



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Гордеев И.Г.**
Белов Ю.В.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задонченко В.С.
Колпаков Е.В.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Шевченко Н.М.
Школьников М.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Коваленко В.М. (Киев, Украина)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревитшвили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Сисакян А.С. (Ереван, Армения)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Evgenius Kosinskas (Вильнюс, Литва)
V. Gabinsky (Атланта, США)
Hans K. Breddin (Франкфурт, Германия)
V. Ruthishaug (Женева, Швейцария)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Cepelak (Пльзень, Чехия)
Перевод англ. **Вихиревой О.В.**
Компьютерная верстка **Нежинский Ю.В.**

ISSN 1560-4071

Научно-практический медицинский журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (65)

2007

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

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

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

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

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

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



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- 6** Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Котов Т.В., Кугаенко Н.О., Ивахненко Н.Е., Салова Т.Б.
Роль генетических факторов в развитии и патогенезе первичной артериальной гипертензии у молодых мужчин призывного возраста

A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 6** Lusov V.A., Eysikov E.M., Mashukova Yu.M., Kotov T.V., Kugaenko N.O., Ivakhnenko N.E., Salova T.B.
Main factors of primary arterial hypertension development and pathogenesis in young, call-up-aged men with complicated family anamnesis

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 18** Тарасова О.А.
Показатели воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний
- 23** Волков В.С., С.А. Нилова
Особенности артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца, потребляющих повышенное количество поваренной соли
- 27** Лагунина Л.Е., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г.
Дополнительные факторы риска асинхронности реполяризации желудочков при Q-инфаркте миокарда
- 31** Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г., Лебедева А.Ю., Федулаев Ю.Н., Ромашенко О.В.
Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта миокарда
- 36** Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н., Афанасьев С.А., Марков В.А., Евтушенко В.А.
Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда
- 41** Сускова В.С., Темнов А.А., Темнова В.В., Емец В.И., Ермакова Л.П., Быстрых О.А.
Коррекция вторичных иммунодефицитов у кардиохирургических больных на основе индивидуального подбора иммуномодуляторов

ORIGINAL STUDIES

- 18** Tarasova O.A.
Inflammatory markers and their association with main cardiovascular risk factors in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension
- 23** Volkov V.S., Nilova S.A.
Arterial hypertension features in coronary heart disease patients with increased salt intake
- 27** Lagunina L.E., Fedotov E.A., Shwartz Yu.G.
Additional risk factors of ventricular repolarization asynchrony in Q-wave myocardial infarction
- 31** Lusov V.A., Volov N.A., Gordeev I.G., Lebedeva A.Yu., Fedulaev Yu.N., Romashenko O.V.
Heart rate variability dynamics in acute phase of myocardial infarction
- 36** Afanasyeva A.N., Demyanov S.V., Repin A.N., Afanasyev S.A., Markov V.A., Evtushenko V.A.
Laboratory assessment of endogenous intoxication in myocardial infarction patients
- 41** Suskova V.S., Temnov A.A., Temnova V.V., Emets V.I., Ermakova L.P., Bystrykh O.A.
Secondary immune deficiency correction in cardiac surgery patients: individual selection of immuno-correcting agents



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

JUVENILE CARDIOLOGY

- 46** *Бекезин В.В., Козлова Л.В., Мильягин В.А., Козлова И.С.*
Особенности сосудодвигательной функции эндотелия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом

- 46** *Bekezin V.V., Kozlova L.V., Milyagin V.A., Kozlova I.S.*
Endothelial vasoactive function in children and adolescents with obesity and metabolic syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 51** *Кириченко А.А., Токарева Т.А., Эбзеева Е.Ю.*
Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с I стадией дисциркуляторной энцефалопатии
- 56** *Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М.*
Клинические и электрокардиографические критерии эффективности триметазиды у больных стенокардией напряжения II-III функционального класса
- 62** *Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф.*
Эффективность моно- и комбинированной антиаритмической фармакотерапии пропafenона в профилактике частых рецидивов пароксизмальной фибрилляции предсердий
- 66** *Медведев И.Н., Кумова Т.А.*
Влияние вальсартана на тромбоцитарную активность у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме

- 51** *Kirichenko A.A., Tokareva Y.A., Ebzeeva E.Yu.*
Antihypertensive therapy effectiveness in patients with Stage I dyscirculatory encephalopathy
- 56** *Fedulaev Yu.N., Korochkin I.M.*
Clinical and electrocardiographic markers of trimetazide effectiveness in patients with Functional Class II-III effort angina
- 62** *Bunin Yu.A., Fedyakina L.F.*
Propafenone mono- and combined therapy effectiveness in prevention of recurrent atrial fibrillation paroxysms
- 66** *Medvedev I.N., Kumova T.A.*
Valsartan effects on platelet activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

CLINICAL CASE

- 70** *Куркина Н.В., Николаев В.И., Котляров А.А., Гераськин А.Е.*
Вторичная кардиомиопатия у больного гемохроматозом

- 70** *Kurkina N.V., Nikolaev V.I., Kotlyarov A.A., Geras'kin A.E.*
Secondary cardiomyopathy in a hemochromatosis patient

СТАТИСТИКА ИНВАЛИДНОСТИ

DISABILITY STATISTICS

- 74** *Кардаков Н.Л.*
Уровень первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации за 10 лет (1996-2005 гг.)

- 74** *Kardakov N.L.*
Primary disability due to cardiovascular disease in Russia: 10-year data (1996-2005)



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL TRIALS

- 77 Котляров А.А., Фомичева Е.Д., Моисеева И.Я.,
Бабин В.В.

Влияние пикамилона на эффективность и
безопасность кватернидина при остром
окклюзионно-реперфузионном повреждении
сердца

- 77 Kotlyarov A.A., Fomicheva E.D., Moiseeva I.Ya.,
Babin V.V.

Pycamilonum effects on quaternidin effectiveness
and safety in acute occlusion-reperfusion heart
damage

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- 81 Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А.
Метопролол тартрат и сукцинат: от различий в
составе соли к клинической эффективности

- 81 Belousov Yu.B., Leonova M.V., Maneshina O.A.
Metoprolol tartrate and succinate: from chemical
structure to clinical effectiveness differences

ЛЕКЦИИ

LECTURES

- 86 Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э., Седов А.Н.
Профилактика и лечение тромбозов и
тромбоэмболий непрямыми антикоагулянтами
при сердечно-сосудистой патологии

- 86 Arkadyeva G.V., Radzevich A.E., Sedov A.N.
Indirect anticoagulants for prevention and treat-
ment of thrombosis and embolia in cardiovascular
pathology

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

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М., Котов Т.В., Кугаенко Н.О., Ивахненко Н.Е., Салова Т.Б.

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

Резюме

Для уточнения роли сердечно-сосудистых поражений, аномалий и заболеваний почек, их сосудов и структур мочевыводящей системы, нейрогенных и эндокринных заболеваний в развитии артериальной гипертензии (АГ) у молодых мужчин призывного возраста, направленных комиссией РВК в стационар для проведения обследования и верификации диагноза первичной гипертензии было проведено обследование 60 мужчин в возрасте от 16 до 26 лет. Показатели гемодинамики оценивали по результатам офисного и мониторного измерения АД, эхокардиографии в В-режиме. Структуру и функцию органов мочевого выведения и почек изучали по данным статической и динамической сцинтиграфии, УЗИ почек, рено-радиографии, экскреторной урографии, цветной доплеровской ангиографии почечных артерий, оценке микроальбуминурии в утренней моче и скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину. Изучали уровень мочевой кислоты в плазме крови, наличие эритроцитарных антигенов АВО и резус-фактор для идентификации наследственной отягощенности по АГ.

Проведенное исследование позволило установить, что артериальная гипертензия не является изолированным заболеванием, а сочетается с целым рядом аномалий и поражений почек, их сосудов, органов мочевого выведения, сердечно-сосудистой и эндокринной системы, а также с метаболическими изменениями и ожирением. У таких больных аномалии развития почек и их структур, имеющие в основе генетические причины или нарушения внутриэмбрионального развития, составляют более половины выявленных случаев патологии. Из полученных данных сделан вывод о большой значимости генетических и врожденных аномалий развития почек и их структур в развитии синдрома хронической артериальной гипертензии у молодых мужчин призывного возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственная отягощенность, гемодинамика, функции почек.

Синдром хронической артериальной гипертензии (АГ) имеет высокие показатели распространенности как в России, так и в большинстве экономически развитых стран мира [37–39]. Он является одним из самых значимых факторов риска в развитии таких заболеваний и осложнений, как инсульт, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность [2, 24, 26]. По данным популяционных исследований, проведенных среди детей и подростков в России, частота повышения артериального давления у них составляет (в зависимости от возраста) от 3 до 18%. В дальнейшем у каждого третьего ребенка с повышением АД формируется стойкая артериальная гипертензия [1, 36]. Особого внимания заслуживает АГ у молодых лиц мужского пола, часто связанная с наследственной отягощенностью и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности в более старших возрастах [18].

Данные многих семейно-генеалогических, популяционно-генетических и клинических исследова-

ний позволяют считать, что развитие первичной АГ в детском и подростковом возрасте существенно связано с наличием семейного анамнеза по заболеванию [2, 31, 44, 47]. Предполагается, что в основе большого числа первичных АГ могут лежать наследственные аномалии и заболевания почек, их сосудов и других органов мочевыделительной, а также эндокринной и сердечно-сосудистой системы [4, 13, 43]. Однако семиотика и значимость этих нарушений в развитии синдрома АГ до настоящего времени остаются неуточненными, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: определить наличие патогенных факторов, имеющих значение в становлении и патогенезе артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста (16 – 26 лет), имеющих наследственную отягощенность по артериальной гипертензии и направленных в стационар для уточнения природы первичной гипертензии.

Материал и методы

Было проведено исследование 60 мужчин — призывников в возрасте от 16 до 26 лет (в среднем — $20,2 \pm 0,7$ года), направленных медицинскими комиссиями РВК Восточного округа г.Москвы для проведения экспертизы по диагнозу «гипертоническая болезнь» (первичная гипертензия), страдающих артериальной гипертензией неуточненного генеза и включенных нами в I группу обследованных.

У пациентов в возрасте от 16 до 18 лет (8 человек) для классификации АГ использовали Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России 2003[10]. К гипертензии 1 степени тяжести относили случаи со значениями САД и/или ДАД, равными или превышающими (менее чем на 10 мм рт. ст.) значения 95-го перцентиля нормы, установленными для данной возрастной группы; АГ 2 ст. считали случаи со средними уровнями САД и/или ДАД, превышающими на 10 мм рт. ст. и более значения 95-го перцентиля, установленные для соответствующей возрастной группы.

В группе призывников в возрастной категории старше 18 лет (52 человека) тяжесть заболевания оценивали по классификации ВОЗ и МОАГ(1999), ВНОК(2004) [30,32]: нормальное АД — не превышающее значения 130/85 мм рт. ст. в условиях измерения АД в состоянии физического и психического покоя манжетой достаточной ширины и длины. Патологическими считали отклонения от нормального уровня АД по трем измерениям, выполненным с интервалом 2 минуты на одной и той же руке. Зонай повышенного нормального АД считали: АД систолическое — 130-139, диастолическое — 85-89 мм рт. ст.; АГ 1 степени тяжести диагностировали у больных с систолическим АД 140-159, диастолическим — 90-99 мм рт. ст. К гипертензии 2 степени относили случаи с уровнем систолического АД 160-179, диастолического — 100-109 мм рт. ст. Гипертензию 3 степени тяжести диагностировали при систолическом АД, равном или превышающем 180, диастолическом — равном или превышающем 110 мм рт. ст. Регистрацию АД проводили не реже 3 раз в течение месяца.

Для характеристики ожирения использовали классификацию ВОЗ(1998), в которой степень избытка или недостатка массы тела оценивается по индексу Кетле [40]. Индекс массы тела (ИМТ) $18,5 \text{ кг/м}^2$ и менее — дефицит массы; от $18,6$ до 25 кг/м^2 — норма; $25,1$ - 30 кг/м^2 — избыток массы тела; $30,1$ - 35 кг/м^2 — ожирение I степени; $35,1$ - 40 кг/м^2 — ожирение II степени; свыше 40 кг/м^2 — ожирение III степени.

Принцип оценки избытка массы тела у призывников в возрасте до 18 лет отличался от такового у взрослых. Ожирение у них диагностировалось в том случае, если ИМТ был равен или превышал 95-й

перцентиль, соответствующий полу и возрасту. Так, в возрасте 16 лет этот показатель составляет 29 кг/м^2 , в 17 лет — как и у взрослых — 30 кг/м^2 [10].

Наследственная отягощенность по АГ, учитывая родственников I и II степени родства, имела место у всех исследованных призывников. При этом артериальная гипертензия только по женской линии отмечалась у 16 больных (26,6%), только по мужской линии — у 7 больных (11,6%), у остальных 37 больных (61,6%) — и по женской, и по мужской линии. В целом наследственная отягощенность по женской линии отмечалась в 1,2 раза чаще, чем по мужской (табл.1).

Наследственная отягощенность по патологии органов мочевыводящей системы была отмечена у 41 больного (68,3%) по женской линии и несколько меньше — у 37 больных (61,6%) — по мужской линии.

У 59 больных (98,3%) имелась наследственная отягощенность по ИБС, половина больных имела отягощенную наследственность по ЦВБ и ОНМК. Доля больных с наследственной отягощенностью по сахарному диабету составила в группе призывников пятую часть — 20%. Наследственная отягощенность по ожирению в 1,5 раза чаще встречалась по женской линии — у 28 больных (46,6%), чем по мужской — у 19 больных (31,6%).

Из сопутствующих заболеваний у призывников наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы — такие, как пролапс митрального клапана — у 23 больных (38,3%) и анатомическая особенность в виде добавочной хорды левого желудочка — у 21 больного (35%). Неврологическая патология была диагностирована у 17 больных, в том числе у 10 больных (16,6%) — посттравматическая энцефалопатия, в 5 случаях — перинатальная энцефалопатия, у 2 больных — синдром позвоночной артерии. Интенсивные головные боли при повышении АД с локализацией преимущественно в затылочной и теменной области, сопровождающиеся головокружением, отмечало большинство призывников. Заболевания желудочно-кишечного тракта диагностировали у 14 больных, из них чаще всего — хронический гастрит — у 8 больных (13,3%), хроническую язву 12-перстной кишки и желудка — у 4 больных (6,6%) и ЖКБ — у 2 больных. Патология органов дыхания была выявлена у 13 больных. У 10 из них отмечались заболевания верхних дыхательных путей, такие как хронический гайморит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит, трое больных страдали хроническим бронхитом. Узловой эутиреоидный зоб был диагностирован у 3-х больных, еще у 3-х был выявлен гипоталамический синдром. Наиболее частым вариантом патологии опорно-двигательного аппарата была дорсопатия шейного и грудного отделов позвоночника — 10 слу-

чаев (16,6%). Реже всего встречались заболевания кожи — 1 случай хронической экземы.

Группу призывников с АГ I степени составили 29 больных, с АГ II степени — 31 больной. Длительность артериальной гипертензии колебалась в пределах от 2 до 18 лет, в среднем $5,3 \pm 0,8$ года. Исходный уровень систолического АД в пределах 140–159 мм рт. ст. и диастолического АД в пределах 90–99 мм рт. ст. на момент госпитализации регистрировался у 29 больных с АГ I степени, исходный уровень систолического АД в пределах 160–179 мм рт. ст. и диастолического АД в пределах 100–109 мм рт. ст. — у 31 больного с АГ II степени.

Всем больным проводилась немедикаментозная терапия, направленная на снижение избыточной массы тела, оптимизацию физической активности, диетотерапию (стол 6 и 10 по Певзнеру) с ограничением поваренной соли, рекомендовался отказ от курения. Основанием для назначения медикаментозной терапии было наличие стабильной АГ со значениями индекса времени АГ $>50\%$ по данным СМАД, идентификация вторичного характера АГ, наличие поражений органов мишеней, АГ II степени, неэффективность предшествующей немедикаментозной терапии. Гипотензивную терапию 1 препаратом проводили 42 больным, двумя препаратами — 4 больным. Для гипотензивной терапии использовали ингибиторы АПФ (ренитек, престариум), диуретики (арифон), антагонисты Ca^{2+} (амлодипин, кордафлекс-ретард). У 14 больных проводили только немедикаментозную терапию. Полной нормализации АД удалось добиться у 43 больных из получавших медикаментозную терапию, неполной — у 3 больных, у 2-х из которых при обследовании была выявлена гипоплазия почки и у 1 — хронический гломерулонефрит.

Критерии исключения

В исследование не включали призывников с уточненным ранее характером артериальной гипертензии, клинически выраженным сахарным диабетом, с декомпенсированными заболеваниями печени в анамнезе, с сердечной и дыхательной недостаточностью, страдающих ревматизмом и пороками сердца, с системными заболеваниями соединительной ткани, а также принимающих стероидные препараты.

Методы исследования

Всем призывникам проводили суточное мониторирование АД по принципам, изложенным в методических рекомендациях ESH(2003), с оценкой средних значений АД и с учетом возраста призывника [17,33,41]. Для суточного мониторирования артериального давления использовали монитор «МД-

110» фирмы «Медиком» (Россия), в котором применяется осциллометрический метод измерения, соответствующий стандартам ААМІ и ВНС«British Hypertensive Society». Монитор запрограммирован для измерения АД в дневное время (7.00–23.00) каждые 15 минут, в ночное время (23.00–7.00) — каждые 30 минут. У призывников старше 18 лет оценка данных показателей проводилась согласно нормативным значениям, предложенным в методических рекомендациях Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) 2003г. [41]. В группе больных в возрасте до 18 лет значения верхних пределов АД в дневное и ночное время, а также средние должные значения АД устанавливались индивидуально, согласно Рекомендациям ВНОК и Ассоциации детских кардиологов 2003г. [10]. Всего в исследование было включено 60 призывников.

Эхокардиографию у призывников с артериальной гипертензией проводили на аппарате «Acuson — 128XP» фирмы «Acuson Corporation» (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию левого желудочка оценивали в В-режиме по методу Simpson [45].

Комплексное исследование функции и структуры органов мочевыводящей системы (МВС) включало исследование мочи и мочевого осадка, анализ по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, микроальбуминурии в утренней моче, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови и инструментальную диагностику. В комплексе эти исследования были выполнены у 60 призывников.

Из методов инструментальной диагностики использовали ультразвуковое исследование почек и органов МВС, цветную доплерографию сосудов почек, динамическую сцинтиграфию почек, статическую сцинтиграфию почек, экскреторную урографию, по показаниям — ангиографию сосудов почек. Динамическую сцинтиграфию почек и радионуклидную ангиографию проводили на сцинтилляционной гамма-камере «МБ9200», «Гамма» (Венгрия) по методике, описанной в работах Зубовского Г.А. [13,14] в модификации [12] по компьютерным программам, разработанным Сошиным Л.Д. и Махнушевым В.П. [34]. В качестве индикатора применяли препарат ДТПА-99mTc. При одном исследовании вводили препарат в дозе 40–80 МБк. Лучевая нагрузка на почки составляла 1,9МЗв, на все тело — 0,16 МЗв. Методика позволяет оценивать состояние абдоминальной аорты, симметричность кровотока по внутрипочечным артериям, динамику накопления и выведения радионуклида в ткани почек и скорость его выделения в чашечно-лоханочную систему.

Статическую скintiграфию почек выполняли с препаратом ^{99m}Tc -DMSA (ДМСА — димеркапто-янтарная кислота) ТСК-12. Препарат вводили внутривенно общей активностью 74 МБк (2мКи) на одно исследование, через 4-6 часов регистрировали изображение почек по методике, описанной в работах [5,21] и анализировали характер распределения радионуклида в обеих почках во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Метод позволяет оценить распределение препарата в капиллярном кровотоке, ретикуло-эндотелиальной системе и канальцевом аппарате почек, выявить зоны гипоперфузии препарата (он высокочувствителен при определении дистопии), нефроптоза, сморщивания и отсутствия почки после нефрэктомии, при нефункционирующей почке в результате окклюзии почечной артерии [5]. Всего данным методом были обследованы 60 человек.

Ультразвуковое исследование почек выполняли на сканере «Lojik — 400» компании «General Electric» (USA) в В-режиме и реальном масштабе времени, транслюминальным и трансабдоминальным доступами. Оценивали размеры, положение почек и состояние их чашечно-лоханочной системы. Толщину паренхимы почек измеряли в средней трети почек на границе пирамидок и мозгового слоя по методике, описанной в руководстве под редакцией академика РАМН, проф. Н.А. Мухина и соавт. [25]. Критерием патологических изменений размеров почек считали отклонение от нормальных величин продольного размера 90-120 мм (правая меньше на 10-15 мм) и толщины паренхимы (норма — 15-22 мм) на 15%. Для оценки нефроптоза применяли ортостатическую пробу [20]. Всего исследование было проведено у 60 призывников.

