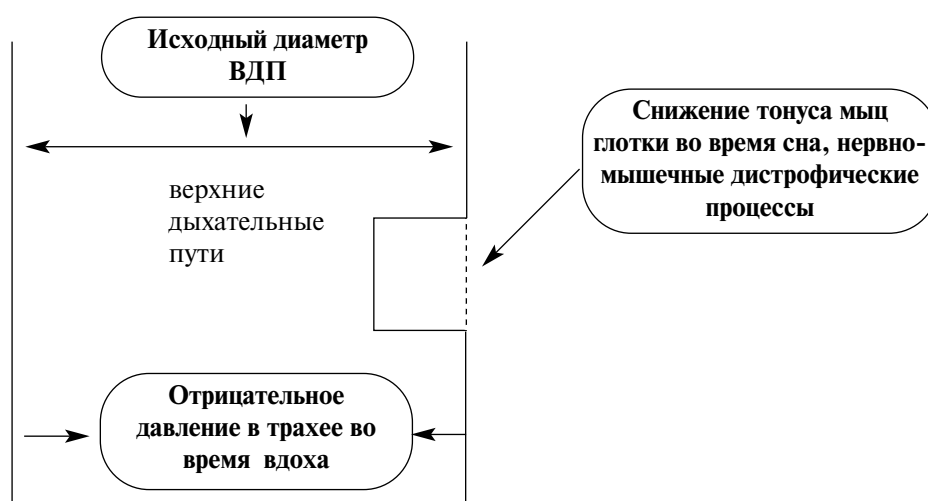


Рис. 1. Механизм обструкции дыхательных путей во сне. Адаптировано из статьи А.С. Лопатина и соавт. (1998).

Патогенез и патофизиология синдрома изучены довольно глубоко. Храп возникает вследствие изменения конфигурации и свойств верхних дыхательных путей во время сна [29]. Нестабильность дыхательных путей может вести к их сужению или закрытию; места обструкции определяются фоновым нервно-мышечным тонусом и стадией сна (преимущественно REM-сон с быстрыми движениями глазных яблок и гипотонией мышц верхних дыхательных путей) [2, 4, 30]. К храпу предрасполагают также анатомические особенности, генетические факторы и влияние окружающей среды [2, 4; 31, 32]. Он вызывается вибрацией мягких тканей глотки, нёба и язычка во время вдоха и выдоха и может возникать при чисто носовом дыхании. Нестабильность стенок дыхательных путей, ее транзиторный или постоянный (как при апноэ) характер определяются объемной скоростью воздушного потока, геометрией и резистентностью дыхательных путей [8].

Вопросы этиологии и патогенеза СОАС в современном понимании подробно изложены в аналитическом обзоре [5]. По данным литературы, проходимость верхних дыхательных путей определяется диаметром их просвета, тонусом гладких мышц и величиной отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха (рис. 1).

На все эти показатели влияют факторы, затрудняющие носовое дыхание и уменьшающие объемную скорость или увеличивающие турбулентность воздушного потока (рис. 2), в частности, гипертрофия и рыхлость тканей носоглотки, искривление носовой перегородки и т. п. Эти же факторы ведут к появлению храпа, а со временем — к коллапсу стенок глотки, способствующему дальнейшей обструкции дыхательных путей.

Механизм действия СОАС на сердечно-сосудистую систему носит многофакторный характер. Осложнения с ее стороны, вероятно, опосредованы взаимодействиями между механическими, химическими

(гипоксия, гиперкапния) факторами и влиянием повторной обструкции дыхательных путей на вегетативную нервную систему. Некоторые острые изменения при СОАС напоминают рефлексы при произвольной задержке дыхания или нырянии, но модифицированы механическим действием колебаний внутригрудного давления вследствие обструкции дыхательных путей [33].

Состояние сна изменяет реакции центральных и периферических хеморецепторов на гипоксию и гиперкапнию, а также влияет на центральные регуляторные механизмы. Во время сна в нормальных условиях повышается тонус парасимпатической нервной системы, что сопровождается выраженным повышением уровня катехоламинов плазмы и выраженной периферической вазоконстрикцией. В результате гипоксии и гиперкапнии, наблюдаемых при СОАС, возникает выраженный ацидоз сосудистой стенки с высвобождением таких вазоактивных веществ, как простациклин, тромбоксан, эндотелин и аденозин-вазопрессин [20, 33, 34, 35]. Все эти факторы увеличивают постнагрузку на левый желудочек, что может привести к его гипертрофии. За приступом апноэ следует период гипервентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке, что ведет к усилению венозного притока, растяжению правого предсердия, повышению активности предсердного натрийуретического гормона и, в конечном счете, ночного диуреза [34]. Возможно, это играет роль в развитии таких изменений циркуляции, как артериальная гипертензия или нарушения ритма сердца [2, 4, 12, 33, 34, 35]. Хроническая нехватка и фрагментация сна, обусловленная полными и частичными пробуждениями, способствуют дневной сонливости, постоянному чувству утомления, раздражительности; снижаются концентрация внимания и интеллект, наблюдаются изменения личности [35, 36].



Рис. 2. Патогенетическая связь между нарушением носового дыхания, храпом и апноэ во время сна (с изменениями по А.С. Лопатину и соавт., 1998)

Обычно во время ночного сна как нормальное, так и повышенное АД, значительно снижаются [34]. Однако при умеренном или тяжелом СОАС АД в период сна, напротив, повышается примерно на 25%. Было проведено более детальное изучение характеристик АД у больных с СОАС во время сна и сразу после пробуждения, установившее, что наиболее высокое АД у больных с СОАС регистрируется в период REM сна (в среднем - 129 ± 2 мм рт. ст.), самое низкое — во время апноэ в период не-REM сна ($94,5 \pm 15,5$ мм рт. ст.), а сразу после пробуждения АД равно в среднем $97,0 \pm 15,7$ мм рт. ст. [37].

Постоянная чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы ведет к снижению чувствительности барорецепторов и нарушению функций центральной нервной системы [2, 34, 35]). Данные о различных нарушениях вегетативных функций приведены в работе [38]. Эти нарушения в сочетании с активацией системы ренин — ангиотензин — альдостерон и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать стабильную артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка, легочную гипертензию и застойную сердечную недостаточность и повысить риск инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения и внезапной смерти [26, 39, 40].

Весьма вероятно, что вегетативные нарушения способствуют развитию у больных СОАС и таких относительно редких осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как синдром слабости синусового узла. Описано два таких случая [41].

У больных с СОАС была выявлена значительная нестабильность частоты сердечных сокращений и АД по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе [42]. Несмотря на то, что средние показатели АД и частоты сердечных сокращений у больных с СОАС были такими же, как в контрольной группе, отклонение этих параметров от средних величин оказалось у них существенно большим. Различия были статистически значимыми, хотя исследования проводились на ограниченном материале (18 больных с СОАС и 16 обследованных контрольной группы).

Была предпринята попытка выяснить роль простаноидов в развитии АГ у больных с СОАС [43]. У 7 больных с СОАС (индекс апноэ + гиперпноэ $51,0 \pm 23,4$) и 7 лиц контрольной группы в ночной моче определяли содержание стабильных метаболитов простаглицина (PgI2) и тромбоксана TxA2 (6-кето-PgI2-альфа и TxV2). Отношение 6-кето-PgI2-альфа к TxV2 у больных с СОАС было существенно выше, чем в контрольной группе (соответственно $2,97 \pm 1,52$ и $1,38 \pm 0,38$). В результате лечения постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях параллельно снижению АД наблюдалась нормализация содержания изученных метаболитов, обладающих выраженным влиянием на тонус сосудов. Авторы приходят к выводу, что повышенный синтез простаноидов у больных с СОАС имеет компенсаторный характер.

Обобщенные данные, полученные в области изучения СОАС за последнее десятилетие [44], указывают, что в центре внимания исследователей этого синдрома находились важнейшие гемодинамические сдвиги, ар-

териальная гипертензия и заболевания сердечно-сосудистой системы, предположительно причинно связанные с СОАС. Особенно интенсивно изучалась роль вегетативной нервной системы в опосредовании этих кардиоваскулярных реакций, чему способствовало создание новых методов физиологического мониторинга, в частности - спектрального анализа вариабельности темпа сердечных сокращений, неинвазивной техники постоянного мониторинга АД, измерения симпатической нервной активности в мышцах, радионуклидных проб и экспериментальных моделей. Можно считать доказанным, что острые изменения гемодинамики обусловлены высоким уровнем симпатической импульсации и флуктуациями активности парасимпатической нервной системы. Обнаружены также стойкие изменения в баро- и хеморецепции, связанные с повышением исходной симпатической активности и изменениями вагусных рефлексов в дневное время. По-видимому, все эти изменения провоцируются комбинацией стимулов, возникающих в результате гипоксемии, реакций дыхательных путей, нарушений вентиляции и повторных пробуждений. Механизмы хронических нарушений со стороны вегетативной нервной системы изучены недостаточно. К сходным выводам пришли и другие исследователи [45].

Диагноз. К наиболее частым жалобам больных с СОАС относятся громкий храп, указания на остановки дыхания во сне (о чем больные обычно знают со слов родственников), беспокойный сон, не приносящий бодрости, дневная сонливость, раздражительность и снижение памяти. Несколько менее характерны ночные приступы удушья, ночные поты, головная боль при утреннем пробуждении и снижение потенции. В число редких проявлений входят повторные пробуждения, бессонница, ночной кашель.

Местные структурные изменения и функциональные нарушения верхних дыхательных путей выявляет врач-оториноларинголог. К ним относятся искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, хронический полипозный синусит, гипертрофия небных, трубных, глоточных и язычной миндалин, врожденная узость просвета глотки, кисты, гиперплазия тканей мягкого нёба, пороки развития костей лицевого скелета, отечный ларингит, паралич голосовых связок, папилломатоз гортани, добро- и злокачественные новообразования. Внимание интерниста должны привлекать миодистрофии, миастении, церебральный паралич, гипотиреозидизм, которые также могут быть этиологическими факторами СОАС [5].

Оториноларингологическое исследование обычно дополняется эндоскопией полости носа, глотки и гортани с помощью гибкого фиброоптического эндоскопа.

Чтобы выявить тенденцию к коллапсу дыхательных путей во сне, проводят пробу Мюллера. Для этого

предлагают больному во время эндоскопического исследования сделать форсированный вдох, закрыв при этом нос и рот. Пробу проводят при разных положениях больного и различной глубине введения эндоскопа, иногда под наркозом.

Наиболее ценную диагностическую информацию позволяют получить данные полисомнографии (ПСГ), которая представляет собой продолжающуюся в течение всей ночи регистрацию ряда электрофизиологических показателей: ЭЭГ, электромиограммы (ЭМГ), электрокоагулограммы (ЭОГ), объемной скорости потока воздуха через нос, объемной скорости потока воздуха через рот, движения грудной клетки, движения брюшной стенки и SaO₂. Анализ ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ позволяет изучить структуру сна. Обычно у больных с СОАС регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые циклические пробуждения, обусловленные приступами апноэ. Мониторирование объемной скорости воздушного потока через нос и рот в сочетании с регистрацией движений грудной клетки и брюшной стенки дает возможность дифференцировать нормальную дыхательную активность, апноэ центрального генеза (для которого характерно отсутствие воздушного потока и движений дыхательной мускулатуры) и СОАС (отсутствие воздушного потока при сохранении движений дыхательной мускулатуры). Один из показателей тяжести апноэ — степень снижения SaO₂. ЭКГ позволяет выявить эпизоды ишемии миокарда и нарушений ритма сердца и их связь с апноэ.

Степень тяжести СОАС устанавливают на основе данных полисомнографии. Критериями степени тяжести служат число и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять три степени тяжести течения СОАС: 1) нетяжелое течение (менее 20 эпизодов); 2) течение средней тяжести (от 20 до 40 эпизодов) и 3) тяжелое течение (более 40 эпизодов). Кроме того, на степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень выраженности нарушений структуры сна.

Существует и другая классификация степени тяжести СОАС, приводимая в таблице.

Связь синдрома обструктивного апноэ во время сна с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Артериальная гипертензия. В отечественную литературу для обозначения лиц с физиологическим снижением АД во время сна вошел термин «диперы», заимствованный из англоязычной литературы. Однако у больных с СОАС суточная динамика АД как правило нарушена («нон-диперы»). Этот феномен большинство исследователей расценивают как фактор риска повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В случаях умеренного и

тяжелого СОАС систолическое и диастолическое АД во время сна повышаются примерно на 25%. Возникает обусловленная частыми пробуждениями (по окончании приступа апноэ) выраженная активация симпатoadреналовых механизмов, сопровождаемая периферической вазоконстрикцией и резким повышением уровня катехоламинов плазмы. Гипоксемия и гиперкапния приводят к локальному ацидозу сосудистой стенки, сопровождаемому высвобождением многих вазоактивных веществ, в том числе - тромбксана, эндотелина и аргинин-вазопрессина [4, 34, 35]. Теорию о роли катехоламинов в возникновении АГ у больных с СОАС подтверждают исследования [46], в которых сравнивали результаты применения с лечебной целью у подобных больных атенолола (50 мг/сут.), эналаприла (20 мг/сут.), гипотиозида (25 мг/сут.) и лозартана (50 мг/сут.). Наиболее выраженное гипотензивное действие оказывали β -блокаторы. Сходные результаты получили авторы, изучавшие действие (-)блокатора целипролола при АГ у больных с СОАС [47]. В то же время, β -блокаторы иногда ведут к ухудшению состояния больных, по-видимому при наличии у них обструктивных заболеваний легких [48].