Цветную доплерографию почечных артерий выполняли на ультразвуковом аппарате «Esaote Technos MP» (Япония) в режиме цветного доплеровского картирования с использованием доступа из правого подреберья и из боковых проекций по подмышечным линиям. Оценивали тип кровоснабжения, сосудистую архитектуру обеих почек, определяли такие показатели, как пиковая скорость кровотока в систолу и в диастолу, резистивный индекс, время ускорения, ренально-аортальный индекс, диаметр артерии. Данные показатели измеряли на основной почечной артерии, а также на артериях I и II порядка обеих почек по методике, описанной в работе проф. В.П. Куликова [19]. Всего данным методом исследованы 20 больных. Экскреторную урографию выполнили у 10 призывников.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. Определяли концентрацию креатинина в плазме крови и в суточной моче с помощью цветной реакции Яф-

фе со щелочным пикратом спектрофотометрическим методом. Клиренс эндогенного креатинина рассчитывали по методике, предложенной О.Шюк [28]. Скорость клубочковой фильтрации выражали в мл/мин. Одновременно вычисляли показатель канальцевой реабсорбции воды. Всего было проведено 60 определений СКФ.

Экскрецию альбуминов в утренней моче выполняли на биохимическом анализаторе «Hitachi 912» (Япония) с использованием иммунотурбидиметрического метода стандартными реактивами фирмы «Roche» (Франция). Микроальбуминурией считали уровень экскреции альбуминов с мочой от 20 до 300 мг/л. Всего было проведено 49 исследований. Определение группы крови системы АВО выполняли методом прямой реакции гемагглютинации с использованием диагностических жидких цоликлонов анти-А и анти-В фирмы «Гематолог» (Россия) по методике, описанной В.К. Гостищевым [9]. Наличие эритроцитарного Rh-фактора определяли методом конглютинации на чашке Петри с использованием стандартных антирезусных сывороток всех групп системы АВО фирмы «Гематолог» (Россия). Всего данными методами обследованы 60 человек.

Все результаты исследования были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ «Excel». Для сравнения непрерывных переменных использовали «t-критерий» Стьюдента. Для сравнения частотных характеристик применяли формулу оценки средней ошибки для относительной величины (р):

$$m\% = \sqrt{pq/n},$$

где р — показатель, выраженный в процентах (%)

q — величина, равная 100 — р (при вычислении в процентах)

n — число наблюдений.

Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [35].

Результаты исследования

Нормальной масса тела была у 21 исследованного нами призывника: ИМТ от 19,7 кг/м² до 25 кг/м², в среднем — $22,5 \pm 0,6$ кг/м². С избыточной массой тела было 18 больных — ИМТ от 25,1 кг/м² до 29,9 кг/м², в среднем — $27,6 \pm 0,7$ кг/м². С ожирением I степени было 16 больных — ИМТ от 29,4 кг/м² до 34,8 кг/м², в среднем — $31,8 \pm 0,8$ кг/м²; II степени — 5 больных с ИМТ от 35,0 кг/м² до 38,9 кг/м², в среднем — $36,8 \pm 1,4$ кг/м². В целом по группе индивидуальные показатели ИМТ колебались от 19,7 до 38,9 кг/м², составляя, в среднем, $27,6 \pm 1,2$ кг/м² (табл. 1).

Проведенное нами клинико-лабораторное обследование позволило выявить патологические изменения мочевого осадка в виде лейкоцитурии — у 6,6%, эритроцитурии — у 5%, цилиндурии — у 13,3%, бактериурии — у 3,3% больных. Соотноше-

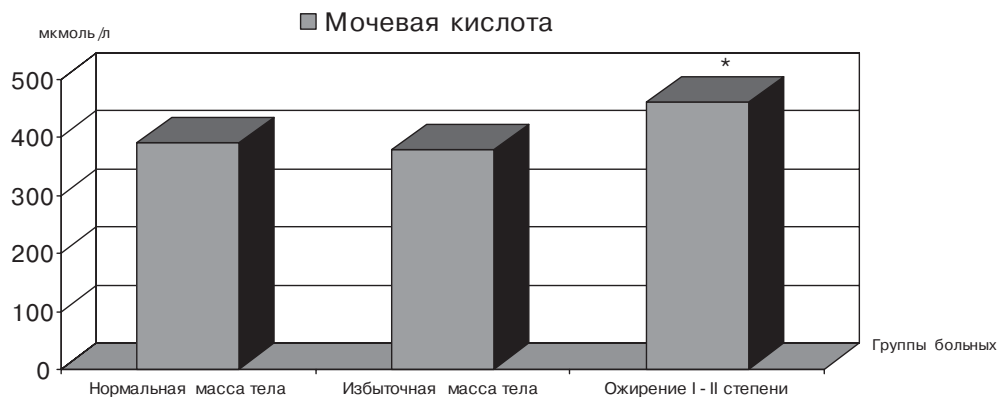


Рис. 1. Уровень мочевой кислоты в крови у призывников с различной массой тела ($M \pm m$).

Примечание: * – отмеченный показатель достоверно отличается от показателя в группе больных с нормальной массой тела ($p < 0,01$).

ния в частоте этих изменений были примерно сходными в группах призывников с АГ I и II ст. Макропротеинурия была выявлена нами у 1 больного (1,6%) с АГ II ст. Изменение реакции мочи определялось у 14 больных (23,3%), из них у 8 с АГ I ст. и у 6 больных с АГ II ст. По данным исследования мочи по Зимницкому, никтурия была выявлена у 30 обследованных призывников (50%). Снижение удельной плотности мочи было выявлено у 30% обследованных и несколько чаще выявлялось в группе призывников с АГ II ст. – 12 случаев (38,7%) по сравнению с группой призывников с АГ I ст. – 6 случаев (20,7%).

Уровень концентрации мочевины в сыворотке крови составлял от 2,5 до 9,6 ммоль/л, в среднем $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Патологически высокие значения мочевины в крови – более 8,5 ммоль/л – были выявлены только у 1 больного с АГ II степени. С превышением верхней границы нормы по концентрации креатинина в плазме крови (выше 106 мкмоль/л) было 8 больных из 60. В целом по группе уровень креатинина колебался от 60 до 278 мкмоль/л, составив, в среднем, $93,1 \pm 3,7$ мкмоль/л.

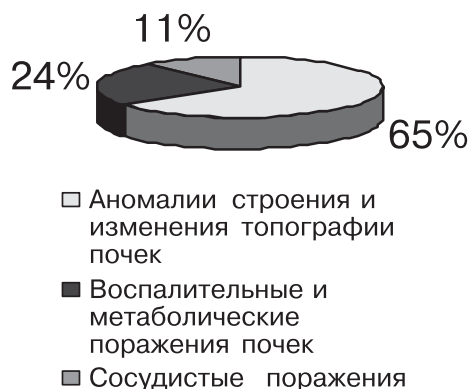


Рис. 2. Структура верифицированных почечных поражений у призывников с артериальной гипертензией.

Частота патологически высоких его значений была существенно и достоверно выше в группе больных с АГ II ст. – 22,6%, против 3,4% в группе больных с АГ I ст. ($p < 0,05$). Средние значения концентрации креатинина в плазме крови у призывников с АГ II ст. составили $98,9 \pm 6,7$ мкмоль/л, что было на 12,3% выше среднего значения этого показателя у призывников с АГ I ст. – $86,8 \pm 2,7$ мкмоль/л. Однако различие этих значений не было статистически достоверным ($p > 0,2$).

Мы выявили превышения уровней нормальной концентрации мочевой кислоты у половины исследованных – у 30 больных (50%) ее концентрация превышала 420 мкмоль/л. Индивидуальные значения колебались в пределах от 220 до 630 мкмоль/л, составляя, в среднем, $410 \pm 9,3$ мкмоль/л. Доля больных с гиперурикемией в группе призывников с АГ I ст. была чуть меньше, составляя 41,4%, а при II ст. АГ – 58,1%. Учитывая тесную взаимосвязь нарушений пуринового обмена с ожирением, мы провели сравнительный анализ показателей выраженности и частоты повышения и уровня мочевой кислоты в крови у призывников, имеющих нормальную массу тела и ее избыток. Средние значения урикемии в группе призывников с ожирением I-II ст. составили $460 \pm 15,8$ мкмоль/л, что превышало верхнюю границу нормы и существенно и достоверно отличалось от среднего значения урикемии – $390 \pm 13,4$ мкмоль/л – в группе призывников с нормальной массой тела ($p < 0,01$). Доля случаев гиперурикемии у больных с ожирением I-II степени составляла в группе 76,2%, также достоверно отличалась от частоты выявления случаев гиперурикемии у больных с нормальной массой тела – 38,1% ($p < 0,01$), рис.1. Показатели, отражающие частоту выявления гиперурикемии и концентрации мочевой кислоты в плазме крови существенно и достоверно не отличались между группами больных с нормальной массой тела и ее избытком.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные и анамнестические данные
у призывников с артериальной гипертензией
(частота признаков и изменений в %)**

Показатели, заболевания	Группа призывников (n=60)
Индекс массы тела (в кг/м ²) у больных:	
— с нормальной массой тела	22,5±0,6 (n=21)
— с избытком массы тела	27,6±0,7 (n=18)
— с ожирением I степени	31,8±0,8 (n=16)
— с ожирением II-III степени	36,8±1,4 (n=5)
Вся группа	27,6±1,2 (19,7-38,9)
Возраст, годы	20,2±0,72 (16-26)
Тяжесть АГ: I степени	29(48,3%)
II степени	31(51,6%)
Изменения мочи:	
лейкоцитурия	4(6,6%)
эритроцитурия	3(5%)
протеинурия	1(1,6%)
бактериурия	2(3,3%)
цилиндрурия	8(13,3%)
соли	16(26,6%)
никтурия	30(50%)
снижение плотности	18(30%)
изменения реакции	14(23,3%)
глюкозурия	0
без патологии	10(16,6%)
Биохимические показатели крови:	
Увеличение сывороточной концентрации мочевины и креатинина	8(13,3%)
Увеличение сывороточной концентрации мочевой кислоты	30(50%)
Наследственная отягощенность:	
АГ по женской линии	16(26,6%)
АГ по мужской линии	7(11,6%)
АГ по женской и мужской линии	37(61,6%)
Заболевания почек по женской линии	41(68,3%)
Заболевания почек по мужской линии	37(61,6%)
ИБС, все формы	59(98,3%)
ЦВБ, ОНМК	30(50%)
Атеросклероз нижних конечностей	8(13,3%)
СД	12(20%)
Ожирение по женской линии	28(46,6%)
Ожирение по мужской линии	19(31,6%)
Сопутствующие заболевания:	
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	
Проталп митрального клапана	23(38,3%)
Добавочная хорда ЛЖ	21(35%)
Болезни органов дыхания:	
Гайморит, вазомоторный ринит, хронический тонзиллит	10(16,6%)
Хронический бронхит	3(5%)
Заболевания ЖКТ:	
Хронический гастрит	8(13,3%)
Хр. язва 12-перстной кишки, желудка	4(6,6%)
ЖКБ	2(3,3%)
Эндокринные заболевания:	
Гипоталамический синдром	3(5%)
Узловой зоб	3(5%)
Ожирение	21(35%)
Заболевания нервной системы:	
Перинатальная энцефалопатия	5(8,3%)
Посттравматическая энцефалопатия	10(16,6%)
Синдром позвоночной артерии	2(3,3%)
Патология костно-мышечной системы:	
Дорсопатия позвоночника	10(16,6%)
Заболевания кожи:	
Хроническая экзема	1(1,6%)
Сокращения: ЦВБ-цереброваскулярная болезнь, ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС-ишемическая болезнь сердца, СД-сахарный диабет, ЖКБ-желчекаменная болезнь.	

Индивидуальные значения показателя скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину в группе призывников колебалась от 7,9 мл/мин до 282 мл/мин, составляя, в среднем, 129,9 ± 6,6 мл/мин. Патологически низкий уровень СКФ — ниже 60 мл/мин — был выявлен у одного больного, страдающего АГ II ст. Показатели, превышающие верхние значения нормы СКФ — 120 мл/мин — были выявлены нами у 32 больных (53,3%) в группах больных с различной тяжестью АГ в равных соотношениях: у 16 больных с АГ I ст. и у 16 больных с АГ II ст. У призывников с АГ I ст. индивидуальные показатели СКФ колебались от 60 до 242 мл/мин, составив, в среднем, 126±7,5 мл/мин. В группе с АГ II ст. показатель СКФ находился в пределах от 7,9 до 282 мл/мин, составляя, в среднем, 134 ± 10,7 мл/мин, что было немногим выше (на 6,3%), чем у призывников с АГ I ст. Различие этих значений не было статистически достоверным (p>0,3). В обеих группах средние значения СКФ превышали верхний уровень нормы.

Сравнивая показатели СКФ у призывников с различной массой тела, нами были получены похожие результаты. У призывников с нормальной массой тела СКФ колебалась от 60 до 217 мл/мин, в среднем, 119,8±11 мл/мин, доля больных с патологически высоким уровнем СКФ составляла 57,1%. У призывников с ожирением I-II ст. индивидуальные значения СКФ варьировали от 78 до 256 мл/мин, составляя, в среднем, 139,8±11,6 мл/мин, что было на 14,3% выше, чем у призывников с нормальной массой тела. Высокий уровень СКФ был выявлен нами в 52,4% случаев, что было сходным в сравниваемых по тяжести АГ группах. По средним значениям показателя отмечалась некоторая тенденция к росту уровня СКФ при увеличении массы тела, однако достоверной разности между группами нами получено не было (p>0,3, нд).

Средний уровень показателя канальцевой реабсорбции воды был несколько ниже у призывников с АГ II ст. по сравнению с призывниками, страдающими АГ I ст., различие составляло 0,8%, но не было достоверным (p>0,2, нд). Показатель был несколько выше у призывников с ожирением I-II степени по сравнению с призывниками с нормальной массой тела, различие составило 0,6% и также не было достоверным (p>0,3, нд).

Повышенное выведение альбуминов с утренней мочой может быть признаком изменения проницаемости почечных клубочков, в том числе при поражениях почек при артериальной гипертензии и связано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений[41].

Нами этот показатель был изучен у 49 призывников, в том числе у 24 с АГ I ст. и у 25 с АГ II ст. Ин-

Таблица 2

Частота и характер изменений функции и структуры почек и мочевыделительных органов по данным методов инструментальной диагностики у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией (частота признаков и изменений в %)

Методы, показатели	Группы больных		
	Всего призывников	Призывники с АГ I степени	Призывники с АГ II степени
Динамическая сцинти-графия и радионуклидная ангиография (число исследований):	n=60	n=29	n=31
Замедление экскреции:			
-одной почки	8(13,3%)	3(10,3%)	5(16,1%)
-двух почек	8(13,3%)	6(20,7%)	2(6,5%)
Замедление секреции и экскреции:			
-одной почки	3(5%)	2(6,9%)	1(3,2%)
-двух почек	10(16,6%)	4(13,7%)	6(19,4%)
Замедление кровотока:			
-одной почки	16(26,6%)	8(27,6%)	8(25,8%)
-двух почек	6(10%)	0	6(19,4%)
Асимметрия фаз	30(50%)	12(41,4%)	18(58,06%)
Без изменений	19(31,6%)	12(41,4%)	7(22,6%)
Статическая сцинтиграфия (число исследований):	n=60	n=29	n=31
Деформация почки	6(10%)	3(10,3%)	3(9,7%)
Неравномерность накопления РФП:			
-в одной почке	15(25%)	7(24,1%)	8(25,8%)
-в двух почках	21(35%)	11(37,9%)	10(32,3%)
Нечеткие контуры	2(3,3%)	0	2(6,4%)
Птоз, дистопия:			
-одной почки	10(16,6%)	3(10,3%)	7(22,6%)
-двух почек	4(6,6%)	1(3,4%)	3(9,7%)
Дефект накопления	2(3,3%)	2(6,9%)	0
Уменьшение действующей паренхимы:			
-одной почки	8(13,3%)	5(17,2%)	3(9,7%)
-двух почек	3(5%)	2(6,9%)	1(3,2%)
Без изменений	13(21,6%)	7(24,1%)	6(19,4%)
УЗИ почек (число исследований):	n=60	n=29	n=31
Хронический пиелонефрит	5(8,3%)	2(6,9%)	3(9,7%)
Аномалии развития почек	24(40%)	8(27,5%)	16(51,6%)
Кисты почек	1(1,6%)	1(3,4%)	0
Птоз, дистопия:			
-одной почки	10(16,6%)	3(10,3%)	7(22,6%)
-двух почек	4(6,6%)	1(3,4%)	3(9,7%)
МКБ	1(1,6%)	0	1(3,2%)
Без изменений	23(38,3%)	15(51,7%)	8(25,8%)
Экскреторная урография (число исследований):	n=10	n=3	n=7
Птоз, дистопия	2	0	2
Расширение и деформация ЧЛС	5	1	4
Аномалии развития почек	5	1	4
Без изменений	1	1	0
Цветная доплерография почечных артерий (число исследований):	n=20	n=6	n=14
Снижение перфузии:			
-одной почки	1	0	1
-двух почек	3	0	3
Добавочная почечная артерия	2	0	2
Раннее деление сосудов	2	0	2
Без изменений	12	6	6
Ангиография (число исследований):	n=5	-	n=5
Аномалия развития почки	1	-	1
Фибромускулярная дисплазия артерий почек	3	-	3
Без изменений	1	-	1

Таблица 3

Характер верифицированных почечных поражений у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией различной тяжести (частота признаков и изменений в %)

Верифицированные поражения	Группы больных		
	Всего призывников	Призывники с АГ I степени	Призывники с АГ II степени
Число наблюдений:	n=60	n=29	n=31
Врожденная аномалия развития почек: подковообразная почка	2(3,3%)	1(3,4%)	1(3,2%)
Врожденная аномалия развития почек: гипоплазия			
– правой почки	3(5%)	3(10,3%)	0
– левой почки	5(8,3%)	2(6,9%)	3(9,7%)
Врожденная аномалия развития ЧЛС почек:			
1. удвоение	20(33,3%)	6(20,6%)	14(45,2%)
– правой почки	3(5%)	0	3(9,7%)
– левой почки	9(15%)	4(13,8%)	5(16,1%)
– обеих почек	6(10%)	1(3,4%)	5(16,1%)
2. разветвленная сеть чашечных структур	2(3,3%)	1(3,4%)	1(3,2%)
Поликистоз	2(3,3%)	2(6,9%)	0
Нефроптоз:			
– правой почки	6(10%)	2(6,9%)	4(12,9%)
– обеих почек	3(5%)	1(3,4%)	2(6,4%)
Дистопия:			
– правой почки	4(6,6%)	1(3,4%)	3(9,7%)
– обеих почек	1(1,6%)	0	1(3,2%)
Добавочная почечная артерия	2(3,3%)	0	2(6,4%)
Гипоплазия сосудистого русла	1(1,6%)	0	1(3,2%)
Раннее деление сосудов почек	2(3,3%)	0	2(6,4%)
Фибромускулярная дисплазия почечных артерий	3(5%)	0	3(9,7%)
МКБ	1(1,6%)	0	1(3,2%)
Хронический пиелонефрит	5(8,3%)	2(6,9%)	3(9,7%)
Хронический гломерулонефрит	1(1,6%)	0	1(3,2%)
Уратная нефропатия (хронический тубулоинтерстициальный нефрит)	10(16,6%)	6(20,6%)	4(12,9%)
Без патологии	12(20%)	7(24,1%)	5(16,1%)

дивидуальные значения альбуминурии колебались от 0,7 до 254 мл/мин, в среднем — $16,3 \pm 5,5$ мл/мин. Аномально высокие показатели — выше 20 мл/мин — были выявлены у 7 больных (14,3%) с АГ II ст. В группах с различной тяжестью АГ средние показатели альбуминурии у больных с АГ II ст. — $26,8 \pm 10,6$ мл/мин — были выше, чем у больных с АГ I степени — $5,3 \pm 1,1$ мл/мин. Статистическое различие было существенным и достоверным ($p < 0,05$).

Исследование поглотительно-выделительной функции почек методом динамической сцинтиграфии позволило установить, что интактной она была у 41,4% призывников с I ст. АГ и у 22,6% призывников с АГ II степени, но различие недостоверно ($p > 0,2$, нд). Всего без ее нарушений было 31,6% призывников.

По данным радионуклидной ангиографии частота случаев снижения перфузии одной почки была в группах с АГ I и II ст. практически идентичной, при этом снижение перфузии обеих почек диагностировали только у призывников с АГ II степени. Изменение ренограмм по типу асимметрии фаз секрети

и экскреции обеих почек наиболее часто встречалось при АГ II степени (58,1%), и реже — при АГ I степени (41,4%), ($p > 0,3$, нд), табл. 2.

Анализ данных другого радионуклидного метода визуализации почек — статической сцинтиграфии — позволил выявить неравномерность накопления радиофармпрепарата в одной почке у 25% обследованных призывников, в двух почках — у 35% обследованных призывников. Признаки деформации почки и дефекты накопления выявлялись в 10% и 3,3% случаев, соответственно. Частота признака уменьшения действующей паренхимы почки и ее размеров одностороннего типа составляла 13,3%, двустороннего — 5% случаев. Зависимость между таким характером изменения функции почек и тяжестью артериальной гипертензии у призывников не была выявлена. Признаки нефроптоза и дистопии одной почки выявлялись чаще — у 16,6% больных, нежели двух почек — у 6,6% больных.