Большинство исследователей сообщают не только о повышении АД в ночное время, но и о значительной распространенности АГ среди больных с СОАС в период бодрствования. Высокая (до 50%) распространенность АГ среди больных с СОАС, по данным многих авторов, существенно уменьшается под влиянием эффективного лечения этого синдрома, что дает основание считать СОАС ответственным за развитие артериальной гипертензии [29, 49, 50]. Неизвестно, может ли СОАС служить этиологическим фактором АГ. Отдельные авторы выделяют особую форму АГ, обусловленную СОАС; другие не разделяют этой точки зрения.

Учитывая данные об установленной в общей популяции, на основе перекрестных эпидемиологических исследований, корреляции между СОАС и хронической АГ, провели крупномасштабное популяционное проспективное исследование связи между АГ и нарушениями дыхания во время сна [51]. Были проанализированы данные о нарушениях дыхания во время сна, АД, телосложении и анамнезе состояния здоровья в начале и конце динамического наблюдения у 709 лиц — участников Висконсинского исследования сна при включении в исследование и после 4 лет динамического наблюдения (а у 183 исследованных - после 8 лет динамического наблюдения). Нарушения сна регистрировали с помощью 18-канальной полисомнографии. Определяли индекс апноэ + гипопноэ. Отношение шансов развития АГ за четырехлетний период наблюдений возрастало от 1,42 при исходном отсутствии нарушений дыхания (доверительный интервал 95%; 1,13—1,78) до 2,89 при исходном индексе апноэ + гипопноэ 15 и более в час (доверительный интервал 95%;

1,46—5,64). Полученные данные позволили авторам прийти к выводу, что нарушения дыхания во сне являются фактором риска АГ и осложняющих ее сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции.

Нам не удалось найти в литературе сведений об относительной частоте разных форм АГ при СОАС. Однако отрицательное влияние СОАС на течение АГ неоспоримо [52, 53 и др.]. СОАС, несомненно, способствует прогрессированию системной артериальной гипертензии и возникновению ее осложнений, в частности - нарушений мозгового кровообращения.

В контролируемой работе был исследован центральный инспираторный ответ на дозированную гипоксию, а также взаимоотношения между архитектурой сна, чувствительностью к гипоксии, содержанием катехоламинов в моче и циркадными изменениями АД [52]. Лицам, включенным в исследование, проводили полисомнографию, суточную регистрацию АД и определяли экскрецию катехоламинов с мочой. Основная группа состояла из 24 больных с СОАС, разделенных на три подгруппы: 1) с нормальным АД, 2) с АД, повышенным только во время сна и 3) с постоянно повышенным АД. В контрольную группу вошли 11 здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу о возможной роли периферической хеморецепции в установлении связи между СОАС и артериальной гипертензией.

Наиболее крупное многоцентровое исследование подобного рода охватывало 6132 лица [53]. Продолжительность динамического наблюдения составляла 3 года. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения дыхания во сне статистически значимо коррелируют с АГ, хотя в некоторых случаях подобную корреляцию можно объяснить увеличением индекса массы тела.

Нарушения мозгового кровообращения. Многочисленные исследования показали, что у больных с СОАС частота нарушений мозгового кровообращения значительно выше, чем у здоровых людей [54, 55 и многие другие]. По данным [56], нарушения мозгового кровообращения у больных с СОАС наблюдаются в три-шесть раз чаще, чем у других жителей США. Используя доплерографию [57], отметили выраженное снижение кровотока по средней мозговой артерии в периоды ночного апноэ и гипопноэ у больных с СОАС и пришли к выводу, что оно играет существенную патогенетическую роль в снижении мозгового кровообращения у подобных больных. Признавая отсутствие ясности в понимании взаимоотношений между СОАС и нарушениями мозгового кровообращения [56], исследовали панорамные рентгенограммы наружных экстракраниальных сонных артерий и клинические данные 54 больных с СОАС и сопоставили полученные результаты с данными в контрольной группе. Атеросклеротические изменения артерий выявлены у 22% больных и 3,7% представителей контрольной группы

Таблица 1

**Классификация тяжести СОАС
на основе индекса апноэ — гипопноэ**

Тяжесть СОАС	Индекс (количество эпизодов в час)	
	апноэ	гипопноэ
Легкая форма	5—9	10—19
Умеренно тяжелая форма	10—19	20—39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

($p = 0,0079$). Авторы пришли к выводу, что кальцинированные атеросклеротические бляшки значительно чаще встречаются у больных с СОАС, чем у соответствующих по полу и возрасту представителей контрольной группы, однако не высказали предположений о причинах этой закономерности.

Учитывая изложенное, авторы попытались подойти к проблеме с другой стороны [57]. Они провели перекрестное исследование больных, перенесших первое в жизни нарушение мозгового кровообращения и находящихся в реабилитационных центрах, и обнаружили, что среди этих больных очень высока частота нарушений дыхания во сне. Так, при индексе нарушений дыхания, равном пяти, частота нарушений мозгового кровообращения во сне составляла 61%. Антропометрические данные и постоянный ночной храп позволяют думать, что обструктивные нарушения дыхания предшествовали инсульту. Авторы считают, что у всех больных с нарушением мозгового кровообращения необходимо проводить скрининг, направленный на выявления синдромов нарушения дыхания во время сна [58].

В обзорной статье, посвященной лечению ожирения, указывается, что именно ожирение служит общим этиопатогенетическим фактором развития как СОАС, так и нарушений мозгового кровообращения [59].

В специальном исследовании попытались расшифровать патогенетические механизмы нарушений мозгового кровообращения у больных с СОАС, находящихся в состоянии бодрствования, используя для этого транскраниальную доплерографию и определение газов крови трижды в день [60]. Была изучена, в частности, сосудистая реакция на гиперкапнию с использованием индекса задержки дыхания. Полученные авторами данные свидетельствуют о статистически значимом снижении адаптивных возможностей сосудистой реакции вазодилатации на стресс, связанный с гиперкапнией, у больных с СОАС. Аналогичные данные приводят и ряд других исследователей.

Легочная гипертензия. Существует мнение [55, 61, 62 и многие другие], что СОАС способен вызывать легочную гипертензию (ЛГ). Установлено, что у больных с СОАС во время REM-сна повышается давление в легочной артерии независимо от степени гипоксии [63]. Обнаружено, что давление в системе легочной артерии у больных с СОАС во время не-REM-сна также прогрессивно повышается от момента возникновения приступа апноэ до момента его прекращения [64]. На основе данных ЭЭГ и мониторинга давления в легочной артерии пришли к выводу, что при СОАС оно повышается в период REM-сна в большей степени, чем в период не-REM-сна, причем после пробуждения давление в системе легочной артерии не всегда остается повышенным [65]. Вообще полагают, что ночная ги-

поксия приводит только к пикам повышения в легочной артерии, но не к стабильной ЛГ [66].

Большинство авторов считают, что СОАС способствует развитию ЛГ преимущественно или исключительно у больных с обструктивными заболеваниями легких. В то же время допускают, что ЛГ может развиваться и у больных с СОАС без первичной легочной патологии, не приводя строгих доказательств этого предположения [33 и др.].

Справедливо указано, что о причинах развития ЛГ при СОАС, особенно в отсутствие сопутствующих легочных заболеваний, известно мало [67]. Авторы выполнили катетеризацию легочной артерии, исследовали газы крови и провели функциональные легочные пробы у 92 больных с полисомнографически верифицированным диагнозом СОАС без заболеваний легких и выявили среди них 10 больных с невысокой, но стабильной ЛГ. Обнаружена независимая, но статистически значимая корреляция только между наличием ЛГ и давлением заклинивания в легочной артерии ($r = 0,51$; $p < 0,01$). Авторы пришли к выводу, что полученные ими данные позволяют считать СОАС важным независимым фактором ЛГ. Однако на основании всесторонних исследований 94 больных другие исследователи пришли к заключению, что гипоксемия во время сна не способствует прогрессированию ЛГ у больных с обструктивными заболеваниями легких [66]. Указывая на противоречивость мнения о способности СОАС вызывать ЛГ, на основании собственных количественно достаточных и методологически корректных клинических исследований авторы приходят к выводу, что такая способность по крайней мере не доказана [68].

В целом можно считать твердо установленным только тот факт, что у больных с СОАС повышается давление в легочной артерии в период и REM-, и не-REM-сна. Весьма вероятно, что больные с СОАС подвержены высокому риску развития и прогрессирования ЛГ, если они страдают обструктивными заболеваниями легких. Возможность развития ЛГ у больных с СОАС без сопутствующих заболеваний легких требует уточнения.

Атеросклероз и его осложнения. Несмотря на то, что подавляющее большинство исследователей указывают на относительно высокую частоту атеросклероза и его осложнений (стенокардия, инфаркт миокарда) у больных с СОАС, работ, специально посвященных изуче-

нию взаимоотношений между атеросклерозом и его осложнениями, с одной стороны, и СОАС — с другой, очень мало. Большинство исследователей считают, что СОАС и ночная десатурация кислорода провоцируют возникновение приступов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца у больных, страдающих ИБС. Так, в проведенном рандомизированном исследовании больных, которым была выполнена селективная коронароангиография, контрольная группа состояла из практически здоровых мужчин соответствующего возраста [69]. Никто из исследуемых не страдал ожирением. Хотя индекс апноэ + гипопноэ в основной и контрольной группах не различался, индекс десатурации кислорода и ее общая продолжительность в течение ночи в основной группе были значительно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной. Значительно чаще ($p < 0,05$), у больных основной группы развивалась брадикардия, хотя исходная частота сердечных сокращений в обеих группах была одинаковой.

Многие исследователи предполагали наличие независимой связи между ИБС и СОАС, однако это предположение не было доказано, поскольку в расчет не принимались некоторые сопутствующие этим патологическим состояниям факторы. Чтобы выяснить роль этих факторов, провели специальное исследование методом «случай — контроль» [70]. В основную группу вошли 62 больных, находившихся в блоках интенсивной терапии по поводу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, в контрольную — 62 лица без анамнеза и объективных признаков ИБС. В результате этого исследования между курением, сахарным диабетом и СОАС, с одной стороны, и острыми формами ИБС — с другой, обнаружена сильная корреляция. Эти данные указывают, что при обсуждении риска острой коронарной недостаточности следует принимать в расчет наличие СОАС.

Учитывая ключевую роль оксида азота в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы [71], пытались обнаружить изменения содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с СОАС, а также возможную связь с данным показателем тяжести СОАС. Однако исследование дало отрицательные результаты.

В последние годы было высказано предположение, что уровень аутоантител к окисленным ЛПНП может служить индикатором повреждения и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эта гипотеза была проверена для больных с СОАС в перекрестном исследовании 297 больных с СОАС и 54 обследованных контрольной группы, соответствующих по полу, возрасту и индексу массы тела больным основной группы [72]. Уровень аутоантител в основной группе оказался значительно выше, чем в контрольной ($p < 0,001$). У больных с СОАС он не коррелировал с курением, АГ и индексом массы тела; отмечалась лишь слабая корреляция с возрастом.

Однако в настоящее время техника определения аутоантител к окисленным ЛПНП остается фундаментальным методом исследования и не может быть применена для скрининга риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СОАС.

Следует отметить, что до настоящего времени дискутируется вопрос о том, являются ли атеросклероз, ИБС и ее осложнения просто сопутствующими СОАС заболеваниями или между этими состояниями существует этиопатогенетическая связь. Некоторые авторы четкой связи между ИБС и СОАС не выявили [73].

Если вопрос о развитии острых ишемических осложнений во время приступов апноэ представляется достаточно ясным и, по мнению практически всех исследователей, эти осложнения связаны с возникающей во время остановки дыхания острой гипоксией и снижением насыщения крови кислородом, то причины ускоренного развития атеросклероза и его осложнений у больных с СОАС еще требуют углубленного изучения. Так, по данным исследования «случай-контроль», СОАС является независимым фактором риска инфаркта миокарда [70].

Лечение обструктивного апноэ во время сна

Поскольку, как было сказано выше, существует тесная связь между СОАС и храпом, значительная часть лечебных мероприятий направлена на борьбу с последним. В случаях неосложненного храпа и нетяжелого течения СОАС следует прежде всего устранить факторы, провоцирующие нарушения дыхания во сне. Больным нужно дать следующие рекомендации общего характера.

1. Обеспечение оптимального положения головы и тела во время сна. Нарушения дыхания резко усиливаются, если больной спит, лежа на спине, поскольку при этом мягкое нёбо, корень языка и язычок смещаются кзади, приближаясь или прилегая к задней стенке глотки. Усиление храпа и учащение приступов апноэ в положении на спине можно выявить в беседе с родственниками больного или по данным полисомнографии. Простой и эффективный способ отучить больного спать на спине — пришить к спинке ночного нательного белья специальный карман и вложить в него теннисный мяч. Правда, в первые недели больной, ложась на спину, просыпается, зато примерно через месяц у него вырабатывается стойкая привычка спать, лежа на боку. Западению языка препятствует и приподнятое положение головы, а еще лучше — всего тела. Чтобы создать такое положение, если нет возможности использовать функциональную кровать, под ножки головного конца обычной кровати подкладывают деревянные бруски толщиной 10–15 мм.

2. Борьба с ожирением. Данные о роли ожирения в генезе СОАС приведены выше. Установлено, что у

больных с ожирением и синдромом СОАС уменьшение массы тела на 10% ведет к 50% улучшению основных параметров дыхания во время сна. Безвредных лекарственных средств для борьбы с ожирением пока не существует. Далеко не всегда удается уменьшить массу тела с помощью физических упражнений, которые обычно вызывают повышение аппетита. Поэтому единственное надежное средство борьбы с ожирением — соблюдение низкокалорийной богатой витаминами диеты со значительным ограничением содержания жиров и углеводов. Простой и надежный способ похудеть — полный отказ от хлеба и мучных продуктов.

3. Отказ от приема веществ, способных вызывать миорелаксацию. К таким веществам относятся в первую очередь снотворные средства, транквилизаторы и алкоголь. Если больной не может отказаться от приема алкоголя, он во всяком случае не должен употреблять его в течение нескольких часов до отхода к ночному сну.