По данным УЗИ почек, поражения чашечно-лоханочной системы, характерные для хронического пиелонефрита, диагностированы у 5 больных (8,3%): у 2-х

Таблица 4

Характер и частота выявленной патологии, сочетающейся с синдромом артериальной гипертензии, у 60 молодых мужчин-призывников

Номер	Показатель, заболевание, синдром	Число больных с изменениями
1.	Наследственная отягощенность по АГ	60(100%)
2.	Патологические изменения в моче	50(83,3%)
3.	Патологические изменения почек, структур МВС и сосудов	48(80%)
4.	Избыток массы тела и ожирение	39(65%)
5.	Гиперурикемия	30(50%)
6.	Пролапс митрального клапана и дополнительная хорда в левом желудочке	23(38,3%)
7.	Посттравматическая и перинатальная энцефалопатия	15(25%)
8.	Удвоение почек	12(20%)
9.	Уратная нефропатия	10(16,7%)
10.	Нефроптоз	9(15%)
11.	Увеличение креатинина, мочевины	8(13,3%)
12.	Гипоплазия почек	8(13,3%)
13.	Аномалии развития ЧЛС	8(13,3%)
14.	Дистопия почек	5(8,3%)
15.	Гипоталамический синдром	3(5%)
16.	Узловой зоб	3(5%)
17.	Фибромаскулярная дисплазия почечных артерий	3(5%)
18.	Синдром позвоночной артерии	2(3,3%)
19.	Подковообразная почка	2(3,3%)
20.	Поликистоз почек	2(3,3%)
21.	Добавочная почечная артерия	2(3,3%)
22.	Раннее деление почечных артерий	2(3,3%)
23.	Гипоплазия внутрпочечных артерий	1(1,7%)
24.	Мочекаменная болезнь	1(1,7%)
25.	Хронический пиелонефрит	1(1,7%)
26.	Хронический гломерулонефрит	1(1,7%)

с АГ I ст. и у 3-х с АГ II ст. Конкременты в почке были обнаружены у 1 больного с АГ II ст. Аномалии развития почек на УЗИ были выявлены у 24 призывников (40%), их частота при АГ II степени достоверно и существенно превышала частоту выявления их у призывников с АГ I ст. ($p < 0,05$), табл. 2. Как и по данным статической сцинтиграфии, частота нефроптоза и дистопии одной почки была выше, чем двух почек. Несколько чаще нефроптоз и дистопию как одной, так и двух почек, диагностировали у больных с более тяжелой артериальной гипертензией, однако это различие не было статистически достоверным ($p > 0,3$, нд). При этом отсутствие какой-либо патологии почек при ультразвуковой диагностике встречалось достоверно чаще у призывников с менее тяжелой артериальной гипертензией ($p < 0,05$).

По данным экскреторной урографии, признаки птоза и дистопии были выявлены у 2 больных, аномалии развития почек — у 5 больных; у 1 больного с АГ I ст. и у 4-х больных с АГ II ст.

Стенозирующие поражения почечных артерий, выявляемые методом цветной доплерографии, были обнаружены у 4 больных. Аномалии развития сосудов почек в виде добавочной почечной артерии и раннего ее деления также выявлены у 4 больных.

Все эти больные относились к группе призывников с АГ II ст.

Согласно данным проводившейся по показаниям селективной ангиографии почечных артерий, аномалия развития в виде фибромаскулярной дисплазии почечных артерий выявлена у 3 больных с АГ II ст.

Общая характеристика верифицированных почечных поражений у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией различной тяжести приведена в табл. 3.

Нами установлено, что из всех видов выявленной патологии почек и органов МВС в данной выборке молодых мужчин призывного возраста на долю аномалий строения и изменений топики почек приходилось 76,4% случаев. Подковообразная почка встречалась у 2 больных, гипоплазия правой почки — у 3 больных, левой почки — у 5 больных, достоверной зависимости от тяжести артериальной гипертензии выявлено не было. Врожденные аномалии развития чашечно-лоханочной системы в виде ее удвоения и разветвления были самой частой врожденной патологией и выявлялись у 33,3% призывников, при этом достоверно и существенно чаще — у больных с АГ II ст. ($p < 0,05$).

Аномалии расположения почек — такие, как нефроптоз у 15% больных и дистопия у 8,2% больных, диагностировались чаще справа, с преобладанием у призывников с АГ II ст., однако это различие не было достоверным ($p > 0,3$, нд).

Воспалительные и метаболические поражения почек были диагностированы у 28,1% призывников. Доли больных с этими заболеваниями, страдающих АГ I и II ст., были сопоставимы. Аномалии развития почечных сосудов были выявлены у 13,2% призывников, все они — с АГ II ст.

Всего патологические изменения почек и сосудов почек были выявлены у 80 % призывников.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании нами получены данные, подтверждающие факт частого наследования синдрома АГ у молодых мужчин призывного возраста. Все страдавшие АГ призывники в нашей выборке имели наследственную отягощенность по этому заболеванию. По литературным данным, наследственная предрасположенность к развитию практически всех видов синдрома артериальной гипертензии была подтверждена целым рядом популяционно-генетических, семейно-генеалогических и клинических исследований [2,27,47]. Риск развития артериальной гипертензии у мужчин в молодом возрасте возрастает в 2,5 раза при наличии АГ у одного из родственников первого поколения, при наличии АГ у двух и более родственников риск увеличивается в 3,8 раза [46].

По данным предшествующего этапа исследования, характер гипертензии оценивался врачами как первичный, без установленного прежде диагноза органического заболевания сердечно-сосудистой системы, органов мочевыделительной системы или эндокринной патологии.

Проведенное исследование позволило установить, что заболевания почек и органов мочевыделительной системы являются одним из самых частых факторов, связанных со становлением и развитием артериальной гипертензии у мужчин призывного возраста. У 80% обследованных нами призывников, направленных медицинскими комиссиями для проведения экспертного исследования с целью подтверждения аномально высокого АД и выявления возможных вторичных АГ, мы выявили те или иные заболевания почек и органов МВС. Из них на долю аномалий строения и изменения топографии почек приходилось более половины всех случаев — 64,8%, на долю воспалительных и метаболических поражений — 24% случаев, сосудистой патологии — 11,2% случаев.

Сходную статистику выявления нефрогенных факторов развития артериальной гипертензии в мо-

лодом возрасте приводят многие исследователи данной проблемы [7,11,16].

Аномалии строения почек в настоящем исследовании были диагностированы нами более чем у половины призывников — у 53,3%. Реже всего выявлялись такие из них, как подковообразная почка и поликистоз почек. В литературе существует единодушие в этом вопросе, и авторы, занимавшиеся этой проблемой, также относят данные пороки развития к наиболее редким [8,22].

Такой вариант аномального развития почек, как гипоплазия, выявлялся в нашем исследовании с более высокой частотой, чем поликистоз и сросшиеся почки — у 13,3% призывников.

По данным предшествующих исследований, у пациентов сопоставимого возраста в аналогичных по инструментальному оснащению условиях, данная патология выявлялась со сравнимой частотой [1].

Выявленная в нашем исследовании аномалия развития чашечно-лоханочной системы почек в виде ее удвоения была самой частой из вариантов их врожденной патологии и определялась у 33,3% призывников, при этом чаще диагностировали удвоение чашечно-лоханочной системы левой почки у больных с АГ II ст. тяжести.

Удвоения чашечно-лоханочной системы почек у молодых пациентов, страдающих АГ, были выявлены с частотой от 15 до 35% и в работах других исследователей [3,8].

Изменения топоики почек, такие как нефроптоз (у 15% больных) и дистопия (у 8,2%) в нашем исследовании выявлялись чаще с правой стороны у призывников с более тяжелой степенью артериальной гипертензии. Преимущественное опущение почки справа, согласно литературным данным, связано с более низким расположением правой почки в норме и более сильным связочным аппаратом левой почки [23].

Полученные данные позволяют предполагать, что наследственная отягощенность у молодых мужчин может реализовываться через нефрогенные и вазоренальные механизмы. Другими частыми и значимыми факторами в развитии АГ могут быть ожирение, гиперурикемия, изменения мозга вследствие перинатальных и посттравматических повреждений. Возможно участие в развитии и патогенезе АГ и других выявленных у наших больных патологических изменений, в том числе эндокринных (узловой зоб, гипоталамический синдром), нарушений кровоснабжения мозга при синдроме позвоночной артерии. Часто сочетание АГ с пролапсом митрального клапана и добавочными хордами клапанного аппарата у обследованных больных, возможно, отражает связь заболевания с патологией соединительной ткани.

В литературе имеются единичные данные о связи артериальной гипертензии, передаваемой от матери к дочери с наследованием и ряда форм дисплазии соединительной ткани. Подобные данные были получены в работе Перекальской М.А. (1990), проводившей оценку уровня наследственной предрасположенности у больных с артериальной гипертензией в возрасте от 16 до 27 лет [29].

Заключение

Проведенное обследование молодых мужчин призывного возраста позволило установить, что артериальная гипертензия не является изолированным заболеванием, а сочетается с целым рядом аномалий и поражений почек, их сосудов, органов мо-

чевыводящей, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также с метаболическими изменениями и ожирением. У таких больных аномалии развития почек и их структур, имеющие в основе генетические причины или нарушения внутриутробного развития, составляли более половины выявленных случаев патологии. Напротив, приобретенные формы почечной патологии, за исключением уратной нефропатии, выявлялись у обследованных в несколько раз реже.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о значимой роли генетических и врожденных аномалий развития почек и их структур в патогенезе синдрома хронической артериальной гипертензии у молодых мужчин призывного возраста.

Литература

1. Автандилов А.Г. Артериальная гипертензия у подростков мужского пола. Автореф. дисс. к.м.н., Москва.-1998г.
2. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В. и др. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулярно-генетических исследований// Артериальная гипертензия.-2000.-Т.6, №1.-С.7-15.
3. Атаманов Ю.А., Кравченко В.И. Клинические значения удвоения почек у детей. Пороки развития почек.-М.-2002г.
4. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета//Сахарный диабет.-2000.-№1.-С.2-10.
5. Беличенко О.И. Сцинтиграфия почек в диагностике и оценке эффективности лечения симптоматических почечных гипертензий. // Автореф. дисс. к.м.н., Москва.-1982г.
6. Бритов А.Н. Профилактика инсульта - реальная задача в практике кардиологов и терапевтов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2002.-№1.-С.53-61.
7. Брызгунов И.П. Симптоматические артериальные гипертензии в практике педиатра.-М.:Медпрактика.-2003.-112с.
8. Вихерт О.А. Аномалии развития почек и артериальная гипертензия//Тер. архив.-1981.-№8.-С.138-143.
9. Гостищев В.К. Руководство к практическим занятиям по общей хирургии.-М.-Медицина.-1987.-С.87-91.
10. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России// Педиатрия.-2003.-№2.-С.1-31.
11. Длин В.В., Игнатова М.С. Артериальная гипертензия ренального генеза у детей и подростков. Патогенез. Диагностика. Лечение.-М.:Оверлей.-2004.-124с.
12. Евсиков Е.М. Гормональные, гемодинамические и водно-электролитные факторы и механизмы развития и прогрессирования гипертонической болезни у женщин / Дисс.... докт. мед. наук, Москва.-1994г.
13. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. и др. Основные причины развития «гипертонической болезни». Сборник «Актуальные вопросы клинической медицины»: Москва.-2001.-С.100-116.
14. Зубовский Г.А. Гаммасцинтиграфия.-М.-1978г.
15. Зубовский Г.А. Новые методы в радионуклидной диагностике// Медицинская радиология.-1992.-№3-4.-С.5-6.
16. Кетова Г.Г. Клинико-функциональные особенности формирования нефрологической патологии у юношей допризывного и призывного возраста// Автореф. дисс. к.м.н., Челябинск.-2003г.
17. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия у подростков. Руководство по артериальной гипертензии / Под редакцией акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-М.: Медиа Медика,2005.-С.472-475.
18. Кокшарова Е.А., Глубоков Д.А. Отягощенная наследственность как фактор риска развития гипертонической болезни у мужчин разного возраста. Сборник «Новые технологии»: Челябинск.-1997г.
19. Куликов В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. Новосибирск.-1997г.
20. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике УЗИ почек/ Под редакцией проф. В.Н. Титова. М.-ГЭОТАР-МЕД.-2004.-С.671-672.
21. Лопаткин Н.А. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. -М.-1977г.
22. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочевого пузыря.-Киев.-Здоровье.-1987г.
23. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И. Аномалии развития почек, мочевых путей и мужских половых органов. Урология / Под редакцией Н.А. Лопаткина.-М.:ГЭОТАР-Медиа.-2005.-520с.
24. Люсов В.А. Характер атеросклеротических поражений у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с базальной гиперинсулинемией и ожирением / VI Национальный конгресс кардиологов Украины.-Киев.-19-21 сентября 2000.- С.78.
25. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Клиническая оценка основных методов исследования в нефрологии. Диагностика и лечение болезней почек.-М.-ГЭОТАР-МЕД.-2002.-С.62-65.
26. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина.-2003.-№2.-С.10-15.
27. Осовец С.К. Современные представления о предрасположенности к эссенциальной гипертензии// Медицинские новости.-1999.-№6.-С.3-8.
28. Ота Шюк. Клубочковая фильтрация. Функциональное исследование почек.-Прага.-Авиценум.-1975.-С.131-167.
29. Перекальская М.А. Особенности формирования и течения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Дисс. к.м.н., Новосибирск.-1990г.
30. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные Комитетом экспертов ВНОК.-Москва.-2004г.
31. Пузырев В.П., Карпов Р.С. Генетика артериальной гипертензии. Руководство по артериальной гипертензии/Под редакцией акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой.-М.: Медиа Медика,2005.-784с.
32. Рекомендации по лечению гипертензии Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертензии. 1999// Клиническая фармакология и терапия.-1999.-№3.-С.18-22.
33. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003)// Функциональная диагностика.-2004.-№4.-С.29-44.
34. Сошин Л.Д., Махнушев В.П. Компьютерное обеспечение методов радионуклидной диагностики. Методическое руководство по радионуклидной диагностике.-М.-Госатомнадзор.-1996.-С.15-27.

35. Справочник по прикладной статистике в 2-х томах / Под редакцией Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Трорина. М.-Финансы и статистика.-1989.-Т.1.-С.510-522.
36. Царегородцева Л.В. Артериальная гипертония у детей и подростков. Качество жизни. Медицина.-2005.-№3.-С.43-47.
37. Шальнова С.А., Деев Ф.Д. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России//Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.-2001.-№2.-С.3-7.
38. Шестерикова Н.В. Динамика распространенности артериальной гипертонии и ее связь с основными факторами риска//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2003.-Т.2,№3.-С.356.
39. Ford E.S., Cooper R.S. Risk factors for hypertension a national cohort study// Hypertension.-1991.-V.18.-№15.-P.598-606.
40. Clinical guidelines on the classification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health, USA.-1998.
41. Eoin O'Brien et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // J. Hypertension.-2003.-№21.-P.821-848.
42. Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Kidney Diseases.-2002.-№39.-P.445-459.
43. Keller G., Zimmer G., Mall G. et al. Nephron number in patients with primary hypertension//N. Engl. J. Med.-2003.-№2.-P.101-108.
44. Mein Ch.A., Caulfield M.J., Dobson R.J. Genetics of essential hypertension//Hum. Mol. Genet.-2004.-№13.-P.169-175.
45. Otto C.M., Pearlman A.S. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia. London, Toronto et al.-W.B. Saunders Co.-1995.-P.255-263.
46. Williams R.R., Hunt S.C., Hasstedt S.J. et al. Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure?// Am. J. Hypertens.-1991.-№18.-P.129-137.
47. Williams R.R., Hunt S.C., Hopkins P.N. et al. Hypertension //Amer. J. Hypertens.-1993.-Vol.6,№2.-P.319-327.

Abstract

To identify the role of cardiovascular pathology, renal, renovascular and renourinal anomalies, neurogenic and endocrine diseases in arterial hypertension (AH) pathogenesis among young, call-up-aged men hospitalized for examination and primary AH diagnosis verification, 60 men aged 16-26 years were included in the study. Hemodynamics was assessed by blood pressure (BP) office measurement and ambulatory monitoring, together with B-mode echocardiography data. Renal and renourinal structure and function was assessed by static and dynamic scintigraphy, renal ultrasound, renal radiography, excretory urography, color Doppler angiography of renal arteries, measurement of microalbuminuria in morning urine and glomerular filtration rate by endogenous creatinine. Plasma levels of uric acid, red blood cell ABO antigens, and Rhesus factor were also assessed to verify familial AH predisposition.

AH was not an isolated pathology, being combined with various anomalies and disorders of kidneys, renal vessels, renourinary, cardiovascular, endocrine systems, as well as with metabolic disturbances and obesity. In more than 50% of the cases, renal anomalies were explained by genetic or intrauterine factors. The results obtained point to the importance of genetic and inherited renal anomalies' role in chronic AH syndrome development among young, call-up-aged men.

Keywords: Arterial hypertension, complicated family anamnesis, hemodynamics, renal function.

Поступила 25/12-2006

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ИХ СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тарасова О.А.

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

Резюме

В соответствии с современными концепциями, одна из ведущих ролей в патогенезе фибрилляции предсердий принадлежит иммуновоспалительной активации.

Изучали СРП, ФНО- α , фибриноген при перманентной, персистирующей рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП) во время и вне приступа у 97 больных артериальной гипертонией (АГ).

При пароксизме ФП выявлено значительное увеличение концентрации ФНО- α ($p=0,0001$). Изменения содержания СРП и фибриногена во время пароксизма мерцания предсердий не выявлены ($p>0,05$). Уровень СРП отрицательно коррелирует с тяжестью ФП ($p=0,0001$). Выявлена обратная зависимость уровней ФНО- α и ХС ЛПВП у больных АГ без НРС, АГ в сочетании с перманентной ФП и персистирующей рецидивирующей ФП во время пароксизма.

Пароксизм фибрилляции предсердий ассоциируется со значительным ростом концентрации ФНО- α . Получены данные о взаимосвязи основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и маркеров воспаления.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, фактор некроза опухолей альфа, С-реактивный протеин, фибриноген, факторы риска.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся видом наджелудочковой тахикардии и занимает около 30% среди всех нарушений ритма [4]. ФП наблюдается у 0,2–0,6% общего населения, причем с возрастом частота ФП возрастает. Смертность больных с ФП в 2 раза выше, чем больных с синусовым ритмом [1].

Следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой для практических врачей и исследователей. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и воспалительные процессы. Все они способны привести к структурному ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует ФП. В соответствии с современными концепциями, одно из ведущих мест в патогенезе ФП занимает иммуно-воспалительная активация [2,3].

Цель работы: изучить маркеры воспаления у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с фибрилляцией предсердий и без таковой, оценить возможную связь с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

Обследовано 97 пациентов с артериальной гипертонией (АГ) (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999/2001гг.) в возрасте от 30 до 65 лет ($50,53\pm 8,10$ лет), из них 37 женщин (38%) и 60 мужчин (62%).

В исследование включали больных АГ без нарушений ритма сердца (НРС), с ФП персистирующей рецидивирующей и перманентной формами (классификация ASC/ACC/ANA, 2003, 2006гг.). Длитель-

ность АГ составляла более 6 месяцев ($9,64\pm 8,98$ лет).

Критериями исключения из исследования являлись: НРС по типу частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолии (классификация B.Low), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II ФК по NYHA; ишемическая болезнь сердца; вторичный (верифицированный) характер гипертензивного синдрома, уровень креатинина более 150 мкмоль/л; сахарный диабет I и II типа, нарушения толерантности к глюкозе; бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Все пациенты получали терапию АГ ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или бета-адреноблокаторами. Лечение ФП включало прием бета-адреноблокаторов и/или кордарона при персистирующей рецидивирующей форме ФП, бета-адреноблокаторов и/или дигоксина при перманентной форме ФП.

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и дополнительные методы: гемограмма, липидограмма, длительное мониторирование ЭКГ с изучением вариабельности ритма сердца, оценка вариабельности АД с помощью суточного мониторирования АД, эхокардиография. Концентрацию показателей воспаления – С-реактивного протеина (СРП) – показателя системного воспаления и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) – показателя местного воспаления миокарда – определя-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей воспаления у больных АГ без НРС,
АГ в сочетании с ФП и практически здоровых**

Показатель	АГ + ПеФП (n=17)	АГ + ПРФП вне пароксизма (n=20)	АГ без НРС (n=42)	АГ + ПРФП во время пароксизма (n=18)	Здоровые (n=22)	p1-5 *	p**
1 ФНО, пкг/мл (M±σ)	14,81±1,77	14,21±6,61	17,96±13,78	389,06±191,02	1,16±0,64	0,00	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05 p2-4=0,00 p3-5=0,00
2 СРП, мг/л (M±σ)	2,76±0,22	4,69±2,14	4,99±1,82	5,72±2,65	1,36±0,71	0,00	p1-2>0,05 p1-3=0,00 p2-3>0,05 p2-4>0,05 p3-5=0,00
3 Фибриноген, г/л (M±σ)	4,00±0,90	3,55±1,03	3,84±0,88	3,96±0,66	2,48±0,64	0,00	p1-4>0,05 p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05 p2-4>0,05 p3-5=0,00
p**	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2=0,017 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05		

Примечание: * - p<0,05 (критерий Крускал–Уоллиса); ** - p<0,05 (критерий Манн–Уитни).