4. Отказ от курения. Почти у всех курящих субъектов наблюдается развитие хронического фарингита и ларинготрахеита, для которых характерна отечность слизистых оболочек, способствующая сужению дыхательных путей.

5. Обеспечение свободного носового дыхания. Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, невозможно прежде всего в связи с тем, что ко всем подобным средствам быстро развивается рефрактерность. Поэтому для обеспечения свободного носового дыхания обычно используют механические приспособления. Наиболее хорошо проверенное и эффективное из подобных приспособлений — нозовент (Nozovent) - эластичная пластинка, закрепляемая на внутренних поверхностях ноздрей и расширяющая их. При использовании нозовента у больных с СОАС индекс апноэ-гипопноэ уменьшался в среднем на 47%, а сатурация крови кислородом увеличивалась в среднем на 10%. Применение подобных приспособлений у больных с органическими заболеваниями полости носа неэффективно, и подобным больным показано хирургическое лечение.

С этой же целью на протяжении многих десятилетий пытались применять и механические приспособления, препятствующие коллапсу дыхательных путей (назофарингеальная воздуховодная трубка, внутриротовые языкодержатели и т. п.), но все эти приспособления оказались или трудно переносимыми больными, или малоэффективными.

Попытки лечения СОАС рядом медикаментозных средств (трициклическими антидепрессантами, гестагенами, кислородом) не позволили получить стабильного и надежного эффекта. Оксигенотерапия иногда позволяет получить хороший эффект, но ее применение при наличии у больных гиперкапнии может дать противоположный результат.

Одновременно с лечением СОАС проводят патогенетическую и симптоматическую терапию связанных с ним заболеваний.

6. Лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Метод лечения СОАС, основанный на создании положительного давления воздуха в дыхательных путях, был предложен в 1981 г. С. Е. Sullivan et al. и заключался в подаче через специальный наконечник, фиксируемый в ноздрях больного, воздуха под давлением 4,5—10 мм вод. ст. [74]. В 1983 г. метод был модифицирован: подача воздуха производилась через маску. Принцип метода сводится к расширению воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующего их сужению.

Применение постоянного повышенного давления в дыхательных путях в настоящее время представляет собой наиболее распространенный метод лечения больных с синдромом СОАС. В литературе на английском языке сам метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, т. е. постоянное положительное давление в дыхательных путях); этот термин привился и в отечественной литературе. CPAP-терапия эффективна у больных с СОАС любой степени тяжести. Подбор режима работы аппарата должен проводить квалифицированный специалист (по возможности - в области патологии сна). Эффективность лечения контролируют повторной регистрацией ПСГ. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений и летальность у больных с СОАС при проведении данного вида лечения значительно (статистически высоко значимо) снижается [73,75,76].

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4,5—20 мм водн. столба. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию и кондиционирование воздуха и точную установку его давления. Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается постепенным, в течение 10—45 минут, повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP), причем некоторые из них создают оптимальный уровень давления автоматически (APAP). Однако существенных преимуществ этих модификаций в плане профилактики развития различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы перед стандартными аппаратами обнаружить не удалось [77].

Основное препятствие для максимально широкого применения CPAP-терапии — неудобства, которые она причиняет больным. По данным разных исследований, постоянно используют этот вид лечения в домашних условиях 55—65% больных, у которых она

оказалась высокоэффективной при использовании в условиях стационара.

CPAP-терапия не вызывает серьезных осложнений, которые ограничиваются отдельными случаями заложенности носа и выделений из него по утрам, раздражением кожи и очень редко аэрофагией. Описаны отдельные случаи пневмоцефалии, массивного носового кровотечения.

Относительными противопоказаниями к применению метода служат буллезная эмфизема легких, а также анамнестические указания на пневмоторакс, пневмомедиастинум, ликворрею, аномалии строения ситовидной пластинки, хронические синуситы. Абсолютные противопоказания неизвестны.

CPAP-терапию не следует назначать больным с грубыми аномалиями полости носа и глотки, нуждающимся в хирургическом лечении. Однако если операция не дает ожидаемого эффекта, необходимо испробовать данный метод лечения.

Таким образом, из всех предложенных методов лечения СОАС наиболее эффективным является CPAP-терапия. В ряде случаев удастся достигнуть успеха путем снижения массы тела больного. Однако, учитывая патогенетическую связь СОАС и ожирения, снижение веса у таких больных часто сопряжено с большими трудностями. Кроме того, если эффект CPAP-терапии в отношении расстройств дыхания может проявляться уже после первого сеанса ее проведения, то снижение ИМТ требует месяцев, а иногда и лет. Лекарственные средства в настоящее время с успехом применяются для лечения дневной сонливости как осложнения СОАС. Использование медикаментозной терапии для лечения СОАС представляется заведомо неэффективным с учетом патогенетических и патофизиологических механизмов его возникновения. Поскольку у подавляющего большинства больных СОАС связан с ожирением, а не с аномалиями верхних дыхательных путей, хирургическое лечение применяется исключительно после консультации оториноларинголога и при наличии показаний.

7. Хирургическое лечение храпа и синдрома обструктивного апноэ во время сна. В задачу данного обзора не входит подробное описание многочисленных существующих методов хирургического лечения больных с привычным храпом и СОАС, представляющих интерес для специалистов в области ЛОР. Мы ограничимся наиболее общими положениями, относящимися к принципам, эффективности и осложнениям хирургического лечения.

Хирургическое лечение показано больным, у которых привычный храп или СОАС обусловлен анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей (заднего неба, язычка, миндалин), искривлением носовой перегородки и т. п. Больной, которому предстоит проведение корригирующих опе-

раций, должен быть тщательно и всесторонне обследован; в случае сомнений в точности анатомического диагноза прибегают к таким дополнительным методам исследования, как МРТ и КТ. Критерием непосредственной эффективности хирургического лечения считают снижение индекса апноэ-гипопноэ по меньшей мере на 50%. По данным различных исследований после наиболее распространенной операции — увулопалатофарингопластики — индекс апноэ-гипопноэ снижается на 36—85% (в среднем — на 49%). Однако эффект далеко не всегда оказывается стойким. Поэтому многие хирурги предпочитают применять менее травматичные операции с использованием лазерных или радиохирургических методов.

К числу наиболее частых ранних осложнений хирургического лечения относится отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности, с характерной для больных СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеостомия. Возможны и такие «стандартные» осложнения, как кровотечение и инфекция. К 1990 г. было зарегистрировано 16 случаев смерти, связанной с операциями по поводу привычного храпа и СОАС.

Наиболее грозное позднее осложнение — развитие спаечного стеноза носоглотки, чему способствуют хирургические ошибки: избыточная резекция задних небных дужек, обширная травма слизистых оболочек, использование склеротизирующих веществ и т. п. Устранить стеноз крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу привычного храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-оториноларинголога.

8. Кардиостимуляция. Совсем недавно было установлено, что имплантация кардиостимулятора благоприятно влияет на течение СОАС. Механизм этого влияния не выяснен, но автор предполагает, что имплантированный стимулятор противодействует «замедляющей» составляющей ЦНС. Возможно, что дальнейшее изучение проблемы позволит решить вопрос о целесообразности применения кардиостимуляции в тяжелых случаях СОАС в сочетании с брадикардией [78].

Заключение

Многочисленные исследования свидетельствуют, что среди больных с нарушениями дыхания во время сна, особенно с СОАС, чрезвычайно высока распространенность артериальной гипертонии. Установлено, что риск развития АГ у больных с СОАС в три раза выше, чем у лиц без нарушений дыхания во сне, причем развитие АГ при СОАС не зависит от других известных ФР. У многих больных с СОАС развивается АГ, рефрактерная к массивной комплексной терапии современными лекарственными средствами. Как показали работы последних лет, эффективное лечение СОАС с

использованием BiPAP или CPAP-терапии способствует снижению АД не только в ночное, но и в дневное время [53,73,75,76].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что в патогенезе АГ при СОАС важная роль принадлежит резкому повышению симпатического тонуса. Повторные эпизоды сужения или полного закрытия верхних дыхательных путей, сопровождающиеся гипоксией, гиперкапнией и резкими изменениями внутригрудного давления ведут к разнообразным вегетативным, гуморальным, нейрогуморальным и гемодинамическим реакциям. Эти реакции могут оказывать различные влияния на состояние сердечно-сосудистой системы и в дневное время, на фоне нормального дыхания. Содержание катехоламинов в моче больных с нелеченным СОАС повышено; оно нормализуется после эффективного лечения СОАС. Повышение симпатического тонуса может способствовать развитию резистентности к инсулину и повышению уровня лептина, что приводит к образованию порочного круга, состоящего из прогрессирования ожирения, АГ и нарушений дыхания в период сна. Главное физиологическое последствие повторных ночных эпизодов апноэ и гипопноэ — интермиттирующая, часто выраженная гипоксемия, приводящая к острой, а в последующем — и к хронической активации СНС.

Представляется, что следовало бы уделить больше внимания разработке новых инструментальных методов для скрининга в популяционных исследованиях. Полисомнография является слишком громоздким и дорогостоящим методом. Значительное число популяционных исследований проводилось в стационарных условиях из-за необходимости проведения ночной полисомнографии. Это затрудняет и удорожает проведение таких исследований. Необходима портативная аппаратура для скрининга больших популяций и отбора больных, которых целесообразно направлять для углубленного исследования в стационар. Разработан ряд более простых и дешевых методов, однако их валидация по отношению к полисомнографии не проводилась.

Перед исследователями стоит задача проведения крупномасштабных контролируемых клинических исследований для улучшения понимания причинно-следственных связей СОАС и АГ и разработки более эффективных и щадящих методов лечения.

За годы изучения нарушений дыхания во сне и, в частности, синдрома обструктивного апноэ, были установлены ФР этого синдрома, важнейшими из которых следует считать принадлежность к мужскому полу, возраст и повышение индекса массы тела. Нужно признать доказанной причинно-следственную связь между синдромом обструктивного апноэ во время сна и развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В большей степени изучены различные аспекты взаимосвязи между нарушениями дыхания во время сна и формированием АГ. Прежде всего, установлена роль активации структур головного мозга во время кратковременных пробуждений по окончании приступа апноэ. Активация системы гипоталамус — гипофиз ведет к резкому повышению симпатического тонуса, что, в свою очередь, вызывает рост артериального давления. Артериальная гипертензия сначала сохраняется и в течение некоторого времени после утреннего пробуждения, а в дальнейшем приобретает постоянный характер. К факторам, способствующим стабилизации гипертензии, относят повышение синтеза ряда вазоактивных веществ, вследствие гипоксии сосудистой стенки, в частности, эндотелина-1, простаглицлина, тромбокастана и аденозин-вазопрессина. В связи с повышением симпатического тонуса активизируется также система ренин — ангиотензин — альдостерон. Отмечается также снижение чувствительности почек к предсердному и мозговому натрийуретическому пептиду. Одновременно наблюдается угнетение синтеза вазодилататоров, в частности NO и NO₂. Предполагают, что все эти гуморальные сдвиги ведут к ремоделированию мелких кровеносных сосудов, что способствует стабилизации артериальной гипертензии [53,73,75].

Несмотря на то, что в понимании механизмов становления АГ у больных с СОАС достигнуты некоторые успехи, ряд аспектов этой проблемы требует дальнейшего изучения. Не ясно, например, почему АГ у этих больных остается рефрактерной к медикаментозному лечению; пока не разработана эффективная патогенетическая терапия нарушений дыхания во сне, которая могла бы применяться у большинства больных, страдающих СОАС.

Основное достижение в области лечения больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна — создание аппаратуры для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна (CPAP, BiPAP и auto-CPAP). Показана высокая эффективность применения CPAP-терапии.

Главное препятствие для максимально широкого применения CPAP-терапии — неудобства, которые она причиняет больным. По данным разных исследований, постоянно используют этот вид лечения в домашних условиях 55—65% больных, у которых она оказалась высокоэффективной в условиях стационара. По-видимому, необходимо дальнейшее совершенствование этих аппаратов. Необходима также более убедительная разъяснительная работа с больными, а при необходимости — привлечение к ней психотерапевта. Поскольку причины отказа от CPAP-терапии, как правило, носят чисто субъективный характер, такой подход позволит существенно увеличить число больных, применяющих в домашних условиях этот наиболее

эффективный способ лечения СОАС, а, следовательно, оптимизировать лечение у них АГ. Возможности амбулаторного применения СОАС существенно ограничивает высокая стоимость существующей аппаратуры.

Таким образом, актуальность проблемы синдрома обструктивного апноэ во время сна была доказана результатами популяционных эпидемиологических исследований. Весьма существенно, что обструктивное апноэ во время сна способствует развитию ряда заболеваний и патологических состояний сердечно-сосудистой системы, прежде всего - артериальной гиперто-

нии. Принципиально важно, что даже при легкой степени нарушений дыхания во сне резко снижается качество жизни.

Взаимосвязь между нарушениями дыхания во время сна и заболеваниями сердечно-сосудистой системы достаточно сложна, но углубление ее понимания имеет большое значение для лечения огромного числа больных, у которых сочетаются эти патологические состояния. Хотя исследования последних лет значительно расширили наши познания в этой области, многие аспекты проблемы требуют дальнейшего изучения.

Литература

- Mann G.C.V. Obstructive sleep apnea. Diagnosis and treatment. Med Clin North Am 1996; 80: 803-20.
- Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1995; 8: 1161-78.
- Johns MV. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleeping Scale. Chest 1993; 103: 30-6.
- White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. Thorax 1995; 50: 797-804.
- Лопатин, А.С., Бузунов Р.В., Смушко А. М. и соавт. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. Российская ринология 1998; 4: 17-32.
- Houvelingen van KG, van Uffeln R, van Villet ACM. Sleep apnea syndrome (Review). Eur Heart J 1999; 20: 858-66.
- Phillipson EA. Wake up, America. A Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, 1993.
- Strohl KP, Redline S. State of the art: recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 279-89.
- Gastaut H, Tassarini C, Duron B. Etudes polygraphiques des manifestations episodique (hypnique et respiratoire) du syndrome de Pickwick. Rev Neurol 1965; 112: 568-79.
- Jung R, Kuhlo W. Neuropsychological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. Prog Brain Res 1965; 18: 140-59.
- McGregor MI, Block AJ, Ball WS. Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. Johns Hopkins Med J 1970; 126-127: 279-95.
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. An Rev Med 1976; 11: 399-402.
- Burack B, Pollac C, Boroviecky B, et al. The hypersomnia-sleep apnea syndrome (HAS): a reversible major cardiovascular hazard. Circulation 1977; 56: 77.
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA et al. Cardiac arrhythmia and conductance disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 1983; 52: 490-4.
- Guilleminault C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. Science 1973; 181: 856-8.
- Lugaresi A, Cirignotta F, Coccagna G, Pina C. Some epidemiological data on snoring and cardiovascular disturbances. Sleep 1980; 3: 221-4.
- Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension. Am Heart J 1984; 108:373-6.
- Gislason T. Sleep apnea: epidemiology and ventilatory aspects. Acta Univ Uppsala 1987; 78: 1-48.
- Koskenvuo M., Kaprio J, Telakivi T, et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. Brit Med J. 1987; 294: 16-19.
- Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M, et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apneas among 30-69 years old men in Bologna, Italy. Acta Psychiatr Scand 1989; 79: 366-72.
- Савельев, М.И., Мискин, А.В. и др. Обструктивное апноэ во время сна. Принципы диагностики и лечения. М.: Медицина, 1999.
- breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.
- Kales A, Bixler EO, Cadieu RJ, et al. Sleep apnoea in hypertensive population. Lancet 1984; 2: 1005-8.
- Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. Am J Cardiol 1985; 55: 1019-22.
- Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. Am J Med 1995; 98: 118-28.
- Lofaso F, Verschuere P, Dubois Randle JL, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in patients on the heart transplant waiting list. Chest 1994; 106: 1689-94.
- Klink ME, Sethi GK, Copeland JG, Quan SF. Obstructive sleep apnea in heart transplant patients. Chest 1993; 104: 1090-2.
- He J, Kryger MH, Zorick F.J. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 386 male patients. Chest 1988; 94: 9-14.
- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C, et al. Long-term outcome of obstructive sleep apnea syndrome patients: Mortality. Chest 1988; 94: 1200-4.
- Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. Lancet 1994; 344: 643-5.
- Вейн АМ. Медицина сна (лекция). Кремлевская медицина. Клинический вестник 1998; 5 (дополнит. номер): 70-72.
- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1995; 107: 1545-51.
- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 682-7.
- Bonsignore NR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenic mechanisms. Eur Respir J 1994; 7: 786-805.
- Shepard Jr JV. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnea. Clinics in Chest Med 1992; 13: 437-56.
- Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestation and consequences of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1995; 8: 1572-83.
- Strollo RJ, Rogers RM. Current concepts: obstructive sleep apnea. New Engl J Med 1996; 334: 99-104.
- Tun Y, Okabe S, Hida W, Kurosawa H, Tabata M, Kikuchi Y, Shirato K. Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1999; 14(6): 1271-7.
- Resta O, Rana L, Procacci V, Guido P, Picca V, Scarpelli F. Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. Monaldi Arch Chest Dis. 1998; 53: 23-9.
- Bradley TD. Right and left ventricular function impairment and sleep apnea. Clinics in chest med 1992; 13: 459-78.

Поступила 30/01-2006

ЗОФЕНОПРИЛ — КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скавронская Т. В., Маренич А. В., Колпакова Е. В.
Учебно-научный медицинский центр УД Президента Российской Федерации, Москва

В 2005 г. исполнилось 30 лет с того времени, как под руководством D. W. Cushman и M. A. Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ), пригодный для приема внутрь, — каптоприл. Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века, были синтезированы два других ингибитора АПФ — лизиноприл и эналаприл. В 80-е годы появились несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Большая часть новых ингибиторов АПФ в отличие от каптоприла не содержит сульфгидрильной группы, а связывается с активным центром ангиотензина I-превращающего фермента своей карбоксильной группой. Кроме того, карбоксиалкильные ингибиторы АПФ обычно оказывают более продолжительное действие и отличаются лучшей переносимостью. Учитывая все эти особенности, лизиноприл, эналаприл и другие длительнодействующие ингибиторы АПФ, не содержащие сульфгидрильной группы, иногда относят ко второму поколению ингибиторов АПФ, тем самым противопоставляя их первому поколению ингибиторов АПФ, типичным представителем которого служит каптоприл.

Одним из немногих исключений являются зофеноприл и фозиноприл. Первый, как и каптоприл, относится к сульфгидрильным ингибиторам АПФ, однако оказывает более продолжительное действие. Второй связывается с активным центром ангиотензина I-превращающего фермента своей фосфинильной группой.

Ингибиторы АПФ можно классифицировать по-разному. Разделение их на группы, в зависимости от того, как химическая группа в молекуле ингибитора АПФ взаимодействует с активными центрами АПФ, по-видимому, не имеет практического значения. В то же время большее клиническое значение имеет разделение ингибиторов АПФ в зависимости от наличия или отсутствия в их молекуле сульфгидрильной группы. Каптоприл и зофеноприл — два известных ингибитора АПФ, содержащих сульфгидрильную группу, в то время как большая часть доступных ингибиторов АПФ не содержат такой группы.

Сульфгидрильные ингибиторы АПФ отличаются от несulfгидрильных препаратов, к которым относится подавляющее большинство доступных ингибиторов АПФ, наличием (или большей выраженностью) некоторых особых свойств (например, антиоксидантной активностью или активацией АТФ-зависимых калие-

вых каналов), которые, как полагают, имеют клиническое значение.

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что кардиопротективные эффекты каптоприла и, в особенности, зофеноприла выражены в значительно большей степени, чем у несulfгидрильных препаратов. Более выраженное кардиопротективное действие зофеноприла, по сравнению с каптоприлом, объясняется как наличием у него двух сульфгидрильных групп, так и способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы, благодаря чему уменьшается перегрузка кардиомиоцитов кальцием. Антиоксидантная активность сульфгидрильных ингибиторов АПФ делает их препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ), различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс [1—3].

Всего четыре ингибитора АПФ (каптоприл, либенаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие известные ингибиторы АПФ сами по себе являются неактивными веществами или пролекарствами. Лишь в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты, например, эналаприл превращается в эналаприлат, зофеноприл — в зофеноприлат. Следовательно, ингибиторы АПФ можно разделить на активные лекарственные формы и пролекарства [4—6].

Ингибиторы АПФ различаются не только химической структурой, но и особенностями фармакокинетики, что послужило основанием для разделения их на три основные группы (табл. 1).

Среди новых ингибиторов АПФ особого упоминания заслуживает зофеноприл, который выпускается фармацевтической компанией Menarini International под торговым названием Зокардис. Зофеноприл выделяется среди доступных ингибиторов АПФ длительного действия физико-химическими свойствами и особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, из которых наибольшее клиническое значение имеют его выраженная антиоксидантная активность, высокая липофильность, селективность к тканям сердечно-сосудистой системы.

1. Клиническая фармакология зофеноприла

Как и каптоприл, зофеноприл по химической структуре относится к сульфгидрильным ингибиторам АПФ. В отличие от каптоприла, в молекуле зофеноприла две сульфгидрильные группы, из которых одна

Таблица 1

Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ**Класс I — липофильные лекарства:**

Каптоприл
Алацеприл
альтиоприл
Фентиаприл

Класс II — липофильные пролекарства

Подкласс IIA — препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%):

Беназеприл
Делаприл
Зофеноприл
Квинаприл
Периндоприл
Цилазаприл
Эналаприл

Подкласс IIB — препараты с двумя основными путями элиминации:

Моэксиприл
Рамиприл
Спироприл
Фозиноприл

Подкласс IIC — препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%):

Темокаприл
Трандолаприл

Класс II — гидрофильные препараты:

Лизиноприл
Либензаприл
Церонаприл

образует тиоэфирную с бензоильным остатком, а другая — прочно связана с фениловым остатком. Зофеноприл выпускается в виде кальциевой соли. Наличием двух сульфгидрильных групп объясняется, почему антиоксидантные свойства зофеноприла более выражены, чем у других ингибиторов АПФ, возможно, за исключением каптоприла.

Активный диацидный метаболит — зофеноприлат прочно связывается с активным центром АПФ и тормозит активность этого фермента в плазме крови в течение более 24 часов. В стенке аорты зофеноприл, рамиприл и лизиноприл тормозят активность АПФ в течение более 2 суток, что соответствует длительному антигипертензивному действию этих ингибиторов АПФ.

Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и более длительным торможением активности АПФ в сердце. Зофеноприл вызывает значительное (на 70-90%) снижение активности АПФ в сердце через 4 часа после приема препарата внутрь, причем этот эффект сохраняется в течение 24 часов [7, 8].

Благодаря своему мощному антиоксидантному действию, зофеноприл в большей степени, чем каптоприл,

ослабляет повреждение миокарда и нарушения его сократительной функции в условиях ишемии—реперфузии. Это проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и увеличении коронарного кровотока. Зофеноприл также ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий, что проявляется быстрым восстановлением коронарного кровотока после и во время реперфузии. Все эти кардио- и вазопротективные эффекты наблюдаются при назначении зофеноприла и в меньшей степени — каптоприла. Только зофеноприл и каптоприл усиливают расслабление ЛЖ на модели изолированного работающего сердца морской свинки. Этот эффект не наблюдается при назначении лизиноприла и квинаприла.

В отличие от других ингибиторов АПФ зофеноприл и каптоприл увеличивают образование в ишемизированном миокарде простагландинов, которые, как полагают, играют кардиопротективную роль. Этот эффект не зависит от торможения активности АПФ или от накопления брадикинина, а, вероятнее всего, связан с антиоксидантной активностью сульфгидрильных ингибиторов АПФ. Это предположение подтверждается тем, что кардиопротективное действие эналаприла в условиях ишемии миокарда не проявляется при его совместном назначении с индометацином, а кардиопротективное действие зофеноприла лишь незначительно ослабевает под влиянием индометацина.

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл ослабляет эндотелиальную дисфункцию, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина или брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие оксида азота, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот потенцирующий эффект связывают с антиоксидантными свойствами сульфгидрильных ингибиторов АПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анионами, которые инактивируют оксид азота. Потенцирующим влиянием сульфгидрильных ингибиторов АПФ на активность оксида азота объясняется, почему только зофеноприл и каптоприл потенцируют антиишемическое действие нитроvasодилаторов и предотвращают развитие толерантности к нитратам.

Следовательно, наряду с особым кардиопротективным действием, зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ (включая каптоприл) особым вазопротективным действием — способностью предохранять оксид азота от инактивации. Учитывая, что нарушения эндотелиальной функции, которые проявляются, в частности, пониженным высвобождением оксида азота, играют важную роль в патогенезе как АГ, так и атеросклероза, уникальное оксид азота-сберегающее

Таблица 2

Возможные антиишемические эффекты зофеноприла и других ингибиторов АПФ

Эффект	Зофеноприл	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Рамиприл
↓ АД	+	+	+	+	+
↓ Ангиотензин II	+	+	+	+	+
↑ Парасимпатический эффект	+	+	+	+	+
↑ Уровни кининов	+	+	+	+	+
↑ Связывание с сердечным АПФ	+++	++	+	+	+
- Периферическая вазодилатация	++	++	+	+	+
- Коронарный кровоток	+++	++	+	+	+
Антиоксидантная активность	+++	++	+	+	+
↓ Реперфузионное повреждение миокарда					
↑ Эндотелий-зависимая вазодилатация	+++	++	+	+	+
↑ Эффект нитратов на коронарный кровоток	++	++	+	+	+
↑ Активность АПФ-зависимых калиевых каналов	++	0	0	0	0

действие сульфгидрильного ингибитора АПФ зофеноприла делает его препаратом выбора для длительного лечения АГ, а также сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и сахарного диабета.

Зофеноприл защищает эндотелий сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток коронарного русла, а также способствует их митозу и пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста. Зофеноприл вызывает новообразование капилляров (ангиогенез), что объясняют его влиянием на пролиферацию эндотелиальных клеток или торможением их апоптоза [1-3].

Таким образом, в отличие от несulfгидрильных ингибиторов АПФ, зофеноприл и каптоприл обладают особыми кардио- и вазопротективными эффектами, благодаря которым они могут считаться препаратами первого ряда для лечения АГ, различных форм ИБС и сахарного диабета (табл. 2).

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл и каптоприл тормозят перекисное окисление липидов макрофагами и образование супероксид-аниона в нейтрофилах, которые стимулируются ангиотензином II. Однако только сульфгидрильные ингибиторы АПФ и, в особенности, зофеноприл тормозят окисление липопропротеидов низкой плотности в плазме крови и снижают содержание свободных радикалов кислорода в плазме и клетках. Каптоприл как антиоксидант значительно слабее, чем зофеноприл. В частности, он не уменьшает образование супероксид-аниона в нейтрофилах. Возможно, это связано с тем, что менее липофильный каптоприл хуже проникает через клеточные мембраны, чем высоколипофильный зофеноприл. В отличие от зофеноприла, каптоприл также не улучшает эндотелий - зависимой вазодилатации. Поэтому предполагают, что существует связь между эндотелий - зависимой вазодилатацией и образованием супероксид-аниона.

Повышенное содержание свободных радикалов кислорода в крови и артериальной стенке и увеличение образования супероксид-аниона — все это проявления окислительного стресса в артериальной стенке, кото-

рый в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных механизмов развития атеросклероза. Сульфгидрильные ингибиторы АПФ более эффективно подавляют окислительный стресс, чем несulfгидрильные препараты, причем зофеноприл значительно более эффективен, чем каптоприл.