ли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем («DSL-10-42100» ООО «Биохиммак» (Москва) — для СРП; и «ProConTNFα» ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) — для ФНО-α.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6,0. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым и рандомизированным клиническим исследованием.

Результаты

Обследуемые были разделены на 4 группы: больные АГ с НРС по типу перманентной формы ФП (ПеФП); больные АГ с персистирующей рецидивирующей формой ФП, обследованные вне пароксизма (ПРФП вне пароксизма) и во время пароксизма ФП (ПРФП во время пароксизма); больные АГ без НРС (или с редкой наджелудочковой и/или желудочковой экстрасистолой). Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица.

Сравнительная характеристика маркеров воспаления у больных АГ без НРС, АГ в сочетании с ФП и практически здоровых лиц представлена в табл. 1.

ФНО-α был наибольшим у пациентов с ФП во время пароксизма (389,06±191,02 пкг/мл), что в 7,5 раз выше нормальных величин ФНО-α (до 50 пкг/мл). Причем, чем тяжелее настоящий приступ, тем больше его величина (H=0,25; p=0,0098). ФНО-α существенно не отличался при ФП перманентной формы (14,81±1,77 пкг/мл), при персистирующей рецидивирующей форме ФП вне пароксизма (14,21±6,61 пкг/мл) и у больных АГ без НРС (17,96±13,78 пкг/мл) (p>0,05). В контрольной группе ФНО-α был достоверно ниже, чем у обследуемых пациентов (1,16±0,64 пкг/мл; p=0,0001). Уровень ФНО-α не зависел от степени повышения АД, возраста пациентов, анамнеза частоты и тяжести приступов ФП, индекса массы тела (ИМТ) ни в одной из

групп. Выявлена зависимость между длительностью АГ, ФП и величиной ФНО-α при пароксизме мерцательной аритмии (r=0,79, p=0,0035; r=0,72, p=0,0132). Т.е., чем длительнее анамнез АГ и мерцания предсердий, тем выше уровень ФНО-α во время пароксизма ФП у пациентов с АГ.

Концентрация СРП у всех обследуемых лиц не превышала 10,0 мг/л, что указывает на отсутствие острого воспаления, обострения хронического заболевания, травмы и др. [4]. Уровень СРП у больных АГ и ФП был достоверно ниже, чем в группе больных АГ без НРС (4,41±1,98 мг/л и 5,72±2,65 мг/л соответственно; p=0,037). Наиболее низкий уровень СРП был определен у больных с перманентной формой ФП (2,76±0,22 мг/л). Во время пароксизма мерцания предсердий уровень СРП существенно не отличается от такового у пациентов вне пароксизма ФП (4,99±1,82 мг/л и 4,69±2,14 мг/л соответственно; p>0,5). В контрольной группе концентрация СРП была достоверно ниже (1,36±0,71 мг/л; p=0,0001). Не найдено взаимосвязи показателей СРП и степени повышения АД, длительности АГ и ФП, анамнеза частоты и тяжести приступов ФП (p>0,5). При проведении корреляционного анализа получена зависимость средней силы между уровнем СРП и возрастом больных АГ в сочетании с персистирующей рецидивирующей ФП вне пароксизма (r=0,65, p=0,0026), ИМТ и концентрацией СРП у пациентов с персистирующей рецидивирующей ФП (r=0,36; p=0,050).

Не получено достоверных различий концентрации фибриногена у обследуемых пациентов (p>0,5). В контрольной группе фибриноген достоверно ниже (p=0,0001). Тем не менее, величина фибриногена не превышала допустимых значений ни в одной из групп обследуемых. Уровень фибриногена не зависел от степени повышения АД, возраста пациентов, длительности АГ, ФП, анамнеза частоты и тяжести приступов ФП. Выявлена зависимость фибриногена и ИМТ при АГ без НРС (r=0,36, p=0,028).

Таблица 2

Корреляционный анализ маркеров воспаления и основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ разных групп (p)

Показатель	Маркер воспаления	АГ + ПеФП (n=17)	АГ + ПРФП вне пароксизма (n=20)	АГ без НРС (n=42)	АГ + ПРФП во время пароксизма (n=18)
Возраст *	ФНО	0,67	0,08	0,93	0,76
	СРП	0,54	0,68	0,25	0,56
	фибриноген	0,95	0,33	0,97	0,84
Пол **	ФНО	0,38	0,08	0,26	0,77
	СРП	0,27	0,40	0,76	0,77
	фибриноген	0,95	0,74	0,003	0,48
Ожирение (ИМТ) *	ФНО	0,43	0,87	0,39	0,67
	СРП	0,38	0,73	0,91	0,004
	фибриноген	0,53	0,21	0,028	0,33
Степень АГ ***	ФНО	0,34	0,99	0,37	0,83
	СРП	0,71	0,11	0,21	0,28
	фибриноген	0,19	0,31	0,29	0,34
Курение **	ФНО	0,36	1,05	0,037	0,69
	СРП	0,79	0,94	0,73	0,59
	фибриноген	0,37	0,60	0,57	0,68
ОХС *	ФНО	0,49	0,96	0,58	0,35
	СРП	0,80	0,83	0,32	0,10
	фибриноген	0,41	0,11	0,27	0,24
ХС ЛПВП *	ФНО	0,05	0,55	0,023	0,050
	СРП	0,05	0,74	0,38	0,37
	фибриноген	0,33	0,68	0,91	0,99
ХС ЛПНП *	ФНО	0,60	0,75	0,29	0,20
	СРП	0,60	0,87	0,17	0,80
	фибриноген	0,33	0,80	0,17	0,33

Примечание: * - критерий R. Спирмана; ** - критерий Манна–Уитни; *** - критерий Крускал–Уоллиса.

Сравнительная оценка показателей воспаления между собой выявила прямую зависимость уровней СРП и ФНО-α у больных АГ в сочетании с персистирующей рецидивирующей ФП вне пароксизма мерцания предсердий ($r=0,54$; $p=0,017$).

При корреляционном анализе маркеров воспаления и основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследуемых (табл. 2) получена прямая связь СРП и фибриногена с ИМТ, гендерной принадлежностью (мужской пол), уровнем ХС ЛПВП. Получена обратная зависимость средней силы между уровнем ФНО-α и ХС ЛПВП у больных АГ без НРС, АГ в сочетании с перманентной ФП и персистирующей рецидивирующей ФП во время пароксизма аритмии.

Корреляционный анализ между исследуемыми маркерами и показателями структурно-функционального состояния миокарда выявил увеличение степени гипертрофии и дилатации полостей сердца, массы и индекса массы миокарда левого желудочка с возрастанием концентрации показателей воспаления.

Обсуждение

Издавна предполагалось, что ФП — атрибут фиброзного или дегенеративного изменения миокарда

предсердий, синусного узла и/или проводящих путей, и исходная патология сердца рассматривалась как причина этих изменений. Однако в настоящее время стало очевидным, что наряду с классическими теориями поражения сердца существенный вклад может вносить гиперэкспрессия факторов воспаления: провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α, интерферон), СРП, фибриногена.

В недавних исследованиях сообщалось о связи атеросклероза и воспаления, и использование СРП и фибриногена как провоспалительных маркеров атеросклероза было признано [3,10]. В отдельных исследованиях выдвигаются предположения о роли показателей воспаления при фибрилляции предсердий [4, 5, 8, 9].

В настоящем исследовании была получена достоверная связь повышения ФНО-α с пароксизмом мерцания предсердий при АГ. Этот цитокин был в 7,5 раз выше нормы, в 25 раз выше, чем при персистирующей рецидивирующей форме вне пароксизма и перманентной форме ФП и в 20 раз выше, чем в группе контроля. Данные результаты предполагают, что увеличение уровня ФНО-α, вероятно, ассоциируется с пароксизмом ФП, что подтверждается

данными других исследований [5,8,9]. Однако не получено достоверных различий уровня ФНО- α при перманентной форме, персистирующей рецидивирующей форме ФП вне пароксизма и в группе контроля. Известно, что при ФП имеет место электрическое ремоделирование левого предсердия, что поддерживает постоянство аритмии [2]. Возможно, уровень увеличения показателей воспаления играет большую роль в трансформации нормального синусового ритма в мерцание предсердий. Не исключено, что гиперэкспрессия ФНО- α является проявлением рецидива аритмии. Вопрос, является ли воспаление причиной или следствием фибрилляции предсердий, остается открытым.

Нами выявлено большее нарастание концентрации ФНО- α во время пароксизма ФП у больных при более длительном анамнезе аритмии и АГ, а также зависимость от тяжести настоящего пароксизма ФП. Вероятно, длительное накопление структурно-функциональных, метаболических изменений в миокарде способствует гиперэкспрессии цитокина. Выявленные нами взаимосвязи между показателями воспаления и структурно-функциональным состоянием миокарда при персистирующей рецидивирующей форме ФП подкрепляют теорию воспалительного ремоделирования миокарда. В литературе также описана связь воспаления и гипертрофии левого желудочка у пациентов с ФП [12,6].

В нашем исследовании уровни СРП и фибриногена существенно не изменялись при пароксизме мерцания предсердий. СРП широко известен как показатель системного воспаления. Суммируя опубликованные к настоящему времени данные о величине и значении базового уровня СРП, можно констатировать следующее.

- Определение СРП явилось необходимой методической основой для быстро развивающихся научных и клинических исследований роли воспаления при атеросклерозе;
- Базовый уровень СРП имеет прогностическое значение: позволяет оценить степень риска развития осложнений у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (в первую очередь, ИБС) [3,11].

Фибриноген также признан белком острой фазы и одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Поэтому полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что пациенты с ИБС, а также воспалительными заболеваниями исключались из исследования.

Анализ большого количества данных проспективных клинических исследований также показал [10], что имеется положительная корреляция между уровнем СРП и рядом классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящее

исследование также указывает на связь СРП и фибриногена с ИМТ, гендерной принадлежностью и уровнем ХС ЛПВП.

Известно, что одним из индукторов синтеза СРП является ФНО- α [3]. Возможно, поэтому выявлена зависимость между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ХС ЛПВП, курение) и уровнем ФНО- α .

Настоящее исследование не показывает достоверных различий ФНО- α при перманентной и персистирующей рецидивирующей формами ФП. Однако, при трансформации персистирующей рецидивирующей формы ФП в перманентную имеет место достоверное снижение СРП. Т.е., наиболее высокий его уровень — в контрольной группе, самый низкий — при перманентной форме ФП. Возможно, структурно-функциональная трансформация миокарда, нарушение нормального систоло-диастолического соотношения при мерцательной аритмии препятствуют адекватному синтезу и/или выбросу ФНО- α в системный кровоток и, как следствие, снижается синтез СРП.

Включенные в исследование пациенты непрерывно находились под влиянием антигипертензивной и антиаритмической терапии. Поэтому, вероятно, ни в одной из групп не найдено зависимости между показателями воспаления и степенью повышения АД, длительностью гипертонической болезни.

Заключение

Мы предполагаем, что повышенная экспрессия цитокинов при пароксизме мерцания предсердий может быть связана непосредственно с патогенезом данного типа нарушения ритма сердца. На последующих этапах развития ФП, формирования постоянного мерцания предсердий, включаются несколько механизмов. Поэтому, возможно, роль воспаления снижается.

Тем не менее, остается неизвестным, является ли воспаление причиной или следствием эпизодов ФП. Данное исследование было ограничено малой группой пациентов, отсутствием параметров воспаления до эпизода ФП. Поскольку воспаление может быть причиной других фактов, и другие причины ФП остаются неизвестными, необходимы дополнительные исследования.

В настоящее время имеющаяся в распоряжении фармакологическая терапия для ФП имеет ограниченную эффективность, побочные эффекты, а также подчас более выраженное и опасное, чем исходная аритмия, проаритмическое действие (эффект Эрмс-Дорфа) [2]. Воспалительные механизмы могут формировать основу для новых, легче переносимых и более безопасных подходов к лечению ФП.

Выводы

1. Пароксизм фибрилляции предсердий ассоциируется со значительным ростом концентрации ФНО- α , которая прямо коррелирует с тяжестью пароксизма. Изменение содержания СРП и фибриногена во время пароксизма мерцания предсердий не выявлено.

Литература

1. Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии // Кардиология. 2001;7:14-18.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Руководство для врачей С-П, «Фолиант», 2004, 672с.
3. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. 2002;7:53-62.
4. Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults // JAMA. 2001;285(7):2370-2375.
5. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation // Acta Cardiol. 2001;56(6):375-380.
6. Engelman M.L., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation // Eur Heart J. 2005;23:179-190.
7. Ernst E. Fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor // J. Ing. Mod.-1990.-Vol.227.-P.365-372.
8. Mina K. Chung, David O. Martin, Dennis Sprecher et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation // Circulation. 2001;104(7):2886.
9. Naoyuki Sata, Naokazu Hamada et al. C-Reactive Protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // Jpn. Heart J. 2004;45(3):441-445.
10. Pearson T.A., Mensah G.A., Wayne A.R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association // Circulation. 2003;107:499-511.
11. Ridker P.M., Buring J.E., Shin J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // Circulation. 1998;98(6):731-733.
12. Watanabe T., Takeishi Y., Hirano O. et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Heart Vessels. 2005;20(2):45-49.

Abstract

According to modern views, immuno-inflammatory activation plays an important role in atrial fibrillation (AF) pathogenesis.

In 97 patients with arterial hypertension (AH), paroxysm and non-paroxysm levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and fibrinogen were measured in 97 patients with permanent, persisting recurrent atrial fibrillation (AF).

During AF paroxysm, TNF- α levels were significantly increased ($p=0,0001$), in contrast with relatively stable CRP and fibrinogen levels ($p>0,05$). CRP inversely correlated with AF severity ($p=0,0001$). TNF- α levels were inversely associated with high-density lipoprotein cholesterol concentration in AF-free hypertensives, AH and permanent AF individuals, and persistent recurrent AF patients during the paroxysm.

AF paroxysms were linked to increased TNF- α concentration. The correlation between main cardiovascular risk factors and inflammatory markers was observed.

Keywords: Atrial fibrillation, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, fibrinogen, risk factors.

Поступила 17/12-2006

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПОВЫШЕННОЕ КОЛИЧЕСТВО ПОВАРЕННОЙ СОЛИ

Волков В.С., С.А. Нилова

Тверская государственная медицинская академия

Резюме

С целью изучения роли повышения потребления поваренной соли (ПС) в поддержание артериального давления (АД) у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) и места, занимаемого этим фактором в дальнейшем прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) было обследовано 150 больных ПИКС с АГ. Установлено, что больные имеющие высокий порог вкусовой чувствительности к ПС, потребляют больше ПС с пищей и представляют особую группу пациентов. У них больше невротических жалоб, чаще встречаются стенокардия напряжения, раньше развивается АГ и инфаркт миокарда. Эти пациенты значительно чаще курят, имеют более высокие показатели липидного обмена, чаще имеют отягощенную наследственность. У них более высокие АД в течение суток, нарушен циркадный ритм АД, а при эхокардиографическом исследовании наблюдается увеличение конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ), массы миокарда ЛЖ, снижение выброса, и у абсолютного числа больных выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ. Повышенное потребление ПС является независимым и важным фактором риска развития ИБС, которой продолжает действовать и у больных ПИКС с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, поваренная соль, порог чувствительности к соли.

Главным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) является артериальная гипертония (АГ) [6-7,9], в развитии которой важную роль играет повышенное потребление поваренной соли (ионов Na) [1-3,7-8,10-11]. Однако, не совсем ясно, какую роль повышенное потребление поваренной соли (ПС) играет в поддержании артериального давления (АД) у больных, перенесших ИМ, и какое место занимает этот фактор в дальнейшем прогрессировании ИБС. Проблема ИМ имеет важное социальное значение в связи с неуклонным ростом заболеваемости, большим числом осложнений и отсутствием эффективных методов их профилактики [6-7].

Цель исследования — изучить клинико-функциональные особенности АГ у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), потребляющих повышенное количество ПС.

Материал и методы

Обследованы 150 больных ПИКС с эссенциальной АГ (мужчин — 82, женщин — 68) без признаков застойной сердечной недостаточности. Средний возраст больных составил 57 ± 4 года. Все больные находились в стационаре и получали плановую терапию. Помимо общеклинического обследования, у них изучалась вкусовая чувствительность к ПС по модифицированной методике. [5]. Для тестирования применяли набор из 12 разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях от 0,0025 до 5,12% (в каждой последующей пробирке концентра-

ция увеличивалась в 2 раза). Раствор (1 капля) последовательно наносился на переднюю треть языка. За порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус ПС.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц — 22 мужчины и 28 женщин.

В день поступления в стационар у 132 больных определяли суточную экскрецию ионов натрия с мочой методом пламенно-эмиссионной фотометрии. В дальнейшем путем расчетов оценивали в граммах количество ПС в сутки, которое получил больной с пищей накануне. В качестве контроля были взяты результаты суточной экскреции ионов натрия с мочой у 36 здоровых лиц.

Каждый больной отвечал на следующий вопрос: досаливает ли он готовую пищу после пробы, не досаливает, досаливает всегда.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью аппарата „Кардиотехника — 4000 АД“, интервал между измерениями в дневное время — 30 мин, в ночное — 60 мин. По данным СМАД рассчитывали средний уровень АД. Для оценки циркадного ритма АД вычисляли суточный индекс (СИАД), показывающий, на сколько процентов средний уровень ночного АД ниже дневного [4].

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца (аппарат „HP Sonos 2000“) проводилось в М-режиме, В-режиме и доплер-эхокардиографии. Определяли конечный систолический (КСО) и конеч-

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ у больных ПИКС с АГ в зависимости от ПВЧПС ($M \pm m$)

Эхокардиографический показатель	Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли	
	низкий (n = 42)	высокий (n = 76)
КСР, см	3,7±0,13	3,6±0,12 p>0,05
КДР, см	5,2±0,1	5,3±0,1 p>0,05
КСО, мл	58±3,5	54±2,6 p>0,05
КДО, мл	95±5,0	125±6,0 p<0,05
ФВ, %	55±1,0	51±1,0 p<0,05
ТМЖП, см	1,1±0,1	1,2±0,1 p>0,05
ТЗСЛЖ, см	1,2±0,1	1,3±0,1 p>0,05
ММЛЖ, г	200±6,2	283±17,8 p<0,05
Пик Е/Пик А менее 1, %	75	98 p<0,05

ный диастолический объемы (КДО) левого желудочка (ЛЖ) и, соответственно, размеры ЛЖ (КСР, КДР), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли как процентное отношение ударного объема (УО) к КДО. Признаком систолической дисфункции ЛЖ считали $ФВ < 55\%$.

Диастолическую функцию ЛЖ сердца изучали по характеру трансмитрального кровотока. Определяли максимальную скорость раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения, их отношение (Е/А). По снижению отношения Е/А до 1 и менее рассматривалось как наличие диастолической дисфункции ЛЖ.

Все обследованные в зависимости от ПВЧПС были разделены на три группы: 1-я группа — с низким ПВЧПС (чувствуют менее 0,16% раствора NaCl; 23 мужчин, 19 женщин); 2-я группа — со средним (0,16%; 17 мужчин, 15 женщин) и 3-я группа — с высоким ПВЧПС (более 0,16%; 42 мужчин, 34 женщины).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты исследования

В результате проведенных исследований было установлено, что у лиц контрольной группы средний ПВЧПС составил $0,15 \pm 0,08\%$ раствора хлорида натрия. У больных ПИКС с АГ соответственно $0,35 \pm 0,03\%$ раствора NaCl ($p < 0,01$).

У здоровых лиц наиболее часто встречался средний и низкий ПВЧПС — соответственно в 21 (42%) и 20 (40%) случаях, реже — высокий, в 9 случаях (18%). Напротив, у половины больных ПИКС с АГ выявлялся высокий ПВЧПС (51%), а у другой половины — средний и низкий ПВЧПС (49%, $p > 0,05$).

В настоящей работе проведено сравнение результатов клинического обследования больных ПИКС с АГ с низким — 1-я группа (средний возраст — $59 \pm 2,1$ года) и высоким ПВЧПС — 2-я группа ($55 \pm 1,9$ лет).

Данные опроса показали, что готовую пищу досаливали после пробы 42% пациентов 1-й группы и 78%

2-й группы ($p < 0,05$), досаливали готовую пищу всегда 17% лиц с высоким ПВЧПС, тогда как среди больных с низким порогом таковых не было.

Таким образом, у половины больных ПИКС с АГ имеет место высокий ПВЧПС. Можно предположить, что снижение вкусовой чувствительности к ПС у таких больных увеличивает непроизвольное потребление ПС с пищей, что подтверждается данными опроса.

В проведенных ранее исследованиях [2,11] установлено, что суточная экскреция ионов натрия с мочой соответствует его потреблению с пищей у здоровых и больных АГ. Согласно полученным данным, у здоровых лиц суточная экскреция ионов натрия с мочой составила, в среднем, 102 ммоль/сут и была достоверно ниже, чем у больных ПИКС с АГ. При этом, суточная экскреция ионов натрия с мочой у больных ПИКС с АГ с низким ПВЧПС составила $152 \pm 8,0$ ммоль/сут, тогда как с высоким — $274 \pm 8,7$ ммоль/сут ($p < 0,01$). При пересчете на ПС оказалось, что здоровые лица потребляли в среднем 5,8 г ПС в сутки, а больные ПИКС с АГ потребляли, в среднем, 9 и 16 г.