Антиоксидантная активность зофеноприла, впервые обнаруженная в экспериментальных исследованиях, имеет важное клиническое значение. Недавно это было продемонстрировано С. Napoli et al. [9] на нелеченных больных с артериальной гипертензией. Они обнаружили, что атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) у больных с артериальной гипертензией более легко окисляются по сравнению со здоровыми лицами. А окисленные ЛПНП, как известно, обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные. Способность ЛПНП окисляться у больных с артериальной гипертензией значительно уменьшалась или нормализовалась после 12-недельной терапии зофеноприлом, но не изменялась при лечении эналаприлом. Косвенным образом, с использованием конкурентного ингибитора нитрооксид-синтетазы, получены доказательства, что у больных с артериальной гипертензией ингибиторы АПФ увеличивают синтез оксида азота эндотелиальными клетками, причем эффект зофеноприла значительно более выражен, чем эффект эналаприла [9].

Следовательно, зофеноприл можно считать ингибитором АПФ для первичной или вторичной профилактики атеросклероза (и, в частности, ИБС) у больных с АГ или сахарным диабетом. Антиатерогенные эффекты зофеноприла доказаны в опытах на модели атеросклероза у крыс.

Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердечной ренин-ангиотензиновой системы. Помимо прочего, зофеноприл открывает АТФ-зависимые калиевые каналы, что является одним из механизмов кардиопротек-

Таблица 3

Индекс липофильности активных форм различных ингибиторов АПФ*

Ингибитор АПФ/ активный метаболит	Индекс липофильности
Фозиноприл	»500
Фозиноприлат	0,33
Зофеноприл	3,5
Зофеноприлат	0,22
Трандолаприл	1,49
Трандолаприлат	1,46
Рамиприл	1,12
Рамиприлат	0,011
Эналаприл	0,07
Эналаприлат	<0,001
Каптоприл	0,004
Лизиноприл	<0,001
Энаприлат	<0,001
Эналаприл	0,07
Лизиноприл	<0,001

текции. В экспериментальных исследованиях показано, что зофеноприлат предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток и вызывает ангиогенез коронарных артерий.

Зофеноприл отличается высокой липофильностью, благодаря которой он легко проникает в органы и ткани и может оказывать органопротективное действие в результате торможения активности локальных РАС и потенцирования активности кинин-калликреиновых систем.

Индекс липофильности зофеноприла составляет 3,5 и свидетельствует о том, что он более липофилен, чем большинство других ингибиторов АПФ, за исключением фозиноприла и трандолаприла (табл. 3). После метаболической трансформации липофильность зофеноприла, как и других ингибиторов АПФ, уменьшается. Тем не менее, активный диацидный метаболит зофеноприла — зофеноприлат — по липофильности превосходит каптоприл, лизиноприл, эналаприлат.

Зофеноприл (зофеноприлат) отличается от других ингибиторов АПФ более избирательным и более длительным действием в отношении сердечной АПФ. Хо-

тя период полужизни зофеноприлата в плазме крови довольно короткий, в сердце он подавляет активность АПФ в течение более 24 часов. В сердце накапливается как зофеноприл, так и зофеноприлат. Накопление наиболее липофильного ингибитора АПФ фозиноприла в сердце примерно в 1,5 раза больше, чем накопление зофеноприла. Что касается активных диацидных метаболитов — этих ингибиторов АПФ, то захват зофеноприлата сердечной мышцей более чем в 30 раз превышает захват фозиноприлата, не говоря уже о других активных метаболитах других ингибиторов АПФ (табл. 4).

Предполагают, что избирательное накопление зофеноприлата в сердце связано с тем, что в отличие от рамиприла и фозиноприла гидролиз зофеноприла с образованием активного метаболита может происходить в сердечной ткани крысы. Так или иначе, но после назначения зофеноприла (зофеноприлата) активность сердечной АПФ снижается в значительно большей степени, чем после назначения фозиноприла (фозиноприлата), рамиприла (рамиприлата) и других доступных ингибиторов АПФ. Это означает, что в отличие от всех доступных ингибиторов АПФ, зофеноприл (вернее сказать, зофеноприлат) способен не только тормозить активность циркулирующей и тканевых ренин-ангиотензиновых систем, но и действовать на внутриклеточном уровне и, в частности, внутри кардиомиоцитов. Клиническое значение внутриклеточных эффектов зофеноприла требует дальнейшего изучения.

Обнаруженные в экспериментах *in vitro* и *in vivo* особые кардиопротективные эффекты, уникальные для класса ингибиторов АПФ, были подтверждены в контролируемых исследованиях у человека. В частности, кардиопротективное действие зофеноприла была продемонстрировано в крупном плацебо-контролируемом исследовании SMILE-1. Как известно, в исследовании SMILE-1 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) участвовали 1556 больных с острым инфарктом миокарда передней локализации, которые по разным причинам не получали тромболитической терапии [10-12]. Половина больных получала зофеноприл (начальная доза 7,5 мг/сут и целевая доза — 60 мг/сут), а другая половина — плацебо. Терапию начина-

Таблица 4

Относительное распределение ингибиторов АПФ и их активных метаболитов в сердечной ткани крысы

Ингибитор АПФ	Эффективность захвата		Относительный захват ²	Относительный процент гидролиза пролекарства в сердце ³
	Свободный ингибитор	Пролекарство ¹		
Фозиноприл	100	9,2	9,2	0,9
Зофеноприл	61	310	510	100
Каптоприл	15			
Лизиноприл	6,9			
Эналаприл	6,5	0,2	3,1	0,2
Рамиприл	2,2	1,5	68	4,4

Примечание: 1 - Результаты выражены в процентах, причем данные по фозиноприлату приняты за 100%; 2 - Пролекарство в сравнении со свободным ингибитором АПФ (%); 3 - После 2 часов инкубации с сердечной тканью.

Таблица 5

Смертность среди больных инфарктом миокарда в зависимости от сроков начала терапии ингибиторами АПФ и подхода к отбору больных

Исследование	Смертность на плацебо	Смертность на ингибиторе АПФ	Снижение относительного риска (%)	Число спасенных жизней на 1000 леченых больных
Отсроченное начало терапии у больных с дисфункцией ЛЖ (не ранее 3-го дня)				
SAVE	24,6%	20,4%	19	42
AIRE	22,6%	16,9%	27	57
TRACE	42,3%	34,7%	22	76
В среднем за 6 недель	7,9%	6,1%	24	18
В среднем за 1 год	17,6%	15,3%	16	23
В среднем за 2 года	23,4%	19,2%	23	32
В среднем на 4 года	28,0%	22,7%	25	53
Раннее начало терапии, недифференцированный подход				
CONSENSUS II	9,4%	10,2%	Э 9	- 9
ISIS-4	7,2%	7,7%	7	5
GISSI-3	6,7%	5,9%	11	8
CCS-1	9,6%	9,0%	5	6
В целом за 30 дней	7,6%	7,1%	7	5
Раннее начало терапии, избирательный подход				
SPIRIT (ИМ с ТЛТ)	...	...	Э 13	...
CAPTIN (передний ИМ с ТЛТ)	...	...	Э ...	-13
CATS (передний ИМ с ТЛТ)	4,0%	6,0%	Э 50	- 20
FAMIS (передний ИМ с ТЛТ)	...	...	Э ...	...
SMILE-1 (передний ИМ без ТЛТ)	6,5%	4,9%	25	16

Обозначения: ИМ — инфаркт миокарда, ТЛТ — тромболитическая терапия; Э и знак (-) указывают на увеличение смертности по сравнению с плацебо.

ли в течение первых 24 часов после развития острого инфаркта миокарда и продолжали в течение 6 недель. Эффективность терапии зофеноприлом оценивали через 6 недель и через 1 год.

Применение зофеноприла привело к достоверному снижению риска развития тяжелой застойной сердечной недостаточности (в среднем на 46%; $p=0,018$). Общее число случаев смерти и тяжелой застойной сердечной недостаточности за 6 недель уменьшилось под влиянием зофеноприла на 34% ($p=0,018$). Это означает, что этот ингибитор АПФ предотвращает 35 случаев смерти и тяжелой сердечной недостаточности на 1000 леченых больных.

Анализ результатов исследования SMILE-1 по подгруппам показал, что зофеноприл наиболее эффективно снижал общую частоту случаев смерти и тяжелой сердечной недостаточности у больных с повторным инфарктом миокарда (снижение риска в среднем на 83%), у больных с сахарным диабетом или артериальной гипертензией в анамнезе (на 61% и 47% соответственно).

Протективные эффекты 6-недельной терапии зофеноприлом сохранялись до 1 года. Через 1 год общая смертность в группе больных, получавших 6-недельный курс лечения зофеноприлом, начиная с первых суток острого инфаркта миокарда, оставалась на 29% ниже, чем в контрольной группе ($p=0,011$). Расчеты пока-

зывают, что 6-недельная терапия зофеноприлом позволяет сохранить 41 жизнь на 1000 леченых больных за 1 год, что значительно больше, чем при отсроченном назначении ингибиторов АПФ больным с постинфарктной сердечной недостаточностью или систолической дисфункцией ЛЖ в исследованиях SAVE, AIRE, TRACE (табл. 5).

Таким образом, у больных с передним ИМ раннее назначение ингибитора АПФ зофеноприла не только улучшает выживаемость, но и предотвращает прогрессирование постинфарктного ремоделирования ЛЖ и развитие застойной сердечной недостаточности.

Фармакокинетика зофеноприла. По особенностям фармакокинетики зофеноприл относится к ингибиторам АПФ II класса [1, 5, 13, 14]. Он становится активным только после превращения в результате гидролиза в диацидный метаболит, называемый зофеноприлат. При гидролизе тиоловый эфир расщепляется, в результате образуется зофеноприлат, содержащий свободную сульфгидрильную группу. Следовательно, зофеноприл по химическому строению напоминает каптоприл, а по фармакокинетике сходен с большинством других ингибиторов АПФ, которые являются пролекарствами и становятся активными только после превращения в результате гидролиза.

После приема внутрь зофеноприл быстро и пол-

ностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (96%). Биодоступность зофеноприлата составляет в среднем 78%. Совместный прием с пищей замедляет всасывание зофеноприла (примерно на 1 час), однако не оказывает существенного влияния на его степень. Это указывает на то, что антигипертензивный и другие эффекты зофеноприла не зависят от того, принимается ли он натощак или во время еды.

В течение 30 минут после приема внутрь плазменные концентрации зофеноприлата достигают максимума. В крови зофеноприлат циркулирует в основном в связи с плазменными белками (75–85%).

Зофеноприлат — самый важный метаболит зофеноприла. Кроме того, в результате метаболизма зофеноприлата и зофеноприла в печени образуется несколько других метаболитов. Во всяком случае, в моче человека обнаруживается в общей сложности 8 метаболитов зофеноприла, из которых 22% приходится на неизмененный зофеноприлат, а 57% — на продукты его дальнейшего превращения.

Зофеноприлат легко проникает в органы и ткани, но проявляет особое сродство к сердцу и сосудам, в которых он накапливается в больших количествах, чем, например, в скелетных мышцах. Накоплением зофеноприлата в сердце объясняют его особое кардиопротективное действие, а накоплением в сосудах — его способность защищать эндотелий сосудов от повреждения свободными радикалами и уменьшать инактивацию оксида азота.

Основной путь элиминации зофеноприлата — почечная экскреция (около 70%), причем препарат выводится только путем клубочковой фильтрации. В отличие от большинства других ингибиторов АПФ (за исключением фозиноприла), зофеноприлат не выводится путем активной канальцевой секреции канальцами, а потому не взаимодействует с такими препаратами, как пробенецид, циметидин и др. Остальная часть зофеноприлата и его метаболитов (около 30%) выводится с желчью и фекалиями.

Преимущественно почечный путь элиминации зофеноприлата позволяет отнести зофеноприл, согласно фармакокинетической классификации, к ингибиторам АПФ ПА подкласса наряду с большинством других ингибиторов АПФ.

Нарушение функции почек не оказывает влияния на превращение зофеноприла в зофеноприлат. Более того, гидролиз зофеноприла даже усиливается у больных с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью. Суточные дозы зофеноприлата подбираются с учетом скорости клубочковой фильтрации. При легкой почечной недостаточности зофеноприл назначают 1 раз в день. Однократный прием зофеноприла рекомендуется лицам пожилого и старческого возраста, а также больным, получающим блокатор H₂-гистаминовых рецепторов циметидин (но не ранитидин!). У больных с

умеренной и тяжелой почечной недостаточностью начальную дозу препарата следует уменьшить вдвое.

У больных с дисфункцией печени скорость превращения зофеноприла в зофеноприлат замедляется, однако гидролиз зофеноприла происходит полностью. При печеночной недостаточности изменения дозы зофеноприла не требуется.

II. Опыт применения зофеноприла при лечении артериальной гипертензии

Благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости, ингибиторы АПФ широко используются в клинической практике. Общепризнанными показаниями к назначению ингибиторов АПФ считаются: (1) лечение АГ; (2) лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ; (3) вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (главным образом — при наличии систолической дисфункции ЛЖ); и (4) лечение диабетической нефропатии и некоторых других паренхиматозных заболеваний почек.

Зофеноприл наиболее широко зофеноприл используется при лечении различных форм артериальной гипертензии, хотя имеются бесспорные доказательства его эффективности и безопасности при назначении в ранние сроки инфаркта миокарда.

Длительное лечение АГ — основное показание для назначения ингибиторов АПФ вообще и зофеноприла (зокардиза) в частности. В современных рекомендациях по лечению АГ ингибиторы АПФ рассматриваются (наряду с диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и блокаторами АТ₁-ангиотензиновых рецепторов) как основной класс антигипертензивных средств, которые пригодны как для длительного лечения как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Ингибиторы АПФ — единственный класс антигипертензивных препаратов, о которых известно, что они способны улучшать отдаленный прогноз не только при неосложненной АГ, но и у больных, которые перенесли инфаркт миокарда или мозговой инсульт, или страдают сердечной недостаточностью, сахарным диабетом или заболеванием почек, или имеют высокий риск развития ИБС [14, 15].