Таким образом, низкий ПВЧПС действительно свидетельствует об относительно небольшом потреблении ПС и, напротив, высокий порог — о значительном ее потреблении.

При сопоставлении клинико-анамнестических данных больных 1-й и 2-й групп оказалось, что на головные боли жаловались 18% больных с низким ПВЧПС и 52% — с высоким ($p < 0,05$). У больных с низким ПВЧПС боли в области сердца и за грудиной отмечались в 27%, а с высоким — в 84% случаев ($p < 0,01$). При этом стенокардия напряжения I — IV ФК у больных 1-й группы имела место в 19% случаев, 2-й группы — в 68% случаев. У больных 1-й группы реже выявлялись нарушения сна в виде трудности засыпания, раннего пробуждения (соответственно, в 14% и 32% случаев; $p < 0,05$).

Изучение наследственности у больных ПИКС с АГ показало, что у лиц с низким ПВЧПС реже, чем с высоким ПВЧПС, имела место отягощенность по повышенному АД у близких родственников и по смер-

тельным исходом от заболеваний сердечно-сосудистой системы (соответственно, в 28% и 62%; $p < 0,05$). При анализе возраста, в котором у больных впервые была зарегистрирована АГ, было установлено, что лица 2-й группы в этом отношении были в среднем на 7 лет моложе, чем 1-й группы (соответственно, $36,4 \pm 1,9$ и $43,2 \pm 2,0$ года, $p < 0,01$). У больных 1-й группы ИМ развился в возрасте $57 \pm 0,8$ лет, у 2-й группы — в возрасте $53 \pm 1,2$ года ($p < 0,05$). Анализ частоты курения показал, что курящих среди лиц с низким ПВЧПС было 22%, а с высоким ПВЧПС — 74% ($p < 0,01$). Уровень холестерина в крови у пациентов 1-й группы составил $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л, 2-й группы — $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При первом измерении АД в стационаре оказалось, что у больных ПИКС с низким ПВЧПС систолическое АД составило $146 \pm 5,0$ мм рт. ст., диастолическое — $86 \pm 4,0$ мм рт. ст., тогда как у больных с высоким ПВЧПС — $168 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и $95 \pm 5,0$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). По данным СМАД, систолическое АД днем у пациентов первой группы было $136 \pm 6,0$ мм рт. ст., второй — $156 \pm 5,0$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а ночью — $121 \pm 6,3$ и $145 \pm 5,3$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,01$). Соответствующие показатели для диастолического АД были: $82 \pm 6,5$ и $91 \pm 6,5$ мм рт. ст. днем ($p > 0,05$) и $67 \pm 6,0$ и $87 \pm 5,7$ мм рт. ст. ночью ($p < 0,01$). Среди пациентов с низким ПВЧПС дипперы составили 69% (29 больных), недипперы — 24% (10) и овердипперы — 7% (3). У больных же с высоким ПВЧПС дипперы были выявлены в 30% (23) ($p < 0,05$), недипперы — в 61% (46) ($p < 0,05$), овердипперы — 0 и найт-пиккеры — в 9% (7) случаев.

В табл. 1 приведены показатели ЭхоКГ больных ПИКС с АГ с низким и высоким ПВЧПС, откуда видно, что КДР, КСР и КСО у больных 1-й и 2-й групп существенно не различались, тогда как КДО у больных с высоким ПВЧПС был достоверно больше, чем с низким ($p < 0,05$). ФВ у больных с высоким ПВЧПС была достоверно меньше, нежели у больных с низким ПВЧПС ($p < 0,05$).

Практически у всех больных с высоким ПВЧПС имела диастолическая дисфункция ЛЖ, которая, с одной стороны, является следствием гипертрофии ЛЖ, а с другой — гиперволемии. Параметры, отражающие наличие гипертрофии ЛЖ (ММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП), были также существенно больше у больных с высоким ПВЧПС.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что определение ПВЧПС является достаточно простым и надежным тестом, с помощью которого можно ориентировочно судить о количестве ПС, потребляемой с пищей больными ПИКС с АГ. Действительно, у больных ПИКС с АГ с высоким ПВЧПС суточная экскре-

ция ионов натрия с мочой выше, чем с низким порогом. Так как определение ПВЧПС по методике R. Henkin занимает относительно мало времени (7-10 мин), то этот тест, наряду с опросом, может быть использован для суждения о потреблении пациентом ПС.

Полученные данные позволяют констатировать, что больные ПИКС с АГ, потребляющие повышенное количество ПС, представляют особую группу: у них больше невротических жалоб, чаще встречается стенокардия напряжения, АГ и ИМ развиваются у них, соответственно, на 7 лет и 4 года раньше, они значительно чаще курят и у них более высокие показатели липидного обмена. Обращает на себя внимание тот факт, что больные этой группы чаще имеютотягощенную наследственность. Это может быть связано как с традициями семьи употреблять более соленую пищу, так и с наследственно обусловленной низкой вкусовой чувствительностью рецепторов языка к ПС.

Известно, что у здоровых людей систолический индекс АД должен быть не $< 10\%$ и не $> 20\%$ [4]. В ходе исследования было установлено, у больных 2-й группы недостаточно снижается АД ночью, среди них чаще встречаются недипперы и только в этой группе обнаружены найт-пиккеры. Это явление можно объяснить тем, что, в силу значительного потребления ПС и задержки жидкости, у них днем (в вертикальном положении) кровь в относительно больших количествах в силу своей тяжести депонируется в венах нижних конечностей, а ночью (в горизонтальном положении) приливает в сосуды верхней половины тела, что, с одной стороны, вызывает повышение АД ночью, а с другой, приводит к перегрузке миокарда объемом. Не исключено, что выявление повышения АД ночью является тестом на гиперволемию.

По данным ЭхоКГ, у больных ПИКС с АГ, потребляющих повышенное количество ПС, наблюдается увеличение КДО, выше ММЛЖ, имеется тенденция к снижению ФВ и практически у всех больных выявляется диастолическая дисфункция.

Можно полагать что указанные различия в клинико-функциональных показателях у больных с низким и высоким ПВЧПС обусловлены тем, что АГ у последних поддерживается повышенным потреблением ПС и в значительной мере является следствием гиперволемии. В свою очередь, гиперволемия неблагоприятно влияет на состояние миокарда и приводит к его дополнительной дилатации и снижению функции. Во многих работах показано, что важной характеристикой ЛЖ является его диастолическая функция. По мнению ряда авторов [12], нарушения диастолической функции ЛЖ вторичны и являются следствием гипертрофии ЛЖ. В нашей работе практически у всех больных с высоким ПВЧПС выявлялась ди-

астолическая дисфункция ЛЖ. Уменьшение соотношения Е/А (<1,0) свидетельствует о том, что нарушена способность миокарда ЛЖ к активному расслаблению. Причиной более частого выявления диастолической дисфункции у больных 2-й группы, на наш взгляд, может быть не только гипертрофия миокарда ЛЖ, но также больший объем циркулирующей крови, о чем косвенно свидетельствует увеличенный КДО. У этих больных миокард постоянно находится под влиянием увеличенного объема крови, вследствие чего его дальнейшее расслабление, надо полагать, является весьма проблематичным. В целом, все это может быть расценено как неблагоприятные условия работы миокарда у больных ПИКС с АГ, потребляющих повышенное количество ПС.

Не исключено, что повышенное потребление ПС явилось одним из важных факторов возникновения ИМ через повышение АД, увеличение частоты курения, более высокие показатели липидного обмена. Следовательно, можно полагать, что избыточное потребление ПС является важным и независимым фактором риска развития ИБС, который продолжает действовать у больных и после развития ИМ. Связь АГ у больных ПИКС, потребляющих повышенное

количество ПС, с частотой невротических жалоб, курением требует специального изучения.

Выводы

1. Среди больных, страдающих постинфарктным кардиосклерозом и АГ, выявлена группа пациентов, которые характеризуются повышенным потреблением ПС: у них больше невротических жалоб, чаще встречается стенокардия напряжения, раньше развиваются АГ и ИМ. Эти пациенты значительно чаще имеют отягощенную наследственность, чаще курят и у них более высокие показатели липидного обмена.

2. У больных постинфарктным кардиосклерозом с АГ, потребляющих повышенное количество ПС, повышенное АД, нарушен циркадный ритм АД, а ночью не происходит достаточного снижения САД и ДАД; при ЭхоКГ исследовании наблюдается увеличение КДО, ММЛЖ, снижение ФВ и у абсолютного числа больных выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ.

3. Повышенное потребление ПС является независимым и важным фактором риска развития ИБС, который продолжает действовать и у больных постинфарктным кардиосклерозом с АГ.

Литература

1. Бритов А.Н. Современная классификация артериальной гипертонии и ее применение при вторичной профилактике// Кардиология. — 1996. - №8. — С.86-93.
2. Волков В.С., Поселюгина О.Б. Суточная экскреция ионов натрия с мочой и клинико-функциональные особенности заболевания у больных артериальной гипертонией// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. - №6. — С.25-29.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. — М, 1997. — С.229-246.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. — М, 1999. — С.78-80.
5. Константинов Е.Н., Некрасова А.А., Гундаров И.А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании// Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. — 1983. - №1. — С.30-35.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России// Сердце. - 2003. - №2(8). — С.58-62.
7. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца. — М.: Издательский Дом Синергия, 2002. — 305с.
8. Поздняков Ю.М., Волков В.С., Бувальцев В.И. Лечение и профилактика артериальной гипертонии. — М.: Издательский Дом Синергия, 2003. - С.45-52.
9. Hebert P.R., Moser M., Mayer J. et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease// Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 578-581.
10. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet// N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 3-10.
11. Simpson F.O. Blood pressure and sodium intake. In: Handbook of hypertension. Amsterdam; New York; Oxford. — 1985. — Vol. 6. — P. 175-191.
12. Waeber B., Weber R., Brunner H.R. Physiopathology of left ventricular hypertrophy// Arch. Mal. Coeur Vaiss. — 1995. — Vol. 88. — P. 9-14.

Поступила 08/12-2006

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА АСИНХРОННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ Q-ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Лагунина Л.Е., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г.

Саратовский государственный медицинский университет

Резюме

Обследован 101 пациент с острым Q-инфарктом миокарда. Помимо стандартного обследования, была оценена дисперсия реполяризации миокарда в первые и седьмые сутки инфаркта, изучены характеристики инфекции Chlamydia Pneumonia, Cytomegalovirus. Установлено, что повышение уровня фибриногена и показатели активной цитомегаловирусной инфекции являются независимыми факторами риска увеличения неоднородности реполяризации миокарда желудочков.

Ключевые слова: острый Q-инфаркт миокарда, инфекции, уровни фибриногена, реполяризация желудочков.

Дисперсия реполяризации желудочков является важным электрофизиологическим фактором, лежащим в основе возникновения желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков [6,7], а также относительно новым предиктором возможного развития ранних ишемических аритмий и внезапной смерти при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [12], что нашло подтверждение в многочисленных публикациях [2,8].

Среди факторов, влияющих на дисперсию QT при остром инфаркте миокарда, наиболее часто упоминают объем поражения миокарда, тревогу, депрессию [7].

В последние годы воспаление и инфекция, как факторы риска прогрессирования коронарного атеросклероза, являются предметом активного изучения [7,8]. Неспецифические лабораторные признаки активного воспаления считаются весомыми факторами риска неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца, в том числе внезапной коронарной смерти, которая в большинстве случаев обусловлена фибрилляцией желудочков [4]. Подобным неблагоприятным прогностическим значением у коронарных больных обладают и повышенные титры антител к некоторым микроорганизмам, наиболее важными из которых являются Chlamydia Pneumonia (CP), Cytomegalovirus (CMV) [7].

Нельзя исключить, что у этих же пациентов Chlamydia Pneumonia, Cytomegalovirus и наличие общей воспалительной реакции могут обуславливать электрическую нестабильность миокарда желудочков и быть факторами риска фибрилляции желудочков.

Целью данной работы было выявление взаимосвязей асинхронизма реполяризации миокарда с показателями воспаления и инфекции, наличием тревожно-депрессивного синдрома у больных острым Q-инфарктом миокарда.

Материал и методы

В исследование включались больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии клинической больницы №3 г. Саратова за 2002-2004 гг. Критерии включения в исследование: поступление в первые 24 часа развития клиники острого Q-инфаркта миокарда. Диагноз инфаркта подтверждался в соответствии со стандартными рекомендациями [15].

Критериями исключения служили выраженные нарушения ритма или проводимости (мерцательная аритмия, пароксизмальные формы тахикардий, наличие искусственного водителя ритма и др.), наличие у пациентов серьезных сопутствующих заболеваний, заболеваний бронхо-легочной системы, деменции, значительное снижение памяти и интеллекта (по причине возможных затруднений в отслеживании параметров отдаленного прогноза), злокачественные новообразования, явные признаки обострения хронического заболевания или развитие острого, связанного с воспалением, некомпенсированная сердечная и дыхательная недостаточность на момент осмотра, тяжелая рецидивирующая стенокардия.

Включение больных в исследование осуществлялось в порядке их поступления в стационар. Всего проанализированы данные о 101 пациенте, среди которых мужчин было 68 (средний возраст — 55,5 лет); женщин — 33 (средний возраст — 65,7 лет). Лица старше 65 лет составили 30,8% обследованных (31 человек) обоего пола.

Инфаркты миокарда в прошлом перенесли 22 человека (22,2%), инсульты — 4 (3,7%), артериальной гипертензией страдал 81 больной (80,2%), сахарный диабет был у 8 (7,4%) пациентов. Отмечалась следующая локализация настоящего инфаркта миокарда: передний — у 41 (40,7%) больного, задний — у 44 (43,2%), боковой — у 5 (4,9%), другая локализация — у 11 (11,1%) обследованных. Признаки острой лево-

желудочковой недостаточности при поступлении были выявлены у 15 человек (14,8%), симптомы хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса перед поступлением отмечались у 29 пациентов (28,4%). Активно курящими были 54 человека (53%).

В 1-2-е и на 7-е сутки от момента поступления регистрировалась электрокардиограмма с анализом дисперсии интервала QT; кроме того, на 7-й день проводилось определение маркеров воспаления — специфических иммуноглобулинов. На 13-15-й день госпитализации проводилась доплерэхокардиография сердца.

Электрокардиограмма регистрировалась на скорости 50 мм в час. Измерение интервала Q-T проводилось в 12 отведениях ЭКГ вручную по общепринятой методике с точностью до 1 мс. Отведения, в которых невозможно было точно определить окончание данного зубца, не анализировались. ЭКГ, на которых были доступны для анализа менее 10 отведений, из исследования исключались. В качестве показателя дисперсии (QTd) использовалась разность величин максимального и минимального для отдельной ЭКГ интервала QT [14]. Величина QTd считалась индикатором асинхронности реполяризации левого желудочка и его электрической неоднородности [2,5,8].

В качестве показателей системной воспалительной реакции учитывались скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень фибриногена. У всех обследованных были исследованы характеристики инфекции *Chlamydia Pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, для чего использовался метод иммуноферментного анализа с определением уровня антител к данному микроорганизму: специфических иммуноглобулинов (Ig) класса G и Ig класса M (реактивы фирмы SAVYON, MEDAC, Германия). Предполагалось, что высокий титр IgG является индикатором хронического инфицирования, по титру IgM оценивали активность инфекции [11,13].

Для установления взаимосвязи QTd с показателями воспаления, характеристиками инфекции и наличием и выраженностью симптомов тревоги и депрессии использовался многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ. Для выявления независимого влияния изучаемых факторов в «модель» также включали возраст, уровень холестерина, пол, диаметр левого желудочка.

Результаты и обсуждение

В группе обследованных нами пациентов средний уровень QTd не отличался от значений, полученных у больных с подобной формой ИБС другими исследователями [8,14]. Дисперсия процессов реполяризации миокарда в день поступления составляла 80,7 (40-140) ms, на 7-е сутки — 75 (40-120) ms. Таким об-

разом, отмечалось существенное увеличение дисперсии интервала QT, что свидетельствовало о значительной негомогенности процессов реполяризации в миокарде при ИМ и, особенно, в острейший период болезни. Это было вполне ожидаемо, так как роль коронарной недостаточности в развитии асинхронизма реполяризации установлена [12].

По данным регрессионного анализа на продолжительность реполяризации миокарда в первые сутки Q-инфаркта миокарда оказывали достоверное «независимое влияние» наличие тяжелой сердечной недостаточности (III класс по Киллип), величина СОЭ, уровень фибриногена и инфицирование CMV (IgG, IgM), табл. Проведение однофакторного анализа дало практически те же результаты. На седьмые сутки инфаркта подобных взаимосвязей не выявлено.

Асинхронизм реполяризации миокарда в первые и седьмые сутки ИМ не был связан с показателями доплерэхокардиографии (фракция выброса — ФВЛЖ, конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка), что согласуется с ранее опубликованными работами [4]. И, хотя Gabrielli и соавт. выявили корреляцию между ФВЛЖ, и значением QTd через год после инфаркта ($r=0,41$, $p<0,05$), можно полагать, что дисперсия интервала QT в первые и седьмые сутки ОИМ не тесно связана с нарушением систолической функции левого желудочка в ранние сроки инфаркта миокарда.

Что касается клинических проявлений, то при наличии симптомов острой сердечной недостаточности (ОСН) тяжелой степени (отек легких, кардиогенный шок) у обследованных больных отмечалось существенное увеличение QTd, которая составила в среднем 100 мс против 79,5 мс у больных без выраженных клинических проявлений ОСН ($p=0,06$). В литературе описано значительное увеличение QTd у больных с застойной сердечной недостаточностью на фоне стабильного течения ишемической болезни сердца (ИБС) [14]. Полученные данные свидетельствуют об увеличении степени электрической неоднородности миокарда при серьезном органическом поражении сердца.

По данным многофакторного регрессионного анализа у пациентов с более высокими значениями уровня фибриногена дисперсия интервала QT в первые сутки ОИМ была достоверно большей ($p=0,01$).

В проспективных исследованиях было показано, что уровень фибриногена у больных с острым коронарным синдромом позволяет определять риск осложнений, в том числе тромботических. В то же время при ОИМ повышение уровня фибриногена в крови служит индикатором воспалительного ответа [9]. Однако, ассоциация повышенного уровня фибриногена с увеличенной QTd у больных ИБС и, в частности, с ОИМ, до настоящего времени не изучалась.

Таблица

**Факторы, ассоциированные с увеличением дисперсии QT в первые сутки ОИМ.
Результаты многомерной линейной регрессии**

Изучаемые показатели	Угловой коэффициент регрессии	t (52)	p
Возраст, лет	0,005	1,618	0,111
Рост, см	-0,003	-0,729	0,468
Сахарный диабет	0,094	0,891	0,376
Артериальная гипертония	0,148	1,693	0,096
NYA	0,096	0,883	0,38
ОСН по KILLIP	0,249	2,186	0,04
Фибриноген, мг%	0,0005	2,507	0,015
СОЭ, мм/ч	-0,01	-2,916	0,005
АТ к Chlamydia pneumoniae IgG	0,001	0,031	0,974
АТ к Chlamydia pneumoniae IgM	0,075	1,17	0,246
АТ к CMV IgG	-0,018	-2,728	0,008
АТ к CMV IgM	0,134	2,5	0,015

Известно, что чем больше объем инфаркта миокарда, тем более выражены различия в продолжительности реполяризации в различных отделах сердца. В то же время при обширном ОИМ наблюдается общая и местная воспалительная реакция, неспецифическим маркером которой является фибриноген [1].

Таким образом, можно полагать, что выраженность воспалительного ответа коррелирует с дисперсией реполяризации желудочков вследствие схожей зависимости этих параметров от тяжести инфаркта. Однако нельзя исключить и тот факт, что продолжительность интервала QT у больных ОИМ в определенной мере обусловлена непосредственно провоспалительными сдвигами в организме, так как повреждение миокарда при системной воспалительной реакции убедительно доказано [7].

Определенную роль в увеличении дисперсии процессов реполяризации миокарда у больных с более активными воспалительными сдвигами может играть наличие инфекционного воспалительного процесса в коронарном русле, усугубляющего электрофизиологические нарушения в миокарде. На значимость инфекции в дестабилизации и прогрессировании коронарного атеросклероза указывается во многих исследованиях. В связи с этим, нами был проведен анализ взаимосвязи уровня специфических иммуноглобулинов к CP и CMV с QTd.

Предполагается, что основное значение CMV имеет в инициации/прогрессировании атеросклеротического процесса. При клинической манифестации атеросклероза определяется высокий уровень специфических антител к CMV [3,10]. Среди наших пациентов с ОИМ признаки инфицированности CMV отмечены в 100% случаев. Лабораторные признаки явной активности CMV выявлены всего у 7 больных.

При использовании количественных показателей (оптической плотности) выявлено, что на величину

QTd в первые сутки ОИМ «влияет» титр IgM и IgG к CMV (табл.). Обращает внимание факт обратной взаимосвязи величины QTd с характеристиками хронической CMV-инфекции, то есть при повышенном титре антител класса IgG негетогенность процессов реполяризации миокарда менее выражена. Не исключено, что нарушенная иммунореактивность, характерная для выраженной кардиальной патологии [3], обуславливает пониженный ответ антител на CMV-инфекцию у наиболее тяжелых больных ОИМ. В данном случае и относительно низкий уровень IgG к CMV, и повышенная QTd могут быть отражением тяжести состояния пациентов, в том числе и тяжести сердечной недостаточности. В пользу этого предположения может свидетельствовать выявленная нами взаимосвязь уровней IgG к CMV и степени хронической сердечной недостаточности (ХСН) у наших пациентов: при ХСН III-IV функционального класса ответ антител на CMV-инфекцию был слабее ($2,0 \pm 0,86$), чем у пациентов с ХСН I-II классов ($4,2 \pm 0,53$).

Относительное, «субнормальное» повышение уровня IgM к CMV, который является маркером активности этого микроорганизма, было достоверно и «прямо» связано с QTd. Следовательно, асинхронность реполяризации ассоциируется не столько с наличием инфекции, сколько с ее даже минимальной активностью CMV. Последнее, по сути, совпадает с результатами анализа ассоциаций уровня фибриногена и QTd.

Однако существенной взаимосвязи показателей инфекции CMV с содержанием фибриногена не отмечалось.

Таким образом, уровень фибриногена и инфекции CMV, скорее всего, являются относительно независимыми факторами риска электрической неоднородности миокарда желудочков у больных с ОИМ. Возможно, эти факторы в некоторой мере обуславливают и увеличение риска внезапной смерти, характерное для пациентов с инфарктом миокарда [5].

Показатели хламидийной инфекции не имели достоверной взаимосвязи с QTd на первые и седьмые сутки ОИМ, как по данным качественного, так и по данным количественного анализа. Эти результаты находятся в определенном диссонансе с полученными данными об обратной зависимости КДР от уровня антител к СР класса IgG: у серопозитивных пациентов КДР был достоверно меньшим ($p=0,04$). То есть, при наличии взаимосвязи инфекции СР с размерами левого желудочка, с неоднородностью реполяризации миокарда взаимосвязи не обнаружено. Это может показаться не совсем логичным, однако, по данным литературы, между размерами левого желудочка и QTd сильная корреляция отсутствует, что имело место и в нашем исследовании.

По поводу выявления отрицательной статистической зависимости нельзя не отметить, что, по сути, это может объясняться таким же образом, как и обратная взаимосвязь IgG к CMV и Otd.

Основными результатами данного этапа исследо-

вания можно считать выявление взаимосвязи асинхронности реполяризации левого желудочка (QTd) в первые сутки острого инфаркта миокарда с выраженностью клинических проявлений СН, признаками системного воспаления (фибриногеном), а также с характером ответа антител на инфекцию Cytomegalovirus. При этом ассоциация между активностью хламидийной инфекции и нарушением синхронности реполяризации миокарда левого желудочка не определяется.

Это может дополнить существующие представления о патогенезе нарушений ритма при ОИМ и сделать еще более актуальным своевременное выявление и коррекцию CMV-инфекции у коронарных больных.

Кроме того, это косвенно подтверждает гипотезу о том, что активная цитомегаловирусная инфекция у больных с ОИМ может быть фактором риска фибрилляции желудочков. Достоверное подтверждение этой гипотезы невозможно без проведения большого проспективного исследования.

Литература

1. Мягков И.И., Троцюк В.Р., Ясницкая М.Я. Кинномодулирующая терапия больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.1993; №1:41-43.
2. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT (обзор) // Кардиология.1998; № 5:58-63.
3. Bermejo G.J., Martinez M.P., Rodriguez M.R. et al. Inflammation and infection in stable coronary disease and acute coronary syndrome // Rev. Esp. Cardiol.2001; Apr 54(4):453-9.
4. Bod V, Sanchis J, Navarro A. et al. QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome // Int. J Cardiol.2001; Aug 80:37-45.
5. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. et al. QT Dispersion: An Indication of Arrhythmia Risk in Patients with Long QT Intervals // Br. Heart J.1990;63:342-344.
6. Hii J.T.Y., Wyse G.D., Gillis A.M. et al. Precardial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes // Circulation.1992; Vol. 86:1376-1382.
7. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction // Physiol. Rev.1989; Vol.69:1049-1169.
8. Kautzner J., Malik M. QT Interval Dispersion and its Clinical Utility // Pacing Clin. Electrophysiol.1997;20:2625-2640.
9. Killingsworth L.M. Plasma protein implicated in the inflammatory as new in marker proteins in information // Clin. Immun. Immunopath.1982;25:21-31.
10. Melnick J.L., Ervin A., De Bakey M.E. et al. The link between CMV and atherosclerosis // Infect. Med. 1998;15(7):479-486.
11. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, et al. Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland // Eur. Heart J. 1996;17:682-8.
12. Potratz J., Djonglagic H., Mentzel H., et al. Prognostic significance of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction [abstract] // Eur. Heart J. 1993;14:254.
13. Rupprecht H.J., Blankenberg S., Bickel C. et al. Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease // Circulation. 2001;104:25-31.
14. Spargias K.S., Lindsay S.J., Kawar G.I., et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patient with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure // Eur. Heart J. 1999;20(16):1158-1165.
15. Spertus J.A., Radford M. J., Every N. R., et al. Challenges and Opportunities in Quantifying the Quality of Care for Acute Myocardial Infarction. Summary From the Acute Myocardial Infarction Working Group of the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke // Circulation. 2003;107:1681.

Abstract

The study included 101 patients with acute Q-wave infarction. Standard examination was accompanied by assessment of myocardial repolarization dispersion assessment (Day 1 and Day 7) and Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus infections. Increased fibrinogen level and Cytomegalovirus infection activity were independent risk factors of ventricular repolarization asynchrony.

Key words: Acute Q-wave myocardial infarction, infections, fibrinogen levels, ventricular repolarization.

Поступила 28/08-2006

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В КЛИНИКЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г., Лебедева А.Ю., Федулаев Ю.Н., Ромашенко О.В.

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

Резюме

Проведена оценка динамики параметров variability ритма сердца в первые сутки острого инфаркта миокарда. Установлена взаимосвязь между временными показателями variability ритма сердца (SDNN, rMSSD, pNN50) и различными вариантами клинического течения острого периода инфаркта миокарда после проведенной тромболитической терапии.

Ключевые слова: variability ритма сердца, инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, реперфузия.

В связи с необходимостью оценки характера течения заболевания у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, актуальной задачей остается поиск неинвазивных способов прогнозирования исходов болезни у данной категории больных. К таким методам относится изучение variability ритма сердца (ВРС) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). ВРС представляет собой изменение длительности интервалов R-R (ЧСС) во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма и отражает степень выраженности синусовой аритмии. ВРС обладает независимой прогностической ценностью в определении риска смерти и, как полагают, позволяет оценить вегетативную регуляцию сердечной деятельности у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1].

Органические изменения миокарда, в особенности инфаркт миокарда, вносят значительные изменения в регуляторные процессы автономной нервной системы. Проведенные клинические исследования показали значительную депрессию парасимпатической активности в первые недели после перенесенного инфаркта миокарда, что совпадает с периодом, когда риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма наивысший [2,3,11]. Снижение ВРС у больных инфарктом миокарда выражается в ухудшении показателей временного анализа (происходит уменьшение SDNN, SDANN), характеристик спектрального анализа (происходит снижение общей спектральной мощности, уменьшение высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра с соответствующим изменением их соотношения), отмечается исчезновение различий между дневной и ночной variability интервалов R-R [7].

К настоящему времени не установлено, является ли сниженная ВРС частью механизма, ответственного за повышение постинфарктной смертности, или же это просто маркер неблагоприятного прогноза.

Данные свидетельствуют о том, что сниженная ВРС не является простым отражением повышенного симпатического или сниженного вагусного тонуса, обусловленного снижением сократимости желудочков, но также характеризует пониженную вагусную активность, которая находится в тесной связи с патогенезом желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [11].

Рабочей группой по изучению ВРС Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологов были сделаны основные выводы о клиническом значении анализа ВРС у пациентов с ИБС [11].

1. Сниженная ВРС является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда.

2. Для оценки прогноза ВРС целесообразно определять не ранее, чем через 1 неделю после инфаркта миокарда или перед выпиской больного из стационара.

3. Прогностическая значимость ВРС возрастает при увеличении продолжительности записи ЭКГ, поэтому с целью стратификации больных по группам риска рекомендуется 24-часовая регистрация ЭКГ; анализ 5-минутной записи ЭКГ может быть использован в качестве скрининг-метода для выявления пациентов, нуждающихся в более полном обследовании.

4. Величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов R-R за 24 ч (SDNN) менее 50 мс или «индекс variability» менее 15 свидетельствуют о высоком риске возникновения устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной смерти.

5. Прогностическая значимость ВРС возрастает в сочетании с показателями сократимости левого желудочка, данными мониторинга ЭКГ и сигнал-усредненной ЭКГ.

Таблица 1

Характеристика больных инфарктом миокарда осложненного течения

Осложнения	Частота встречаемости в группе, %
Сердечная недостаточность II-III ФК (Killip)	9 (15,78%)
Сердечная недостаточность IV ФК (Killip)	7 (12,28%)
Аневризма ЛЖ	6 (10,52%)
Ранняя постинфарктная стенокардия	6 (10,52%)
Рецидив инфаркта миокарда	7 (12,28%)
Фибрилляция желудочков	3 (5,26%)
Желудочковая тахикардия	5 (8,77%)
Желудочковая экстрасистолия	21 (36,84%)
Другие нарушения ритма и проводимости	8 (14,03%)

В настоящее время нет единого мнения о том, приводит ли улучшение миокардиальной перфузии к изменению показателей ВРС. По данным ряда исследований коронарная ангиопластика существенно не изменяет показатели ВРС [8, 9].

В то же время E. Lomama et al. показали, что на третьи–четвертые сутки после коронарной ангиопластики достоверно уменьшаются параметры RMSSD и pNN50 и увеличиваются SDNN и SDANN [6]. При регистрации ВРС на первые сутки после коронарной ангиопластики эти изменения были недостоверны, что авторы объясняют отсроченным восстановлением функции миокарда. Согласно другим данным, успешная коронарная ангиопластика в поздней стадии острого инфаркта миокарда достоверно улучшает показатели ВРС (увеличение SDNN с 116 ± 31 до 128 ± 38 мс и высокочастотного компонента спектра — с 246 ± 103 до 417 ± 224 мс) [10]. Авторы показали, что коронарная ангиопластика улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и электрическую стабильность миокарда, оцениваемые соответственно по параметрам ВРС и дисперсии интервала QT.

Успешная тромболитическая терапия приводит к нормализации параметров ВРС. При этом повышение тонуса парасимпатической нервной системы наблюдается параллельно со снижением частоты выявления поздних потенциалов желудочков и сопровождается уменьшением выраженности признаков электрической нестабильности миокарда (Hermosillo A.G. et al., 1995).

До сих пор отсутствует единое мнение по поводу характера изменений ВРС на фоне восстановления коронарного кровотока в ходе тромболиза [5]. Вместе с тем, применение тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда ассоциируется с проблемой реперфузионного синдрома, проявляющегося, в частности, аритмиями. В связи с этим возникает вопрос о возможности использования показателей ВРС, оцененных при 24-часовом анализе и на коротких отрезках ЭКГ, в определении эффективности проводимой тромболитической терапии.

Пониженная ВРС является значимым предиктором смертности и аритмических осложнений у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Прогностическая значимость не зависит от других факторов, используемых для стратификации постинфарктного риска — таких, как пониженная фракция левого желудочка, повышенная эктопическая желудочковая активность и наличие поздних желудочковых потенциалов. В целях прогнозирования общей смертности ценность ВРС сравнима с ценностью показателя фракции выброса левого желудочка, однако превышает ее в отношении прогнозирования нарушений ритма (внезапная сердечная смерть и желудочковая тахикардия). Все эти данные получены при анализе 24-часовой записи ВРС.

ВРС снижается вскоре после острого инфаркта миокарда и начинает восстанавливаться в течение нескольких недель. Восстановление достигает макси-

Таблица 2

Сравнительная характеристика variability ритма сердца у больных в исследуемых группах

Показатели ВРС	Больные острым инфарктом миокарда осложненного течения	Больные острым инфарктом миокарда неосложненного течения	p
С наличием реперфузии			
SDNN, мс	$73,73 \pm 5,29$	$99,08 \pm 8,83$	0,017
rMSSD, мс	$41,2 \pm 3,79$	$50,77 \pm 8,07$	0,273
pNN50, %	$4,9 \pm 0,91$	$9,6 \pm 2,56$	0,079
Без реперфузии			
SDNN, мс	$38,62 \pm 2,72$	$86 \pm 12,04$	0,00001
rMSSD, мс	$23,88 \pm 1,86$	$29 \pm 5,01$	0,307
pNN50, %	$1,83 \pm 0,58$	$8,48 \pm 2,25$	0,009

Таблица 3

Значения ВРС у больных инфарктом миокарда с наличием реперфузии

Показатели	Больные осложненным ОИМ с реперфузией			Больные неосложненным ОИМ с реперфузией
	рецидив ИМ	постинфарктная стенокардия	безболевого ишемия	
SDNN, мс	101,0 ± 2,88	67,75 ± 3,56	56,0 ± 2,0	98,67 ± 9,58
pNN50, %	7,4 ± 2,85	4,65 ± 2,08	2,25 ± 0,85	9,6 ± 2,56

му (но не возвращается к исходному) через 6-12 месяцев после острого инфаркта миокарда [4].

Прогностическая значимость ВРС сама по себе весьма умеренна, однако в сочетании с другими методами она становится более весомой в клинически важном диапазоне чувствительности (25–75%) в отношении сердечной смертности и нарушений ритма. Сообщалось, что положительная прогностическая значимость увеличивается за счет сочетания ВРС со средней ЧСС, фракцией выброса левого желудочка, частотой эктопической желудочковой активности, параметрами ЭКГ высокого разрешения (например, наличие или отсутствие поздних потенциалов желудочков) и данными клинического обследования [11]. Неизвестно однако, какие из дополнительных стратификационных факторов наиболее значимы на практике и наиболее приемлемы для комбинации с ВРС для многофакторной стратификации риска.

Цель настоящего исследования состояла в изучении взаимосвязи между показателями вариабельности сердечного ритма и клиническим течением острого периода инфаркта миокарда после тромболитической терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 57 больных обоего пола (15 женщин и 42 мужчин) в возрасте от 36 до 78 лет (средний возраст — 57 ± 29,7 лет) в первые сутки острого инфаркта миокарда. В анамнезе почти у всех пациентов — артериальная гипертензия, у ряда больных — постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет II типа, ожирение. Всем больным проведен системный тромболитический альтеплазой или стрептокиназой. Летальность в ранние сроки инфаркта миокарда произошла по причине кардиогенного шока (7 пациентов) и разрыва миокарда (5 больных). После подписания информированного согласия пациенты были распределены на 2 большие группы:

- больные ОИМ осложненного течения (основная);

- больные ОИМ неосложненного течения (контрольная).

Каждая группа была разделена на 2 подгруппы:

- больные с достигнутой реперфузией по клиническим данным (купирование болевого синдрома; быстрая положительная динамика на ЭКГ — снижение сегмента ST к изолинии на 50 % и более от исходного значения через 90 мин. от начала тромболитического формирования отрицательного зубца Т; быстрая динамика кардиоспецифических ферментов в течение 12 часов от начала болевого синдрома);
- больные с отсутствием реперфузии.

Критериями исключения являлись: наличие у пациентов мерцательной аритмии, трепетания предсердий; нарушение внутрижелудочковой проводимости (комплекс QRS более 120 мсек.) и блокады ножек пучка Гиса; АВ — блокады II-III степени; пациенты с имплантированным искусственным водителем ритма; отсутствие достаточного количества отведений с возможностью дифференцировать зубец Т.

Применены следующие методы исследования: оценка клинического состояния больного при поступлении; мониторное наблюдение в блоке интенсивной терапии в первые сутки ИМ; регистрация электрокардиограммы (прибор Shiller, Швейцария) в 12 отведениях (скорость 25 мм/с), через 3 часа после проведенного системного тромболитического в 1-е сутки и в последующем ежедневно в течение 7 дней; определение КФК, МВ — КФК плазмы крови через 0 ч, 6 ч, 12 ч, 18 ч, 24 ч от начала проведения системного тромболитического; эхокардиографическое исследование проводили по общепринятой методике на аппарате «Logic-400» (США) на 7-10 сутки инфаркта миокарда, где оценивали конечный диастолический размер, конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки, фракцию укорочения, фракцию выброса ЛЖ методом Simpson; суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (прибор Shiller, Швейцария) на 7–9 сутки инфаркта миокарда; проба с дозированной фи-

Таблица 4

Значения ВРС у больных инфарктом миокарда без реперфузии

Показатели	Больные осложненным ОИМ без реперфузии			Больные неосложненным ОИМ без реперфузии
	рецидив ИМ	постинфарктная стенокардия	безболевого ишемия	
SDNN, мс	39,0 ± 4,34	40,5 ± 0,5	41,0 ± 7,0	86,0 ± 12,04
pNN50, %	1,1 ± 0,34*	1,6 ± 0,60	3,7 ± 1,9	8,48 ± 2,25

Примечание: * - $p < 0,05$.

зической нагрузкой методом тредмил-теста на 10 суток ИМ.

Для оценки ВРС использовались временные показатели:

- SDNN (мс) — стандартное отклонение R–R-интервалов. Характеризует состояние механизмов регуляции; указывает на суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы.

- RMSSD (мс) — квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных интервалов R–R. Показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции.

- pNN50 (%) — процент последовательных интервалов R–R, различие между которыми превышает 50 мс. Также демонстрирует активность парасимпатической нервной системы.

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003 и BIOSTAT. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения средних использовался критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Группа больных ОИМ осложненного течения составила 35 человек, из них с достигнутой реперфузией — 17 (29,8 %), без признаков реперфузии — 18 (31,6 %) пациентов; во 2-й группе представлено 22 пациента: у 12 (21%) реперфузия была достигнута, у 10 (17,6%) — нет.

Зафиксированы следующие осложнения в ранние сроки ИМ (табл. 1).

Результаты и обсуждение

При изучении ВРС у больных ИМ после тромболитической терапии получено достоверное снижение влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (SDDN) и значительное подавление активности парасимпатической нервной системы (pNN50) в группе больных ОИМ осложненного течения без реперфузии. Данные приведены в табл. 2.

Мы также определили, что повышенная активность симпатической нервной системы коррелирует с наличием клинических признаков сердечной недостаточности. Так, у больных ОИМ в группе осложненного течения показатель активности симпатической нервной системы (SDNN) составил $51,62 \pm 8,86$ мс, а в контрольной группе — $96,29 \pm 7,16$ мс ($p = 0,001$). Однако, достоверных значений не получено при сравнении показателей ВРС и систолической дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографии в группе больных осложненным ИМ. При наличии систолической дисфункции у пациентов с фракцией выброса менее 40% показатель дисбаланса автономной нервной системы (SDNN) составил $65,86 \pm 7,64$

мс, у больных с фракцией выброса более 40% — $68,64 \pm 7,72$ мс; активность парасимпатической нервной системы продемонстрирована в виде двух параметров: rMSSD — $40,71 \pm 5,55$ мс в группе с наличием систолической дисфункции и $31 \pm 4,23$ мс у больных с фракцией выброса более 40 %, а также pNN50: в первой группе — $4,26 \pm 1,11$ % и $4,45 \pm 1,32$ % — во второй.

Мы рассмотрели значения ВРС у больных ИМ с развитием рецидива, ранней постинфарктной стенокардии, безболевой ишемии, и в результате было выявлено, что у больных с наличием реперфузии нет достоверной связи с этими особенностями клинического течения ОИМ. Данные представлены в табл. 3. Тогда как в группе больных без признаков реперфузии с рецидивирующим течением ОИМ наблюдается значительное снижение парасимпатической активности (pNN50) (табл. 4).

Мы проанализировали взаимосвязь между параметрами ВРС и смертностью в исследуемых группах. Оказалось, что в группе больных ИМ осложненного течения с успешной реперфузией значения SDNN составили $73,73 \pm 5,29$ мс, pNN50 — $4,9 \pm 0,91$ % при показателе летальности 2,8 %. Тогда как в группе больных ИМ осложненного течения без признаков реперфузии значения SDNN составили $38,62 \pm 2,72$ мс, pNN50 — $1,83 \pm 0,58$ % при показателе летальности 31,42 %. Таким образом, при сопоставлении показателей ВРС и смертности в ранние сроки ИМ выявлено, что при снижении суммарного влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (SDDN) до 40 мс и активности парасимпатической вегетативной нервной системы (pNN50) до 2 % риск смерти в остром периоде ИМ значительно повышается.

Выводы

1. Вариабельность ритма сердца достоверно отражает стойкое повышение активности симпатической и значительную депрессию парасимпатической вегетативной нервной системы преимущественно в группе осложненного инфаркта миокарда без признаков реперфузии.

2. Повышенная активность симпатической нервной системы коррелирует с наличием клинических признаков сердечной недостаточности.