Зофеноприл занимает достойное место среди ингибиторов АПФ как препарат длительного действия, который обладает особыми кардио- и вазопротективными свойствами. Антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла при мягкой и умеренной формах АГ изучалась в нескольких контролируемых исследованиях [2, 3, 16–21].

Так, в рандомизированных исследованиях показано, что антигипертензивный эффект зофеноприла увеличивается в диапазоне от 7,5 до 60 мг/сут, причем в дозе выше 7,5 мг/сут препарат вызывает достоверное снижение диастолического АД по сравнению с плацебо. Антигипертензивный эффект зофеноприла сохраняется

ся в течение 24 часов. Степень снижения диастолического АД через 24 часа после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и 60 мг составляет, в среднем, 3,3, 7,2 и 7,9 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Степень снижения систолического АД через 24 часа после приема препарата в дозе 15 мг, 30 мг и 60 мг составляет в среднем 4,8, 9,1 и 10,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) [17, 18].

На основании результатов этих исследований была установлена доза зофеноприла для начальной терапии — 30 мг/сут. У пожилых больных или больных с почечной недостаточностью начальная доза зофеноприла составляет 15 мг/сут. При недостаточной антигипертензивной эффективности зофеноприла в дозе 30 мг в сутки дозу препарата удваивают или добавляют небольшие дозы тиазидного диуретика. За рубежом выпускается комбинированный антигипертензивный препарат, в состав которого входит 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что монотерапия зофеноприлом (30—60 мг/сут) позволяет получить хороший клинический эффект у 55—80% больных с мягкой и умеренной формами АГ. Зофеноприл одинаково эффективен у больных среднего и пожилого возраста [9, 10, 17–21].

Важным достоинством зофеноприла (зокардиса) является его способность при приеме один раз в день эффективно и равномерно снижать АД на протяжении 24 часов, не изменяя естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [2, 3, 17].

Как известно, для объективной оценки длительности и равномерности антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов длительного действия в 1988 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) был использован особый показатель — отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Остаточный эффект (ОЭ) — это степень снижения АД в конце междозового интервала (т. е. через 24 ч после приема препарата — при назначении антигипертензивных препаратов, предназначенных для приема 1 раз в сутки). Наибольший эффект (НЭ) — это степень снижения АД на максимуме действия данного препарата. Величина как ОЭ, так и НЭ, рассчитывается с поправкой на эффект плацебо. Считается, что величина отношения ОЭ/НЭ для новых антигипертензивных препаратов должна быть не менее 50% (или 0,50). А вообще, чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,00), тем равномернее действие антигипертензивного препарата в течение суток, а значит, меньше вариабельность АД, которая, как известно, является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По мнению Р. Meredith [22], в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна состав-

лять не менее или превышать 60%.

Средние значения отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у зофеноприла составляют 73%. Это означает, что в большинстве случаев зофеноприл при приеме один раз в сутки эффективно и равномерно контролирует уровень АД на протяжении суток. Следовательно, зофеноприл удовлетворяет требованиям, которые Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) предъявляет к антигипертензивным препаратам длительного действия.

По средней величине отношения ОЭ/НЭ зофеноприл сравним с деллаприлом и фозиноприлом и уступает лишь трандолаприлу (табл. 6).

При длительном назначении зофеноприл, как и другие ингибиторы АПФ, вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных с АГ и уменьшает микроальбуминурию у больных с диабетической нефропатией.

В ряде сравнительных исследований показано, что по антигипертензивной эффективности зофеноприл не уступает другим антигипертензивным препаратам, например, диуретику гидрохлортиазиду, β -адреноблокатору атенололу, антагонисту кальция амлодипину, ингибиторам АПФ — эналаприлу и лизиноприлу, а также блокатору АТ₁-ангиотензиновых рецепторов кандезартану. Более того, обнаружено, что зофеноприл лучше переносится, чем эналаприл, атенолол и амлодипин [2, 3, 16, 19–21]. В частности, в контролируемом исследовании показано, что у больных с мягкой и умеренной формами АГ зофеноприл (30—60 мг/сут) столь же эффективно снижает АД, как и антагонист кальция длительного действия амлодипин (5—10 мг/сут). После 12 недель лечения достаточный антигипертензивный эффект (снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст.) был достигнут при лечении зофеноприлом у значительно большего числа больных, чем при лечении амлодипином (60,8% против 45,1%; $p < 0,01$). Общая частота побочных эффектов между сравниваемыми группами практически не различалась (17% в группе зофеноприла и 21% — в группе амлодипина), однако амлодипин чаще приходилось отменять из-за побочных эффектов, чем зофеноприл (8,5% против 1,9%). Наиболее частыми побочными эффектами были: у получавших зофеноприл — кашель (3,4%); у получавших амлодипин — периферические отеки (11,5%) [21]. Зофеноприл хорошо переносится больными с АГ. В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 211 больных с АГ, побочные эффекты отмечены у 7 (3,3%) больных, трем из которых изучавшиеся препараты пришлось отменить (2 больных получали зофеноприл и 1 — плацебо) [20]. В плацебо-контролируемом исследовании SMILE-1 из-за побочных эффектов зофеноприл пришлось отменить у 8,6% больных с инфарктом миокардом, а плацебо — у 6,8%. В обеих группах основ-

Таблица 6

**Отношение остаточный эффект/наибольший эффект ингибиторов АПФ
(препараты расположены в порядке убывания значений ОЭ/НЭ)***

Ингибиторы АПФ с величиной ОЭ/НЭ > 50%		Ингибиторы АПФ с величиной ОЭ/НЭ < 50%	
Препарат	Отношение ОЭ/НЭ (%)	Препарат	Отношение ОЭ/НЭ (%)
Трандолаприл	84	Лизиноприл	48
Зофеноприл	73	Беназеприл	40
Делаприл	70	Периндоприл	35
Фозиноприл	64	Квинаприл	27
Рамиприл	56	Моэксиприл	5
Эналаприл	51	Каптоприл (х 2 раза в день)	20
Цилазаприл	51		

ными причинами отмены были симптомная или тяжелая гипотония.

Таким образом, зофеноприл (Зокардис) является новым ингибитором АПФ длительного действия, который хорошо переносится больными с АГ. По антигипертензивной эффективности и безопасности он не уступает таким перспективным препаратам, как антагонист кальция амлодипин и блокатор АТ1-ангиотензиновых рецепторов кандезартан, не говоря уже о таких традиционных препаратах, как гидрохлортиазид, атенолол и эналаприл. Зофеноприл отличается от других

ингибиторов АПФ особенными кардио- и вазопротективными эффектами, связанными с его антиоксидантными свойствами. Эти антиоксидантные свойства делают применение зофеноприла особенно перспективным при лечении АГ у больных в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза или сахарным диабетом. Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл является препаратом первого ряда для лечения АГ у больных с сахарным диабетом или систолической дисфункцией ЛЖ, а также у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт.

Литература

- Subissi A., Evangelista E., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. — Cardiovascular Drug. Reviews, 1999; 17: 115—133.
- Borghi C., Ambrosioni E. The role of zofenopril in the treatment of cardiovascular diseases. — Milano, 2001.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. D., Ambrosioni E. A review of the angiotensin converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. — Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2004; 5 (9): 1965—1977.
- Opie L. H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. 3th edition. — New York, 1999.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. — Москва, 1998.
- Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Батыралиев Т. А. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности. — Москва, 2004.
- Cushman D. W., Wang F. L., Fung W. C. et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). — Brit. J. Clin. Pharmacol., 1989; 28 (suppl. 2): 115S—131S.
- Cushman D. W., Wang F. L., Fung W. C. et al. Differentiation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors by selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. — Amer. J. Hypertension, 1989; 2 (4): 294—306.
- Napoli C., Sica V., de Nigris F. et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. — Amer. Heart J., 200; 148 e5 (pp. K1—K7).
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. D., et al., on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1999; 12: 665—672.
- Borghi C., Bacchelli S., Esposti D. D., et al., on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. — Diabetes Care, 2003; 26: 1862—1868.
- Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the SMILE-2 working party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. — Amer. Heart J., 2003; 145 (1): 80—87.
- Brown N. J., Vaughan D. E. Angiotensin converting enzyme inhibitors. — Circulation, 1998; 97 (14): 1411—1420.
- Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Батыралиев Т. А. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. Часть третья. — Москва, 2004.
- Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть третья. — Москва, 2001.
- Borghi C., Ambrosioni E. Zofenopril. Una rassegna sull'evidenza dei suoi effetti vantaggiosi nell'ipertensione e nell'infarto miocardico acuto (in Italian). — Clin. Drug Invest., 2000; 2 (5): 371—384.
- Malacco E., Giusti A., on behalf of the Zofenopril Study Group. Once-daily zofenopril provides 24-hour ambulatory blood pressures control in hypertensive patients aged under 65 years. — Amer. J. Hypertension, 1998; 11 (4 part 2): 70.
- Malacco E., Castiglioni G., Corradi L. et al. Dose-response relationship of zofenopril in essential hypertension. — Clin. Drug Invest., 2002; 22 (1): 9—15.
- Lacourciere Y., Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. — Brit. J. Clin. Pharmacol., 1989; 2 (11): 861—864.
- Giusti A., Bertolotti M., Llabres S. et al. Comparison of the efficacy of zofenopril or enalapril in patients with mild to moderate hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1999; 12 (4 part 2): 28.
- Giusti A., Bertolotti M., Clark W. I. C. et al. The efficacy and safety of zofenopril compared to amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. — Amer. J. Hypertension, 1999; 12 (4 part 2): 140.
- Meredith P. A. // Role of trough to peak efficacy in the evaluation of antihypertensive efficacy — J. Hypertension, 1998; 16 (suppl. 1): S59—S64.

Поступила 20/01-2006

МЕСТО АГОНИСТОВ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Бритов А.Н., Орлова О.А.

ГНИЦ профилактической медицины Росздрава, Москва

Эффективный контроль за уровнем артериального давления (АД) с помощью медикаментозной терапии позволяет реально снизить уровень смертности и частоту развития осложнений при артериальной гипертонии (АГ). Однако далеко не у всех пациентов удается достичь целевых значений АД. Это побуждает искать все новые антигипертензивные средства, причем часто обращаясь к старым принципам терапии. Примером такого подхода служит применение препаратов, блокирующих альфа-2-адренорецепторы головного мозга. Применявшиеся еще 40-50 лет назад препараты раувольфии, альфа-метил-ДОПА, клонидин создали поистине революционный прорыв в лечении АГ, но постепенно уступали место другим группам лекарственных средств, в основном, из-за частоты побочных эффектов, из которых главными были выраженный седативный эффект и сухость слизистых оболочек.

В конце XX века появилась относительно новая генерация клонидиноподобных антигипертензивных препаратов центрального действия, обладающих высокой селективностью в отношении I_1 -имидазолиновых рецепторов, относящихся к альфа-2-адренорецепторам. Одним из основных представителей этого класса лекарственных средств является рилменидин (Альбарел®, Эгис).

Гиперактивность симпатической нервной системы играет одну из главных ролей в патогенезе АГ [1, 2]. Это доказывается многочисленными исследованиями катехоламинов в плазме крови, а также регистрацией активности периферических нервных волокон [3, 4, 5]. D.S. Goldstein в аналитическом обзоре 78 исследований, отметил, что хотя большинство исследователей нашли более высокий уровень концентрации плазменных катехоламинов у гипертоников, чем у нормотоников, только в 40% работ эти различия оказались статистически значимыми [3]. В то же время у молодых гипертоников практически всегда выявлялись повышенные уровни плазменного норадреналина. Было также показано, что симпатическая активация характеризует эссенциальную, но не вторичную, гипертонию [4, 5]. Таким образом, применение препаратов, действующих центрально и подавляющих активность симпатической нервной системы, теоретически оправдано. А появление агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов вселило надежду на возрождение антигипертензивной терапии препаратами центрального действия [6].

Физиологически имидазолиновые рецепторы тес-

но связаны с альфа-2 адренергическими рецепторами. Вазодепрессорное действие клонидина может осуществляться, по крайней мере отчасти, путем стимуляции центральных имидазолиновых рецепторов. Было продемонстрировано наличие как минимум двух отчетливых имидазолиновых связующих участков. В 1992 г. П. Эмсбергер предложил упрощенную номенклатуру рецепторов, которой пользуются и сейчас [7]. Этот неадренорецепторный участок, помеченный [3Н]-клонидином, был обозначен как I_1 -имидазолиновый рецептор, а помеченный [3Н]-идазоксаном — как I_2 -имидазолиновый рецептор. Номенклатура Эмсбергера была важным шагом в раскрытии имидазолиновых рецепторов, т.к. позволяла выделять их селективность: I_1 и I_2 .

I_1 -имидазолиновые рецепторы локализируются в ЦНС, в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, I_2 -имидазолиновые рецепторы — на периферии, например, в почках, поджелудочной железе. Последние найдены также на митохондриях [7]. I_1 -рецепторы найдены также на мембранах тромбоцитов. Активация центральных I_1 -рецепторов приводит к снижению АД и уменьшению частоты сердечных сокращений, вследствие центрального подавляющего воздействия на периферическую симпатическую нервную систему. Имидазолиновые рецепторы относятся к семейству нейротропных рецепторов. Показано, что их активация приводит к увеличению синтеза арахидоновой кислоты и ингибированию Na^+/H^+ ионообменных каналов [8].

Различия в терапевтическом и гемодинамическом эффекте лекарств центрального действия обусловлены неодинаковой аффинностью к разным типам рецепторов. Препарат центрального действия первого поколения клонидин обладает сродством к двум типам рецепторов — центральным альфа-адренорецепторам и имидазолиновым рецепторам. Возможно, что его гипотензивный эффект в большей степени связан со стимуляцией имидазолиновых рецепторов, а основные побочные эффекты (седативный и сухость во рту) — с кортикальными альфа-1-адренорецепторами [9].

Исследования, проведенные на экспериментальных животных, показали, что агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов эффективно снижают уровень АД, воздействуя, главным образом, в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга, ингибируя центральное симпатическое влияние на

периферический кровоток, а также в сердце и почках [10, 11, 12]. Исследования на людях подтвердили способность агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов эффективно снижать ОПСС, плазменные уровни катехоламинов и активность ренина [13, 14].

В настоящее время стало известно, что агонисты I₁-рецепторов являются естественной субстанцией, присущей ряду тканей самого организма. Так, Prell G.D. et al. открыли ранее неизвестную субстанцию в тканях животных и человека (IAA-RP), которая обладает свойствами, сходными с имидазолиновыми рецепторами, участвуя, таким образом, в многочисленных функциях центральной и периферической нервной системы [15].

В настоящее время нашли практическое применение два препарата — рилменидин и моксонидин, обладающие высокой селективностью в отношении I₁-рецепторов [16]. Их аффинность к I₁-рецепторам более чем в 100 раз превосходит сродство к альфа-2-адренорецепторам. Для обоих лекарств характерен выраженный гипотензивный эффект, весьма редко сопровождающийся незначительным седативным действием. Гипотензивное действие агонистов имидазолиновых рецепторов и вызываемое ими снижение периферического сосудистого сопротивления связаны с их выраженной периферической симпатолитической активностью. Показано, что брадикардия, свойственная клонидину, в большей степени связана со стимуляцией альфа-адренорецепторов. В то же время тот же рилменидин вызывает лишь незначительное уменьшение частоты сердечных сокращений [17]. Установлено также, что моксонидин, как и клонидин, стимулирует секрецию гормона роста и других тропных гормонов гипофиза. Вероятно, этот эффект опосредуется не только альфа-адренорецепторами, но и имидазолиновыми рецепторами [18].

Значительную часть больных АГ составляют больные с сахарным диабетом 2 типа и с так называемым метаболическим синдромом, главным патогенетическим механизмом которых является инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия [19]. Центральные I₁-рецепторы гипоталамической области вовлечены в регуляцию уровня гликемии крови. Предполагается, что имидазолиновые рецепторы локализованы в поджелудочной железе и их активация приводит к увеличению секреции инсулина [16]. По-видимому, именно этой особенностью можно объяснить наибольшую эффективность агонистов I₁-рецепторов именно при метаболическом синдроме. Это же подтверждают наши данные о том, что после 8-недельной терапии моксонидином больных АГ и ожирением захват глюкозы тканями увеличился на 15% [20].

Имидазолиновые рецепторы локализованы также в гладких мышцах трахеи и бронхов. У собак приме-

нение моксонидина вызывало не только снижение системного АД и ЧСС, но и снижение тонуса гладких мышц респираторной системы [21]. В этой связи может представлять интерес возможность применения агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов у больных с сочетанием АГ и хронических респираторных заболеваний. Особенности клиники таких больных привлекают все нарастающее внимание клиницистов [22].

Центральное симпатолитическое действие агонистов I₁ рецепторов приводит к значительному уменьшению концентрации циркулирующих катехоламинов. Интересно, как стимуляция I₁-рецепторов взаимодействует с антигипертензивными средствами другого механизма действия. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов снижают, но не нормализуют симпатическую гиперактивность у больных с ренальной гипертензией [23, 24]. J. Neumann et al. сочли оправданной комбинацию эпросартана с одним из агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов у больных с АГ на фоне хронической почечной недостаточности [23].

В нашем клиническом исследовании, в котором сравнивалось антигипертензивное действие моксонидина и ингибитора АПФ — эналаприла, было показано, что оба препарата приводят к снижению плазменной активности АПФ у тех больных, у которых она была исходно высокой. В группе больных АГ, у которых исходная активность плазменного АПФ была низкой, его уровень повышался одновременно со снижением уровня АД [19].

Оба агониста I₁-рецепторов (рилменидин и моксонидин) обладают сходными фармакокинетическими характеристиками [25]. Антигипертензивный эффект препаратов при однократном приеме сохраняется в течение суток. Максимальное снижение диастолического АД на пике концентрации составляет около 30 мм рт. ст.

Фактор биодоступности для рилменидина по данным P. Genisel et al. [26] составлял ~100% при пероральном приеме. Время достижения пиковой концентрации составляло от 1 до 3 часов, время полувыведения — 8,5 часов, практически не отличаясь от времени полувыведения при внутривенном введении. Основным путем элиминации препарата является почечная экскреция, поэтому рекомендуется соответствующая коррекция дозы при назначении пациентам с нарушенной функцией почек. В этом случае возможное недостаточное гипотензивное действие лучше компенсировать путем комбинации с другим антигипертензивным средством.

Не обнаружено фармакокинетических взаимодействий рилменидина и моксонидина с антигипертензивными препаратами других групп: сердечными гликозидами, антикоагулянтами, анальгетиками, статинами и пр. [27, 28]. После однократного приема мече-

ного рилменидина в дозе 1 мг у здоровых добровольцев почти 90% лекарства было обнаружено в моче через 24 часа.

Способность вызывать регрессию процессов ремоделирования миокарда, в частности ГЛЖ, считается одним из необходимых свойств современных антигипертензивных лекарств. Длительное (в течение года) назначение рилменидина больным с АГ и ГЛЖ приводило к достоверному снижению индекса массы миокарда левого желудочка. Наблюдалось также улучшение эластических характеристик крупных артерий. Интересно, что уровень предсердного натрийуретического пептида оставался неизменным до начала снижения индекса массы миокарда левого желудочка, затем наблюдалась тенденция к его снижению [29]. Уменьшение под влиянием агонистов имидазолиновых рецепторов периферического сосудистого сопротивления, возможность обратного развития процессов ремоделирования и снижение уровня норадреналина стали предпосылками для попыток применения данной группы антигипертензивных препаратов в качестве периферического вазодилатора у пациентов с СН.

В исследовании на 32 пациентах с СН моксонидин в дозе 0,6 мг/сут, назначавшийся в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности, достоверно снижал АД, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление и сопротивление легочных артериол, уменьшал частоту сердечных сокращений. Наблюдалось также снижение концентрации плазменного норадреналина, которое было тем более выраженным, чем выше был его исходный уровень, регистрировалось улучшение показателей, характеризующих вариабельность сердечного ритма [30].

Однако многоцентровое международное исследование MOXCON (MOXonidine CONgestive Heart Failure trial) [31, 32, 33, 34, 35], включавшее около 2 тыс. пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA, не только не подтвердило эффективность моксонидина при этом патологическом состоянии, но и поставило под сомнение саму возможность применения агонистов имидазолиновых рецепторов при СН.

Авторы исследования применили препарат моксонидин SR (пролонгированная форма) для лечения больных с СН, при этом было показано увеличение числа смертельных случаев в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо. Исследование было прервано ранее намеченного срока, т.к. среди 990 больных, получавших моксонидин, за первые 10 месяцев число смертельных исходов оказалось 46, а среди 943 больных, получавших плацебо, — 25. Наблюдение за конечными точками продолжалось и после применения препаратов. Окончательное соот-

ношение смертельных случаев — 54 против 32 ($p=0,012$).

Кроме того, в группе моксонидина отмечалось увеличение числа госпитализаций и повторных инфарктов миокарда. Все это и послужило основанием к досрочному прекращению исследования [31]. Однако, нельзя не отметить, что в данном исследовании применялись возрастающие дозы моксонидина — до 1,5 мг 2 раза в день (!), при том, что в качестве антигипертензивного средства моксонидин, как правило, назначается в максимальной суточной дозе, не превышающей 0,8 мг.

На приводимой таблице, заимствованной из статьи K.Swedberg et al.[36], анализирующих результаты другого исследования — «Moxonidine Safety and Efficacy (MOXSE)» — показано, что нежелательные побочные эффекты, связанные с терапией моксонидином, возникали статистически чаще у больных, получающих от 0,9 до 1,5 мг препарата дважды в день. При этом авторы исследования отмечают, что применение моксонидина вызывает дозо-зависимое снижение концентрации норадреналина в крови, что сопровождается обратным развитием процесса ремоделирования миокарда, определяемого авторами по умеренному урежению сердечного ритма и увеличению левожелудочковой фракции выброса. В этой связи нельзя не согласиться с мнением S.A. Doggrell считающего, что нет оснований ставить под сомнение целесообразность применения моксонидина (это в равной мере относится и к рилменидину) для антигипертензивной терапии[34].

Исследования, посвященные изучению влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на структуру и функцию почек, представляют особый интерес. В исследовании на здоровых добровольцах рилменидин в значительной мере нивелировал индуцированную стрессом АГ, снижая как систолическое, так и диастолическое АД. В то же время препарат не оказывал достоверного влияния на наблюдавшееся при стрессе снижение клубочковой фильтрации, увеличение реабсорбции натрия и воды [37]. Терапия рилменидином больных АГ также не влияла на уровень ренина крови и экскрецию электролитов с мочой [29].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о нефропротекторном эффекте рилменидина и его нормализующем воздействии на систему эндотелиального гемостаза. В то же время, с осторожностью следует назначать агонисты имидазолиновых рецепторов пациентам с хронической почечной недостаточностью, поскольку почечная экскреция является основным путем их элиминации [27]. Больным с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин назначение указанных препаратов противопоказано.

С 80-х годов XX века, особенно после работ G.M. Reaven [19], исследователи АГ стали выделять клини-

Таблица

Больные, имеющие серьезные побочные эффекты, включая смертельные, от применения Моксонидина (от 0,3 до 1,5 мг дважды в день) [36]

Фазы исследования	Placebo (n=38)	Moxonidine SR, mg BID					Dose-Trend (p)
		0,3 (n=43)	0,6 (n=44)	0,9 (n=49)	1,2 (n=44)	1,5 (n=47)	
Оптимизация и поддержание дозы, n (%)							
Больные, которые имели 1 или более серьезных побочных эффектов	6 (15,8)	8 (18,6)	8 (18,2)	11 (22,4)	12 (27,3)	15 (31,9)	0,038
Общее число побочных проявлений	15	14	10	21	17	33	
Больные, которые имели сердечную недостаточность	1 (2,6)	2 (4,7)	1 (2,3)	3 (6,1)	1 (2,3)	4 (8,5)	
Смертельные исходы	0	1 (2,3)	0	4 (8,2)	3 (6,8)	2 (4,3)	
Прекращение лечения из-за побочных эффектов или смерти	3 (7,9)	8 (18,6)	3 (6,8)	9 (18,4)	9 (20,5)	11 (23,4)	

ческую форму, при которой повышение уровня АД сочетается с нарушением толерантности к глюкозе, абдоминальным ожирением, дислипидемией, главным образом гипертриглицеридемией, часто с нарушением пуринового обмена, и названную «метаболическим синдромом (МС)». Основным патогенетическим механизмом возникновения МС считается инсулинорезистентность тканей и, как следствие, гиперинсулинемия. Известно, что инсулин повышает активность симпатической нервной системы, увеличивая тем самым сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление и нарушая метаболический гомеостаз.

Центральное симпатолитическое действие агонистов имидазолиновых рецепторов подвигнуло клиницистов применить данный класс антигипертензивных препаратов именно при МС.

В рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов с АГ, избыточной массой тела, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе амлодипин (26 пациентов) и рилменидин (21 пациент) при назначении в течение 4 месяцев оказывали сходное гипотензивное действие. Однако только рилменидин вызывал улучшение толерантности к глюкозе [39]. Терапия рилменидином этих больных обозначила тенденцию к снижению уровня триглицеридов и активности ингибитора плазменного активатора тромбопластина (РАИ-1). Сходные данные были получены нами при лечении больных с АГ и инсулинорезистентностью [20].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована одинаковая гипотензивная эффективность каптоприла и рилменидина (срок лечения — 6 месяцев) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и АГ. Однако оба препарата не оказали существенного влияния непосредственно на показатели глюкозы в крови [40]. Таким образом, улучшение параметров углеводного обмена наблюдалось, как правило, при лечении метаболического синдрома. Доказательств того, что данная группа

препаратов может использоваться как основное средство терапии сахарного диабета, не получено.

Помимо прочих локализаций, имидазолиновые рецепторы расположены и на мембранах адипоцитов. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению метаболизма липидов. Нельзя исключить, что имидазолиновые рецепторы имеют отношение к секреции адипоцитами лептина. В последнее время обсуждается вероятность того, что пусковым механизмом, приводящим к возникновению компонентов метаболического синдрома, является именно лептино-резистентность.

При лечении АГ особое внимание уделяется не только антигипертензивной эффективности, но и безопасности препаратов. В фармако-эпидемиологическом исследовании 18235 больных с АГ применяли рилменидин под наблюдением врачей общей практики в течение года. Начальная доза препарата (1 мг/сут) оказалась эффективной у 59% пациентов, еще у 23,7% — гипотензивный эффект был достигнут при увеличении дозы рилменидина до 2 мг/сут. Только 11,6% пациентов потребовалось назначение двух, а 1,8% — трех антигипертензивных препаратов. В целом нормализации АД удалось достичь у 96,2% больных. У 5,6% пациентов наблюдались различные побочные явления, из-за которых 3,6% больных прекратили прием рилменидина. Лабораторные показатели обмена глюкозы, холестерина, электролитов, креатинина и мочевой кислоты под влиянием лечения достоверно не изменились, т.е. не произошло усугубления степени риска за счет других факторов, кроме повышения уровня АД [38].