3. Существенной взаимосвязи изучаемых электрокардиографических показателей с наличием систолической дисфункции в остром периоде инфаркта миокарда не выявлено.

4. Значительное снижение показателей вариабельности ритма сердца у больных инфарктом миокарда без реперфузии повышает вероятность развития рецидива инфаркта миокарда и увеличивает риск смерти от острой сердечной недостаточности.

Литература

1. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. 2004. Т. 1 — С. 54–64.
2. Березов В.М., Чабан Т.И., Самсоненко Р.А. Сравнительная характеристика вегетативных показателей сердечно-сосудистой системы у больных инфарктом миокарда в динамике // Врачебное дело. 1994. № 7–8. С: 106–109.
3. Бояркин М.В., Рускин В.В., Михайлович В.А. Значение оценки нейровегетативного статуса сердца для лечения больных острым инфарктом миокарда // Международные медицинские обзоры. 1994 № 2(5). С: 346–350.
4. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения. Изд. второе, перераб. и доп.: Иваново. 2002. С: 153–154.
5. Kelly P., Nolan J., Wilson I. et al. Preservation of autonomic function following successful early reperfusion: a mechanism of mortality reduction after thrombolytic therapy? // Eur. Heart J. -1995.- Vol.16.-P.444
6. Lomama E., Helft G., Persoz A. Relation between successful late coronary angioplasty of an occluded, infarction-related artery and lower prevalence of ventricular late potentials // Coron. Artery Dis., 1998. №9(2–3). С: 125–129.
7. Malik M., Farrell T., Camm A.J. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability // Am. J. Cardiology, 1990, №66(15). С: 1049–1054.
8. Pedretti R.F., Colombo E., Sarzi-Braga S. Effect of thrombolysis on heart rate variability and life-threatening ventricular arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol., 1994. № 23(1). С: 19–26.
9. Richard A., Rami S., Deschamps D. Changes in the high-amplification electrocardiogram after myocardial revascularization. Comparison between coronary artery bypass and angioplasty // Arch. Mal. Coeur Vaiss., 2000. № 88(11). С: 1609–1614.
10. Szydlo K., Trusz-Gluza M., Drzewiecki J. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval in patients after PTCA of infarct related coronary artery as an indicator of improved autonomic regulation // Pacing Clin. Electrophysiol., 1998. № 21(11 Pt 2). С: 2407–2410
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Eur. Heart J., 1996. № 17(3). С:354–381.

Abstract

Heart rate variability (HRV) dynamics was assessed in the first 24 hours of acute myocardial infarction (AMI). HRV parameters (SDNN, rMSSD, pNN50) were linked to various post-thrombolysis AMI clinical variants.

Keywords: Heart rate variability, myocardial infarction, thrombolysis, reperfusion.

Поступила 26/12-2006

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Афанасьева А.Н.¹, Демьянов С.В., Репин А.Н., Афанасьев С.А., Марков В.А., Евтушенко В.А.¹

НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН; НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН¹, Томск

Резюме

Цель исследования — изучение динамики основных показателей ЭИ в первые 14 дней от начала ИМ, а также определение их роли в оценке тяжести ИМ. Обследовано 56 пациентов с острым крупноочаговым ИМ, поступившие в отделение неотложной кардиологии в первые 24 часа от начала развития заболевания (41 пациент без КШ и 15 пациентов с признаками КШ при поступлении). Из 15 больных с КШ умерли 12 от прогрессирующей левожелудочковой недостаточности на 1-2 сутки. В крови определяли активность креатинфосфокиназы (КФК), общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), молекулы средней массы (МСМ), общее количество лейкоцитов (ОКЛ), лейкоцитарную формулу крови. На их основании рассчитывали резерв связывающей способности альбумина (РСА), индекс токсичности (ИТ), коэффициент интоксикации (КИ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Повышенный уровень токсемии сохранялся на протяжении всего исследуемого периода. Показатели ОКЛ, ЛИИ, КФК достигали максимальных значений на 1-2-е сутки после ИМ. Показатели ИТ и МСМ имели стойкое повышение (по крайней мере в течение двух недель) и зависели от тяжести состояния. Определение в крови больных ИМ альбуминовых показателей и токсемии позволяет быстро (уже через несколько минут после поступления) оценить тяжесть состояния пациентов, что может оказаться полезным для выявления лиц, нуждающихся в наиболее интенсивном наблюдении и лечении.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, эндогенная интоксикация, альбуминовые показатели, токсемия, оценки тяжести инфаркта миокарда.

В последнее десятилетие в специальной литературе все большее внимание уделяется проблеме развития эндогенной интоксикации (ЭИ) при различных патологических состояниях. Показано, что эндотоксины (ЭТ) накапливаются при нарушении механизмов поддержания гомеостаза, в результате изменения микроциркуляции, при гипоксии, нарушении регуляции гемостаза и активации перекисного окисления липидов [10, 11]. В настоящее время к ЭТ относят большой спектр веществ, различных по химической структуре и биологической активности [10]. Эндотоксины могут стать причиной нарушения работы одного органа или, в тяжелых случаях, полиорганной недостаточности [11]. Описаны факты, свидетельствующие о губительном действии эндотоксинов на клетки сердечной мышцы [6].

В настоящее время изучение ЭИ привело к его отождествлению с синдромом системного воспалительного ответа. Доказана роль воспаления и в развитии атеросклероза и ИБС. Показано, что для больных хронической коронарной недостаточностью (ИБС) и особенно при остром инфаркте миокарда (ИМ) характерен повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Инфаркт миокарда, чаще всего, возникает в результате непроходимости (полной или частичной) коронарной артерии. При этом из очага некроза в кровь попадает большое количество внутриклеточных веществ, в том числе высокоактивных лизосомальных ферментов [8]. Среди метаболитов, обладающих способностью оказывать токсическое

действие, заслуживает внимания класс среднемoleкулярных продуктов протеолиза или, как их именуют в современной литературе, молекул средней массы (МСМ). В последние годы сформировалось представление о том, что именно МСМ являются универсальным биохимическим маркером, отражающим уровень патологического белкового метаболизма [9]. Показано, что развитие ИМ сопровождается эндогенной интоксикацией той или иной степени выраженности (резорбционно-некротический синдром). В связи с этим, тяжесть ИМ, по всей видимости, должна коррелировать с выраженностью эндогенной интоксикации. Однако, работ по изучению эндогенной интоксикации при ИМ крайне мало.

Целью нашего исследования стало изучение динамики основных показателей ЭИ в первые 14 дней от начала ИМ, а также определение их роли в оценке тяжести ИМ.

Материал и методы

В исследование включались больные с острым крупноочаговым ИМ, поступившие в отделение неотложной кардиологии в первые 24 часа от начала развития заболевания. Исследование не является рандомизированным. Пациентов с острым крупноочаговым ИМ включали в две параллельные группы: I группа — пациенты без признаков кардиогенного шока (КШ), II группа — больные, у которых заболевание осложнилось развитием истинного кардиогенного шока (признаки КШ присутствовали на момент

Таблица 1

Описательная статистика для лабораторных показателей эндогенной интоксикации и креатинфосфокиназы у больных I группы в динамике

Время исследования	ИТ (ед.)		МСМ (усл.ед.)		КИ (ед.)		ОКЛ (Г/л)		ЛИИ (ед.)		КФК (Е/л)	
	Median	LQ-UQ	Median	LQ-UQ	Median	LQ-UQ	Median	LQ-UQ	Median	LQ-UQ	Median	LQ-UQ
1 сутки	0,21	0,11-0,27	363	325-408	9,7	8,7-12,1	7,6	6,6-10,0	1,7	1,1-3,5	270	138-812
2 сутки	0,29 **	0,19-0,37	316 *	287-376	9,9	8,5-11,6	6,6 **	5,5-9,3	1,2 *	0,5-1,9	606	295-1150
3 сутки	0,30 **	0,19-0,38	321 **	270-349	9,7	8,0-11,1	6,3 **	5,6-7,6	0,7 **	0,4-1,1	247	156-461
5 сутки	0,31 *	0,18-0,37	296 **	271-355	9,4	8,2-11,4	6,0 **	5,0-6,8	0,5 **	0,3-0,9	121 **	69-165
7 сутки	0,28	0,15-0,35	309 **	281-350	9,3	8,0-11,1	6,4 **	4,7-7,6	0,5 **	0,3-0,7	82 **	57-123
14 сутки	0,29 *	0,18-0,38	302 **	276-384	9,7	7,5-11,1	6,5 **	5,2-7,8	0,4 **	0,3-0,7	67 **	47-86
Референтные значения	0,00-0,05		200-230		4,0-6,0		4,5-8,0		0,5-1,5		24-195	

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – уровни значимости критерия Вилкоксона; сравнение показателей с данными на первые сутки развития инфаркта миокарда.

поступления). Диагноз ИМ устанавливался на основании критериев ВОЗ. Критериями кардиогенного шока были: систолическое АД менее 80 мм рт.ст. (в отсутствие инфузии симпатомиметиков), пульсовое АД менее 20 мм рт.ст., олигоурия или анурия (диурез менее 20 мл/ч), периферические признаки нарушения микроциркуляции (бледность и гипергидроз кожных покровов, акроцианоз и т.д.), общемозговые симптомы шока (спутанность сознания, заторможенность или психомоторное возбуждение и т.д.). Во вторую группу не включали больных с гиповолемическим шоком, рефлекторным коллапсом, аритмическим шоком, разрывом миокарда.

Все больные получали общепринятую терапию, включающую дезагреганты, антикоагулянты, тромболитики по показаниям, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ. При развитии острой сердечной недостаточности применялись мочегонные, а при наличии признаков кардиогенного шока использовались симпатомиметики, плазмозаменители, глюкокортикоиды, по возможности (при неэффективной тромболитической терапии) выполнялась механическая реваскуляризация инфаркт-связанной коронарной артерии. Терапия истинного КШ проводилась на фоне мониторингирования показателей центральной гемодинамики (измерение центрального венозного давления, конечно-диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ), давления заклинивания в легочной артерии, минутного объема кровообращения методом термодилуции с расчетом сердечного индекса).

Кровь для лабораторного анализа брали из локтевой вены в 1-е, 2-е, 3-е, 5-е, 7-е и 14-е сутки от начала ИМ. В сыворотке крови определяли общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА) с использованием флуоресцентного зонда К-35. На их основании рассчитывали резерв связывающей способности альбумина (РСА): $РСА = ЭКА / ОКА \cdot 100$ и индекс токсичности (ИТ): $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$. Молекулы средней массы (МСМ) определяли по Габриэляну [1], измеряли при длине

волны 254 нм. Единицы оптической плотности умножали на 1000. Коэффициент интоксикации (КИ) рассчитывали по формуле: $КИ = МСМ / ЭКА$ [2]. Общее количество лейкоцитов (ОКЛ) подсчитывали в камере Горяева. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по Кальф-Калифу на основании формулы крови [7]. Активность креатинфосфокиназы (КФК) определяли спектрофотометрическим (кинетическим) методом на СФ-4 с использованием наборов фирмы «Bioscop», Германия. Определяли величину пика активности КФК и время его достижения.

В исследование были включены: 41 пациент с крупноочаговым ИМ без КШ (I группа) в возрасте от 33 до 92 лет (в среднем – $64,2 \pm 2,2$ лет) и 15 больных с КШ (II группа) в возрасте от 65 до 91 лет (в среднем – $75,3 \pm 2,6$ лет). Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ Statistic V6. Данные проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения показателей в динамике и выявления различий между группами использованы критерий Вилкоксона и Манна-Уитни [3]. Для выявления зависимостей проводили корреляционный анализ. Все результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Динамика исследуемых показателей в первые две недели после развития инфаркта миокарда у больных I группы представлена в табл. 1. Видно, что на первые сутки после развития ИМ показатели ЭИ и КФК, за исключением ОКЛ, превышали референтные величины. Показатель ИТ по сравнению с исходным значением достоверно увеличивался на вторые сутки, достигал максимума на 3-5-е сутки, а затем к 7-м суткам снижался до первоначального уровня, но на 14-е сутки исследуемого периода значения этого показателя вновь несколько повышались.

Уровень МСМ был максимальным уже на 1-е сутки развития ИМ. На 2-е сутки его значения начинали

Таблица 2

Описательная статистика лабораторных показателей у больных инфарктом миокарда и при инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком в первые сутки от начала развития заболевания

Показатель	Диагноз	M ± m	σ	Median	LQ-UQ
ЭКА ** p=0,00001	ИМ	36,2 ± 0,74	4,74	36,2	33,0 – 40,0
	КШ	26,1 ± 1,85	7,16	26,0	21,0 – 30,0
ОКА ** p=0,00008	ИМ	42,7 ± 0,9	5,8	44,0	3,09 – 47,0
	КШ	33,2 ± 2,0	7,6	33,0	28,0 – 37,0
РСА * p=0,037	ИМ	83,3 ± 1,26	8,37	82,8	78,5 – 90,0
	КШ	78,1 ± 1,7	6,6	78,6	72,4 – 83,8
ИТ * p=0,036	ИМ	0,21 ± 0,02	0,13	0,21	0,11 – 0,27
	КШ	0,29 ± 0,03	0,11	0,27	0,19 – 0,38
МСМ ** p=0,007	ИМ	401 ± 27	174	363	325 – 408
	КШ	511 ± 50,1	194	486	397 – 628
КИ ** p=0,0005	ИМ	11,4 ± 0,9	5,5	9,7	8,7 – 12,1
	КШ	22,0 ± 3,2	12,3	20,0	15,5 – 27,8
ОКЛ p=0,35	ИМ	8,6 ± 0,5	3,3	7,6	6,6 – 10,0
	КШ	11,8 ± 1,9	6,5	11,3	5,5 – 18,4
КФК p=0,77	ИМ	808 ± 181	1159	270	138 – 812
	КШ	465 ± 121	419	281	145 – 698
ЛИИ p=0,32	ИМ	2,7 ± 0,4	2,7	1,7	1,1 – 3,5
	КШ	4,8 ± 1,6	5,6	2,4	1,4 – 7,0

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01 – уровни значимости критерия Манна-Уитни; сравнение показателей между группами больных в первые сутки развития инфаркта миокарда.

плавно уменьшаться, но к 14-м суткам все же не достигали референтных значений. Такая же динамика наблюдалась у ОКЛ и ЛИИ, причем каждое последующее значение этих показателей было достоверно меньше предыдущего (p<0,01). При этом ЛИИ к 3-м суткам достигало референтных значений.

Показатель КИ в течение всего исследуемого периода оставался практически без изменения.

Значения КФК имели выраженные индивидуальные колебания и большой разброс. Достоверность снижения КФК доказана нами, начиная со 2-х суток (p<0,01). С этого времени КФК начинает стремительно падать, вплоть до 14-х суток. Уровень значимости критерия Вилкоксона при сравнении соседних точек этого периода – p<0,0001. По сравнению с первыми сутками достоверное снижение этого показателя зарегистрировано с 5-х суток (табл.1).

Анализируя представленные данные можно заметить, что повышенный уровень токсемии сохранялся на протяжении всего исследуемого периода. Показатели ОКЛ, ЛИИ, КФК достигали максимальных значений на 1-2-е сутки после ИМ, после чего быстро возвращались к норме. Показатели ИТ и МСМ, которые характеризуют токсимию как таковую, имели более стойкое повышение. Молекулы средней массы представляют водорастворимые токсины, к которым относятся продукты нарушенного белкового обмена, нуклеопептиды, производные глюконовых кислот. В пределах массы средних молекул находятся молекулярные массы некоторых биологически активных веществ. Идентификация молекул средней массы у

больных ИБС, проведенная рядом авторов, выявила накопление ангиотензина I и II, брадикинина, вазопрессина, дипептида гистидин-лейцин, окисленных метаболитов триптофана, гомоцистеина [4]. Известно, что из организма водорастворимые токсины выводятся почками, а индекс токсичности отражает уровень жирорастворимых веществ, подлежащих связыванию альбумином и детоксикации в печени [5]. Снижение уровня альбумина, отмечающееся при различных патологических состояниях, давно известно как неспецифическая «острофазовая» реакция. Однако, поскольку для процесса инактивации жирорастворимых токсинов важна не столько общая концентрация альбумина, сколько его связывающая способность, то для возможного вскрытия механизмов изменения индекса токсичности мы включили в рассмотрение, помимо ОКА, и другие альбуминовые показатели: ЭКА и РСА.

В настоящее время не существует действенных методов лечения КШ, его развитие зачастую определяет летальный исход ИМ. Из 15 пациентов с КШ (в данном исследовании) умерли 12 – госпитальная летальность составила 80%, что соответствует литературным данным. Следует указать, что при эффективной реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии (восстановление антеградного кровотока II или III градации по TIMI с помощью баллонной ангиопластики) госпитальная летальность оказалась меньше – 40% (умерли 2 пациента из 5). Во всех летальных случаях смерть наступила в результате прогрессирования сердечной недостаточности с развитием электроме-

ханической диссоциации. Мы сравнили исследуемые показатели в группах больных «неосложненным» ИМ и пациентов в состоянии кардиогенного шока. Полученные данные представлены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что мы не обнаружили достоверных различий между группами по ОКЛ, ЛИИ и КФК. Не исключено, что этот факт связан со смертью пациентов прежде, чем указанные показатели достигли максимальных значений. В то же время, мы показали, что при КШ уровень токсемии достоверно выше, чем в случае ИМ без КШ. При КШ происходит накопление большого количества низкомолекулярных метаболитов. В то же время, мы склонны считать, что чрезмерное повышение уровня токсемии у больных ИМ может привести к срыву компенсаторных механизмов и к прогрессированию КШ вплоть до ареактивного с неизбежным летальным исходом.

При исследовании динамики КИ (табл. 1), выявлено, что этот показатель существенно не изменялся в течение всего времени наблюдения. Однако у больных с КШ он оказался в два раза больше, чем у больных без КШ (табл. 2). Это говорит о его значимости при оценке тяжести состояния больных ИМ. Показатель КИ является интегративным в оценке токсемии. По мнению В.Б. Гаврилова с соавторами, КИ позволяет учитывать независимый характер изменения содержания МСМ и ЭКА при оценке ЭИ [2]. При этом показатель КИ отражает дисбаланс между накоплением и детоксикацией (с участием альбумина) токсинов в плазме крови.

Самый низкий уровень значимости критерия Манна-Уитни оказался у ЭКА и ОКА (табл.2). На наш взгляд, оценка этих показателей имеет некоторые преимущества. Они так же, как РСА и ИТ, подчиняются закону нормального распределения, имеют сравнительно небольшой разброс внутри группы и четкое межгрупповое различие. Сравнивая альбуминовые показатели, мы установили, что уже на первые сутки развития ИМ у пациентов I группы концентрация сывороточного альбумина снижена. У больных с КШ эти показатели выходят за границы нормы. Кроме того, в обеих группах был снижен показатель РСА, что свидетельствует о конформационной перестройке молекулы альбумина [5]. Перестройка третичной и четвертичной структуры альбумина может происходить в результате его взаимодействия с метаболитами. Следовательно, высокие значения ИТ являются следствием повышенной нагрузки на альбумин по двум причинам. Первая - его малая концентрация в крови и вторая — выброс в кровь гидрофобных метаболитов.

Известно, что ИМ сопровождается выраженной воспалительной реакцией с активацией синтеза острофазных белков при участии цитокинов [14]. В лите-

ратуре также имеются данные о том, что цитокины могут принимать непосредственное участие в регуляции синтеза альбумина гепатоцитами. Накопление в крови большого количества внутриклеточных ферментов и активация патологических метаболических путей может происходить в очень короткие сроки. Однако для изменения содержания сывороточного альбумина требуется больше времени. Можно предположить, что сниженный уровень ОКА и ЭКА в первые сутки ИМ (более выраженный во II группе), обусловлен индукцией реакций воспаления еще до развития ИМ, в период так называемого прединфарктного состояния, когда «нестабильная» (травмированная) атеросклеротическая бляшка способствовала развитию неустойчивости коронарного кровотока.

Известно, что пациенты с кардиогенным шоком могут пройти период предшока при нормальном АД [13]. При этом у этих пациентов показана высокая 30-дневная смертность (43%, по данным исследования SHOCK), по этой причине они должны быть идентифицированы максимально быстро, поскольку у большинства из них в дальнейшем развивается гипотония и полная картина шока. Это подчеркивает актуальность своевременного выявления пациентов с высокой вероятностью развития шока, что позволит начать необходимое лечение до появления признаков недостаточной перфузии органов. В настоящее время главными факторами, прогнозирующими развитие истинного КШ, считаются возраст, ЧСС, величина систолического артериального давления и класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip [12]. К другим факторам, которые, как оказалось, увеличивают риск возникновения КШ, относят женский пол, предшествующую стенокардию и инсульт, заболевания периферических артерий, а также сахарный диабет и большой размер инфаркта. Внимательный объективный осмотр также необходим для оценки степени риска развития кардиогенного шока у пациентов с острым ИМ. Тахикардия, холодная липкая кожа, нарушение сознания и олигурия — лучшие предикторы летальности в течение 30 дней, нежели исходное артериальное давление, которое может первоначально поддерживаться на нормальном уровне [15].