У пожилых больных с АГ рилменидин и гидрохлоротиазид при монотерапии обладали одинаковой гипотензивной эффективностью. Оба препарата не влияли достоверно на ЧСС. У больных, получавших гидрохлоротиазид, наблюдались сдвиги электролитного баланса — уменьшение уровня калия и хлоридов и достоверное увеличение уровня мочевой кислоты. На фоне терапии рилменидином такие изменения не

отмечались [43]. По нашим данным, полученным на 40 больных эссенциальной гипертензией 1 степени, также не было отмечено существенных отличий в отношении антигипертензивного эффекта Альбарела® и гипотиазида. В то же время у больных, получавших Альбарел®, по предварительным данным, отмечена положительная динамика показателей психологического статуса. Число больных с депрессией (оценка по шкале Бека) уменьшилось с 20 до 7. У лиц без симптомов депрессии в процессе терапии уменьшился уровень реактивной и личностной тревожности. Кроме того, терапия Альбарелом® приводила к уменьшению степени повышения АД в ответ на пробы с психоэмоциональной нагрузкой. Все эти эффекты можно связать с благоприятным влиянием Альбарела® на симпатическую активность.

Сопоставимая антигипертензивная эффективность моксонидина (0,4-0,8 мг/л) и рилменидина (1-2 мг/л) и других лекарственных средств (гидрохлоротиазида по 25 мг/л, ингибиторов АПФ — каптоприла, эналаприла, лизиноприла и др.) была также продемонстрирована в ряде сравнительных исследований [20, 39, 40].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была показана сравнимая гипотензивная эффективность ателолола и рилменидина при умеренной АГ. При этом ателолол вызывал достоверное уменьшение ЧСС, а рилменидин не влиял на этот показатель [41].

В сравнительном исследовании рилменидина и клонидина (на 333 больных) было показано, что при сопоставимом антигипертензивном эффекте клонидин значительно чаще вызывал нежелательные побочные эффекты (сонливость, нарушение концентрации внимания, сухость во рту), из-за чего около 10% больных прекратили лечение. Среди же больных, получавших рилменидин, случаев отказа от лечения не было, и побочные эффекты имели место в 3 раза реже [42].

Побочные эффекты, переносимость. Наиболее частыми побочными эффектами рилменидина являются сухость во рту (4,9%), астения (4,1%), бессонница (4,5%). Это значительно реже, чем при применении других антигипертензивных препаратов центрального действия [42, 45]. Их выраженность зависит от дозы препарата и уменьшается при длительной терапии. При применении моксонидина сухость во рту отмечалась у 9 — 13% пациентов. Помимо сухости во рту и седативного действия, при применении моксонидина больных может беспокоить бессонница (5-8%) и головная боль (6%).

Оба агониста имидазолиновых рецепторов, по-видимому, не вызывают «рикошетной» АГ при их отмене. Это, скорее всего, связано с их высокой селективностью в отношении имидазолиновых рецепторов.

Частота побочных эффектов была наибольшей у больных старших возрастных групп. Несмотря на это, эффективность терапии агонистами I₁— имидазолиновых рецепторов лиц старшего возраста с изолированной систолической АГ по степени снижения риска органических поражений также наибольшая. Это связано не только с возрастом данной категории больных, но и с таким фактором риска, каким является высокое пульсовое давление. По данным W.Pelemans, терапия рилменидином пожилых гипертоников имеет наилучшее соотношение эффективность/доступность [43, 46]. Хорошая метаболическая толерантность, отсутствие эффекта отмены и ортостатической гипотензии, 24-часовой антигипертензивный эффект позволяют поддерживать возможность использования данного класса лекарств у лиц старшего возраста.

Доступность агонистов имидазолиновых рецепторов играет не последнюю роль и для российских пациентов. Значение какого-либо нового, внедряемого в практику, терапевтического подхода определяется, по мнению А.Гаврас и соавт., главным образом, двумя факторами: 1) направлен ли он на лечение распространенной патологии, которая поражает многих людей и определяет их работоспособность и качество жизни в течение длительного времени; и 2) является ли эта методика лечения достаточно дешевой и легкодоступной для пациентов не только индустриально развитых, но и развивающихся стран, где живет большинство населения Земли [47]. Применительно к агонистам I₁— имидазолиновых рецепторов мы на оба этих вопроса можем смело ответить «да».

Согласно Российским национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии 2001 и 2004 гг., группа агонистов имидазолиновых рецепторов вошла в число семи групп антигипертензивных препаратов. По эффективности они не уступают всем другим группам препаратов. Преимуществами агонистов имидазолиновых рецепторов являются их хорошая переносимость, удобный режим дозирования и отсутствие негативного влияния на биохимические показатели крови. Учитывая, что рилменидин и моксонидин улучшают параметры углеводного обмена, они должны, в первую очередь, рекомендоваться пациентам с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Важное значение имеет и то, что агонисты имидазолиновых рецепторов уменьшают выраженность микроальбуминурии и даже протеинурии и замедляют темпы снижения скорости клубочковой фильтрации при диабетической нефропатии. Агонисты имидазолиновых рецепторов уменьшают инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, полученные нами

предварительные данные в отношении больных с АГ, ассоциированной со стрессовыми расстройствами, позволяют рекомендовать Альбарел® (рилменидин) для данной группы пациентов. В то же время расширение показаний к использованию препаратов данной группы требует осторожности и должно опираться

на результаты крупномасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, которые должны дать ответ на вопрос: как влияет длительное (в течение лет) применение агонистов имидазолиновых рецепторов на конечные точки, особенно на показатель сердечно-сосудистой смертности.

Литература

- Folkow B. Physiological aspect of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982; 62:347-504.
- Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target. *Am J Hypertens.* 1996; 9:113s-120s.
- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension.* 1983; 5:86-99.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancina G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension.* 1998; 31:68-72.
- Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension.* 1989; 13:870-877.
- Prichard BN, Graham BR. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens.* 1997; 15(suppl 1):S47-S55.
- Emsberger P, Graves M.E., Graff L.M., Zakieh N., Nguyen P., Collins L.A., Westbrook K.L. and Johnson G.G. II-imidazoline receptors: Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763:22-42
- Ernsberger P. The II-Imidazoline Receptor and Its Cellular Signaling Pathways. *Ann NY Acad Sci.*, 1999; 881:35-53.
- Van Zwieten H. Modulation of sympathetic outflow by centrally acting antihypertensive drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:283-9.
- Haxhiu MA, Dreshaj I, Schafer SG, Ernsberger P. Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by II-imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994; 24(suppl 1):S1-S8.
- Ramage AG, Wilkinson SJ. Evidence that different regional sympathetic outflows vary in their severity to the sympathoinhibitory actions of putative 5-HT_{1A} and 2-adrenoceptor agonists in anaesthetized cats. *Br J Pharmacol.* 1989;98:1157-1164
- Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, Papp JG, Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine, an II-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 27(suppl 3):S26-S37.
- Kirch W, Hutt H-J, Pödnitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30:1088-1095.
- Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991; 5:967-972.
- Prell GD, Martinelli GP, Holstein GR, Matulic-Adamic J, Watanabe KA, Chan SL, Morgan NG, Haxhiu MA, Ernsberger P. Imidazoleacetic acid-ribotide: an endogenous ligand that stimulates imidazolinergic receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 14; 101(37):13677-82.
- Harron D. Clinical pharmacology of imidazolines and related compounds. *Fundam Clin. Pharmacol* 1992; 6:S41-4.
- Chan CK, Head GA. Relative importance of central imidazoline receptors for antihypertensive effects of moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens* 1996; 14:855-64
- Bamberger CM, Monig H, Mill G, et al. Growth hormone secretion in response to the new centrally acting antihypertensive agent moxonidine in normal human subjects: comparison to clonidine and GHRH. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103:205-8.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 1998, 37:1596-1607.
- Апарина Т.В., Бритов А.Н., Дилакян Э.А., Метельская В.А., Гомазков О.А. Значение исходного уровня активности ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом при назначении ингибиторов АПФ и агонистов имидазолиновых рецепторов. *Российский кардиологический журнал*, 2001, №1, стр.53-57.
- Haxhiu MA, Dreshaj IA, McFadden CB, et al. Moxonidine acting centrally inhibits airway reflex responses. *Ann NY Acad. Sci.* 1999; 881:372-82.
- Хирманов В.Н. Альбарел (рилменидин) - селективный агонист имидазолиновых рецепторов II. Фармакологические свойства и опыт клинического применения. *Тер. Архив.* 2003, №2, с. 85-88
- Neumann* Jutta, Gerry Ligtenberg*, Liam Oey, Hein A. Koomans* and Peter J. Blankestijn, Moxonidine Normalizes Sympathetic Hyperactivity in Patients with Eprosartan-Treated Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2902-2907.
- Koomans A, Peter J. Blankestijn and Jaap A. Joles, Sympathetic Hyperactivity in Chronic Renal Failure: A Wake-up Call Hein, *J Am Soc Nephrol.* 15:524-537, 2004
- Минушкина Л.О., Д.А. Затеишиков, Б. А. Сидоренко Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике. *Фарматека*, 2002, №7/8, с.42-47
- Genissel P, Bromet N. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Med.* 1989; 87:S18-23.
- Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive drug. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35:S53-6.
- Szabo B, Bock C, Nordheim U, et al. Mechanism of the sympathoinhibition produced by the clonidine-like drugs rilmenidine and moxonidine. *Ann NY Acad Sci* 1999; 881:253-64.
- Trimmar B, Morisco C, Sarno D, et al. Rilmenidine in patients with left ventricular hypertrophy: beyond the reduction of left ventricular mass. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(S2):29-33
- Dikstein K, Manhenke C, Aarsland T, et al. The effect of chronic, sustained-release moxonidine therapy on clinical and neurohumoral status in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2000; 75:167-76.
- Coats A. Heart Failure 99 - the MOXCON story. *Int J Cardiol.* 1999; 71:109-11.
- Pocock S, Wilhelmssen L, Dickstein K, Francis G, Wittes J. The data monitoring experience in the MOXCON trial. *Eur Heart J.* 2004; 25(22):1974-8.
- Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(5):659-67.
- Doggrell SA. Moxonidine: some controversy. *Expert Opin Pharmacother.* 2001; 2(2):337-50.
- Wolk R. Anti-arrhythmic properties of moxonidine—implications for the MOXCON study. *Int J Cardiol.* 2000 Jun 12; 74(1):89-92.
- Swedberg K.; Bristow MR., Cohn JN., et al. Moxonidine Safety and Efficacy (MOXSE) Investigators Effects of Sustained-Release Moxonidine, an Imidazoline Agonist, on Plasma Norepinephrine in Patients with Chronic Heart Failure Circulation. 2002; 105:1797.
- Fauvel JP, Najem R, Ryon B, et al. Effects of rilmenidine on stress-induced peak blood pressure and renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34:41-5.

С остальными источниками (38-47) можно ознакомиться в редакции

Поступила 10/02-2006

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 10-12 октября 2006 года в Москве в Российской академии государственной службы при Президенте РФ (РАГС) (проспект Вернадского, 84, проезд: ст. метро «Юго-Западная»).

Тематика конгресса

Фундаментальные исследования в кардиологии

Новые медицинские технологии в кардиологии

Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний

Интервенционная кардиология

Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Проблемы реабилитации кардиологических больных

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) до 1-го сентября 2006 г. – 1000 руб., с 1-го сентября 2006 г. – 1200 руб. Опубликование тезисов (одна работа) – 250 руб. (Сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу emanoshkina@gnicpm.ru и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты: Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)

Расчетный счет 40703810500000000063 в АК «Промторгбанк» ЗАО г. Москва

БИК 044583139, **к/с** 30101810800000000139, г. Москва. **ИНН** 7720029912 **КПП** 772001001

Пожалуйста, **указывайте в квитанции назначение платежа**. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2006; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2006.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом принимаются до 30 апреля 2006 г.

Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

1. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт, через 1 интервал.

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

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

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

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на дискете 3,5'' в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например: **ИвановИИМосква1** – для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** – для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ

в сообщении (Пример: Тезисы Иванов И.И. Москва 2, Тезисы РНЦХ Москва 10).

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росздора , Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать регистрационную форму на первого автора.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

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

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

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых.

К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 15 апреля 2006 г., с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:

конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов),

направление от учреждения,

рекомендация научного руководителя

Работа допускается к конкурсу по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.cardiosite.ru> после 1 августа 2006 г.

Авторы работ, допущенных к Конкурсу, освобождаются от организационного взноса.

Процедура Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 мин).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

Сателлитные симпозиумы

Доклады в рамках научной программы

Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Проживание:

По всем вопросам, связанным с бронированием мест в гостинице и проживанием, необходимо обращаться к Половецкому Андрею Борисовичу по тел. (495) 730-61-18, факс (495) 956-89-34, e-mail: ab@intourist.ru.

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони. Ориентировочная стоимость гостиницы для граждан Российской Федерации и Республики Беларусь: одноместный номер – 1500 руб., место в двухместном номере – 800 руб., для граждан других государств – на 50% дороже.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздора»

Оргкомитет Российского национального конгресса кардиологов

Ответственный секретарь – Кукушкин Сергей Кузьмич

Контактный тел./факс: (495) 924 45 93

E-mail: skukushkin@gnicpm.ru (заявки на участие в выставке и сателлитном симпозиуме)

emanoshkina@gnicpm.ru (тезисы докладов, конкурсные работы и регистрационные формы)

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

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов Москва, 10-12 октября 2006 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:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице:

☐

да

☐

нет

Тип номера:

☐

одноместный

☐

одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2006 года на электронный адрес: emanoshkina@gnicpm.ru, или по факсу (495) 924-45-93. Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

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) 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 (на дискете 3,5) или по электронной почте: nauka@rinet.ru.
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. 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 с дискетами следует направлять по адресу:
111539, Москва, Вешняковская ул., 23,
ГКБ №15 Терапевтический корпус, Кафедра терапии,
редакция «Российского кардиологического журнала» или по e-mail: nauka@rinet.ru

Надеемся на продолжение сотрудничества!