Таким образом, определение у больных ИМ содержания сывороточного альбумина крови (особенно ЭКА) уже через несколько минут после поступления может дать дополнительную, объективную информацию о тяжести состояния, что необходимо для своевременного выявления пациентов с высокой вероятностью развития КШ и как можно более раннего и агрессивного их лечения.

Разумеется, данное исследование не дает исчерпывающего ответа на рассматриваемую проблему, но оно показало, что факт наличия эндогенной инток-

сикации у больных ИМ явно недооценен. Последующая работа предполагает проверку полученных результатов на большом клиническом материале. Также представляет интерес изучение выраженности ЭИ у больных с нестабильной стенокардией.

Выводы

1. У больных ИМ наблюдается повышение уровня токсемии в крови с первых суток развития заболева-

ния и сохраняется, по крайней мере, в течение двух недель.

2. У больных ИМ с КШ достоверно более высокий уровень токсемии и более низкий уровень сывороточного альбумина.

3. Определение в крови больных ИМ альбуминовых показателей и токсемии помогает быстро (уже через несколько минут после поступления) оценить тяжесть состояния пациентов.

Литература

1. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев Л.А. и др. Скрипинговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. Методические рекомендации. - М., 1985.
2. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клин. лаб. диагност. - 1999. - № 2. - С. 13-17.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1999. - 459 с.
4. Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Горохов А.Г. и др. Состояние метаболического статуса больных ИБС по данным спектрофотометрии и хроматографии. Материалы III Российского конгресса по патофизиологии, 9-12 ноября 2004 г., Москва. - 2004. - С. 46
5. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. - М., 1994. - С. 226.
6. Золотов А.Н., Шкунова Л.Г., Долгих В.Т. и др. Влияние ранней постреанимационной эндотоксемии на функцию миокарда // Анастезиол. и реаниматол. - 2003. - № 6. - С. 29-32.
7. Кальф-Калиф Я.Я. О гематологической дифференциации различных форм и фаз острого аппендицита // Хирургия. - 1947. - № 7. - С. 40-43.
8. Капкаева А.Я. Иммунологическое изучение острофазовых белков в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда. Сб. научн. ст. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней». - М. - 1992. - С. 236-240.
9. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений // Клин.лаб.диагност.- 2004. - № 3. - С. 3-8.
10. Копытова Т.В., Добротина Н.А., Боровков Н.Н. и др. Значение среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца // Лаб. дело. - 1991. - № 10. - С. 18-21.
11. Щербача Н.А. Состояние ферментативных систем миокарда в условиях эндогенной интоксикации. Автореферат дисс... к.м.н. С-Петербург. - 1997.
12. Hasdai D., Califf R.M., Thompson T.D. et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction// J Am Coll Cardiol.- 2000.- 35(1).- pp. 136-43.
13. Menon V., Slater J.N., White H.D. et al. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK Trial Registry// Am J Med.- 2000.- 108.- pp. 374-80.
14. Pannitteri G., Marino B., Campa P. et al. Interleukin-6 and 8 as a mediators of acute phase response in acute myocardial infarction//Am. J. Cardiol., 1997, 80, 622-625.
15. White H.D. Cardiogenic shock: a more aggressive approach is now warranted// Eur. Heart J.- 2000.- 21.- pp. 1897-1901.

Abstract

The aim of the study was to investigate the dynamics of main endogenous intoxication (EI) parameters in the first 14 days of myocardial infarction (MI), as well as to study their role in MI severity assessment. In total, 56 patients with acute Q-wave MI, hospitalized in the first 24 hours, were examined: 41 individuals without cardiogenic shock (CS), 15 patients with CS symptoms at admission. Among 15 CS patients, 12 died from progressing left ventricular failure on Days 1-2. Blood levels of creatine phosphokinase (KK), total and effective albumin (TA, EA), middle-mass molecules (MMM), white blood cells (WBC), and WBC subpopulations were measured. On this basis, albumin binding reserve (ABR), toxicity index (TI), intoxication coefficient (IC), WBC intoxication index (WBC II) were calculated. Increased toxemia levels were observed through the whole study period. WBC, WBC II, KK levels peaked in the first 1-2 days of MI. TI and MMM levels were constantly increased (for at least 2 weeks), corresponding to clinical status severity.

Blood Albumin and toxemia measurement facilitates rapid (in the first few post-admission minutes) assessment of clinical status severity in MI patients, therefore assisting in identifying individuals who need intensive monitoring and aggressive treatment.

Keywords: myocardial infarction. endogenous intoxication, blood albumin and toxemia measurement, assessment of myocardial infarction severity.

Поступила 14/09-2006

КОРРЕКЦИЯ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Сускова В.С., Темнов А.А., Темнова В.В., Емец В.И., Ермакова Л.П., Быстрых О.А.
НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава, Москва

Резюме

В данной работе для подбора иммунокорректоров у кардиохирургических больных был предложен метод индивидуальной оценки влияния лекарственных препаратов на функциональную активность лейкоцитов периферической крови в хемилюминесцентном тесте. Было показано, что индивидуальный подбор иммунокорректоров у кардиохирургических больных позволяет в короткие сроки добиться нормализации иммунологических показателей с более выраженным эффектом и устойчивой коррекцией иммунного дисбаланса.

Ключевые слова: иммунокоррекция, индивидуальный подбор иммуномодуляторов, метод хемилюминесценции, кардиохирургические больные.

Актуальность проблемы восстановления иммунологических нарушений у кардиохирургических больных с помощью иммунокорригирующих препаратов в настоящее время не требует обоснования. Она несомненна, поскольку фармакологическая коррекция вторичных иммунодефицитов (ВИД) как при дооперационной подготовке больных, так и на всех этапах послеоперационного периода позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений [1, 2, 6, 10, 11, 12].

Общеизвестно, что степень нарушений показателей деятельности иммунной системы зависит от ее исходного состояния, силы влияния патологического процесса, срока заболевания, степени декомпенсации, возраста и т.д. Кроме того, различные варианты функционирования иммунной системы и возможная трансформация их при хирургическом лечении, особенно в условиях искусственного кровообращения, существенно затрудняют выбор иммунокорригирующей терапии.

Такие особенности иммунного ответа, многообразие нарушений функций, вариабельность иммунного реагирования будут проявляться в индивидуальной чувствительности к иммуностропным препаратам как среди здоровых лиц, так и среди пациентов с ВИД [7].

Даже при сходных условиях тестирования иммуностропных препаратов в одних исследованиях не обнаруживается значимого влияния на функции иммунокомпетентных клеток, в других показывается стимулирующее или угнетающее действие этих препаратов [3, 4, 8, 9].

Таким образом, суммируя данные, полученные в экспериментальных и клинических испытаниях, можно утверждать, что необходим индивидуальный подход к назначению иммунотерапии.

Целью нашего исследования явилась клиническая апробация метода индивидуального подбора имму-

номодуляторов *in vitro* для повышения эффективности иммунокоррекции ВИД у кардиохирургических больных.

Материал и методы

Обследовано 85 больных, поступивших на плановое хирургическое лечение по поводу клапанной патологии и ИБС. Группу наблюдения составили больные с ревматическими пороками сердца, с ишемической болезнью сердца и с инфекционным эндокардитом; контрольную группу — 25 здоровых доноров крови.

Наряду с общеклиническим обследованием проводили иммунологическое обследование больных в дооперационном периоде перед назначением иммунокоррекции и после завершения курса иммунотерапии. Изучение показателей иммунологической реактивности включало определение содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3⁺-клетки), их иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺-клетки) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺-клетки), а также относительного содержания натуральных киллеров (CD16⁺-клетки) с использованием комбинации моноклональных антител (МКАТ), меченых FITC и фикоэритрином (РЕ) (НПЦ «МедБиоСпектр» и «Сорбент»). Функциональная активность клеточного звена иммунитета оценивалась по количеству Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор к интерлейкину-2 (CD25⁺-клетки) и антигены II класса гистосовместимости HLA-DR (HLA-DR⁺-клетки), а также по числу пролиферирующих клеток (CD71⁺-клетки).

Показатели гуморального иммунитета оценивали по содержанию В-лимфоцитов (CD20⁺), концентрации иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови (методом радиальной иммунодиффузии по Манчини) и ЦИК (осаждение 6% ПЭГ). При оценке

фагоцитарного звена иммунной системы определяли количественные показатели фагоцитоза (фагоцитарный показатель и фагоцитарное число).

Оценку интерферонового (ИНФ) статуса проводили иммуноферментным методом: определяли интенсивность спонтанной и митоген-индуцированной (ЛПС, ФГА) секреции ИНФ α , γ с использованием диагностических наборов фирмы «Цитокин» и «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Для оценки эффективности иммунокоррекции на основе индивидуального подбора иммуномодуляторов все пациенты были разделены на две группы:

— **основная группа** — пациенты, получавшие иммуномодулятор, который в хемилюминесцентном тесте был определен, как препарат выбора для иммунокоррекции ($n=43$);

— **группа сравнения** — пациенты, получавшие иммуномодулятор, который назначался по выявленным отклонениям лабораторных показателей в иммунограмме ($n=42$).

При отработке метода индивидуальной оценки чувствительности кардиологических больных к иммуномодуляторам *in vitro* был использован метод люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитарной суспензии. Для получения лейкоцитарной суспензии использовали периферическую кровь кардиологических больных, включенных в исследуемую группу.

При постановке ХЛ-теста проводилась инкубация (60 минут при 37°C) лейкоцитарной суспензии с иммуномодуляторами в конечной концентрации, соответствующей расчетной концентрации, создаваемой в крови при введении разовой терапевтической дозы препарата.

Для проведения иммунокоррекции были использованы следующие препараты: полиоксидоний — N-оксидированное производное полиэтиленпиперозина с высоким молекулярным весом («Petrovax Farm», Москва); имунофан — синтетический гексапептид, представляющий собой 32–36 аминокислотные остатки тимопоэтина («Бионокс», Москва); циклоферон — низкомолекулярный индуктор интерферона — N-метилглутаминовая соль карбоксиметилакридона («НТФФ Полисан», Санкт-Петербург); реаферон — α -2 интерферон (ЗАО «Вектор-Медика», Россия). Иммуномодуляторы назначались по стандартным схемам, рекомендованным в аннотациях к препаратам.

Запись кривых хемилюминесцентных реакций проводили с использованием хемилюминометра «Хемилум-12» в комплексе с компьютером IBM-PC при температуре счетной камеры 37°C. В качестве зонда (усилителя свечения) использовали люминол («Sigma», США) в концентрации 10^{-3} М, а в качестве активатора «респираторного взрыва» применяли

форбол-12-миристат-13-ацетат (РМА) («Sigma», США) в концентрации 10^{-6} М.

Интенсивность хемилюминесценции определяли по оценочному показателю S (светосумма), рассчитанному с помощью программного обеспечения, что позволяло провести сравнительную оценку в условных единицах (у.е.) интенсивности свечения кривой хемилюминесцентной реакции.

Иммуномодулирующий эффект препарата оценивали по индексу стимуляции — ИСП:

$$ИСП = S_{опыт} / S_{контроль}$$

где $S_{опыт}$ — интенсивность ХЛ в пробе с препаратом, $S_{контроль}$ — интенсивность ХЛ в контрольной пробе (в среде Хенкса). Препаратом выбора считали иммуномодулятор, индекс стимуляции которого был больше 1,1.

Полученные результаты обработаны с помощью статистических программ («Statistica 6.0», Statsoft, США) с использованием t-критерия Стьюдента. Различия значений считали достоверными при вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При оценке иммунного статуса в дооперационном периоде у кардиохирургических больных перед назначением иммунокорректоров (табл.1) в обеих группах исследуемые показатели достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$). Наблюдалось формирование ВИД по клеточному типу: недостаточность Т-лимфоцитов и их основных иммунорегуляторных субпопуляций: Т-хелперов ($CD4^+$) и $CD8^+$ -цитотоксических Т-лимфоцитов. При сравнительном анализе распределения основных субпопуляций лимфоцитов отмечено также снижение уровня В-лимфоцитов ($CD20^+$) и повышение содержания естественных киллеров (NK-клеток- $CD16^+$). При этом следует отметить, что недостаточность клеточного звена со снижением общей клеточности, обуславливающей лимфопению, сопровождалась повышением функциональной активности ($CD71^+$, ИЛ-2R-кл.-рецепции к ИЛ-2, экспрессии HLA-DR II класса гистосовместимости).

При оценке состояния гуморального иммунитета до проведения иммунотерапии в исследуемых группах кардиохирургических больных была выявлена активация гуморального звена (IgG и IgM, ЦИК), свидетельствующая о возможной персистенции антигена инфекционной или аутологической природы, а также характеризующая активный воспалительно-деструктивный процесс, протекающий остро, на что указывают высокие значения ЦИК (накопление продуктов реакции антиген-антитело) и, в частности, повышенный уровень IgM.

Анализ состояния фагоцитарно-макрофагальной системы, которая является ключевым звеном противoinфекционного иммунитета, до проведения имму-

Таблица 1

Динамика показателей иммунного статуса кардиохирургических больных при проведении иммунокоррекции

Иммунологические показатели, %	Контрольная группа (n=25)	До иммунокоррекции		После иммунокоррекции	
		Группа сравнения (n=42)	Основная группа (n=43)	Группа сравнения (n=42)	Основная группа (n=43)
Лимфоциты	32,5±4,8	24,4±2,6	27,2±2,2	24,2±1,9	30,0±2,0 ↓ +
Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	67,5±4,6	60,0±3,0 •	58,4±3,4 •	65,1±2,3 ↓	69,8±2,5 ↓*
Т-•елперы (CD4 ⁺)	43,9±3,7	34,6±1,6 •	32,0±3,1 •	37,0±2,5 ↓	45,5±2,4 ↓*+
Т-цитотоксические (CD8 ⁺)	28,1±3,6	20,5±1,6 •	16,7±2,2 •	24,4±1,3 ↑*	25,7±2,0 ↑*+
В-лимфоциты (CD20 ⁺)	10,1±1,5	7,6±1,0	6,3±1,1	8,2±0,7 ↑	8,6±0,9 ↑*
NK-клетки (CD16 ⁺)	13,9±1,6	12,7±3,9	19,5±2,9 •	13,8±1,4	14,5±2,0 ↓
HLA-DR	11,5±3,5	16,8±2,5	17,6±2,1 •	13,0±1,1 ↓*	15,7±1,7 ↓
IL2-R ⁺ -кл. (CD25 ⁺)	3,2±1,6	4,6±1,1	5,6±0,9	4,0±1,2	3,3±0,1 ↓*+
CD71 ⁺	3,0±0,5	5,1±1,2 •	8,7±2,0 •	6,6±1,7 ↑	11,0±2,8 ↑+
IgG, г/л	13,0±0,9	14,0±2,2	15,5±0,9	16,0±1,0	16,0±1,8
IgA, г/л	2,5±0,4	2,0±0,4	2,5±1,1	3,0±0,2 ↑*	3,6±0,3 ↑*+
IgM, г/л	1,5±0,2	1,9±0,3	2,7±0,4 •	1,7±0,2	1,6±0,4 ↓*
ЦИК, у.е.	153,0±40,1	450,4±67,7 •	588,0±155,3 •	225,1±34,2 ↓*	350,5±55,3 ↓*
Фагоцитарный индекс, %	75,5±3,5	51,7±2,9 •			
	52,7±2,8 •	57,3±3,5	65,6±4,2 ↑*		
Фагоцитарное число, у.е.	5,5±1,7	3,5±0,3	3,1±0,2 •	4,0±0,1 ↑*	5,0±0,8 ↑*+

Обозначения: • - достоверное различие с группой контроля (p<0,05); * - достоверное различие по сравнению с исходным уровнем (p<0,05); + - достоверное различие с группой сравнения (p<0,05); ↑, ↓ - повышение/снижение показателя по сравнению с исходным уровнем.

нокоррекции выявил нарушение функциональной активности нейтрофилов/моноцитов, проявляющееся существенным торможением поглотительной активности нейтрофилов по тесту фагоцитоза.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что современные методы оценки иммунного статуса позволяют обнаруживать пораженные звенья иммунной системы у кардиохирургических больных при патологии, однако, эти показатели являются неспецифическими, однотипными и происходят как на клеточном, так и на гуморальном уровне.

Эффект иммунокоррекции при нарушениях разных звеньев иммунной системы зависит от функциональной сопряженности и, особенно, от состояния эффекторного звена, каким считается система фагоцитов. Очевидно, что интегральным критерием действия иммуномодуляторов, как *in vitro*, так и *in vivo*, конечным итогом их назначения принято считать усиление функционального состояния нейтрофилов, оцениваемое по уровню фагоцитоза и кислородному метаболизму. Поэтому в нашей работе проблеме выбора иммуномодулятора мы попытались ре-

шить, оценивая чувствительность клеток периферической крови больных к препаратам в хемилюминесцентом тесте.

После проведения иммунокоррекции в обеих группах кардиохирургических больных наблюдалась нормализация показателей иммунного статуса. Однако проведенная иммунотерапия с определением чувствительности больного к иммуномодулятору показала более достоверные изменения клеточного звена иммунитета: повышение уровня лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций, В-лимфоцитов, а также снижение уровня NK-клеток до нормальных значений. Уменьшались признаки воспалительной реакции (снижение HLA-DR, IL-2R-рецепции к IL-2). При этом нормализация клеточного звена проходила с нарастанием пролиферативной способности клеток (CD71⁺).

После курса иммунотерапии в обеих исследуемых группах больных отмечена нормализация уровня В-лимфоцитов, нарастание уровня IgA, а также выявлено достоверное снижение уровня IgM и уменьшение содержания ЦИК. Однако более выраженный эф-

Таблица 2

Интерфероновый статус кардиохирургических больных при проведении иммунокоррекции

Интерфероновая реакция лейкоцитов	Норма (МЕ/мл)	Количество пациентов с уровнем ИНФ в пределах нормы, % (титры ИНФ, МЕ/мл)					
		Основная группа			Группа сравнения		
		До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ИНФ в сыворотке	<2-8	40 (18,5±0,1)	92 (7,9±2,2)	0,048	42 (17,2±2,3)	68 (10,5±1,8)	0,192
α-ИНФ	64-640	12 (45,3±12,5)	65 (69,0±13,7)	0,025	10 (40,2±12,2)	38 (61,5±12,7)	0,326
γ-ИНФ	32-64	8 (8,1±1,4)	78 (45,2±5,1)	0,01	8 (7,7±1,5)	18 (12,5±2,4)	0,722

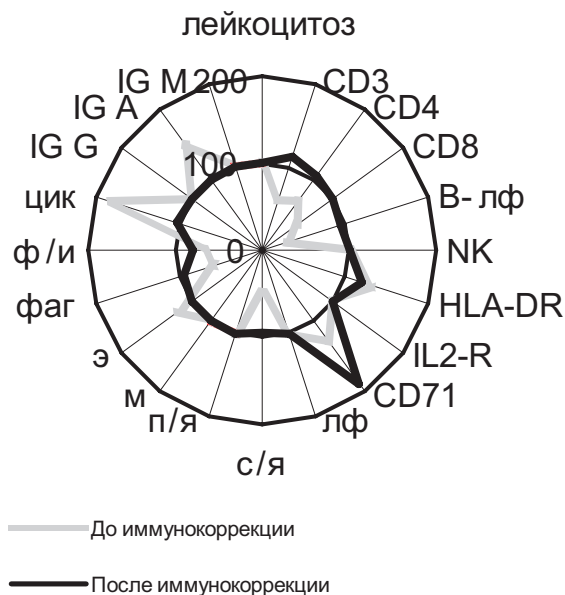


Рис. 1. Динамика иммунологических показателей больного Ж. до и после проведения иммунокорригирующей терапии полиоксидонием.

Круг – принятые за 100% иммунологические показатели здоровых доноров крови.

фект наблюдался в группе больных при определении чувствительности к иммуномодуляторам в хемилюминесцентном тесте.

Использование индивидуально подобранной иммунотерапии обеспечивало достоверный, более выраженный эффект повышения фагоцитарных показателей в основной группе по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, индивидуальный подбор, основанный на реакции клеток периферической крови на вводимый препарат, позволяет в течение короткого времени подобрать иммунокорректор, на который организм больного ответит нормализацией своих иммунологических показателей с устойчивой коррекцией ВИД.

Учитывая, что одним из ключевых параметров при введении в организм иммуномодулирующих препаратов, определяющих эффективность иммунного ответа, является профиль интерферонов в крови пациента, представлялось важным изучить содержание их до и после проведения иммунокорригирующей терапии.

При оценке ИФН-статуса у кардиохирургических больных выявлена картина нарушений системы интерферона, характеризующаяся определенной степенью повышения титра циркулирующего ИФН с одновременным подавлением ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов (табл. 2), наблюдаемая при стрессах, вирусных и бактериальных инфекциях [5].

После проведения курса иммунокорригирующей терапии наблюдалась существенная статистически

значимая по отношению к исходным данным динамика показателей интерферонового статуса. Наибольший стимулирующий эффект в отношении продукции интерферонов наблюдался у пациентов основной группы (на основе индивидуального подбора): уровень сывороточного ИФН в основной группе снижался до показателей нормы, средняя способность к продукции γ -ИФН увеличивалась более чем в 5 раз. Имевшее место снижение способности к продукции α -ИФН выросло на 50%, средние показатели α -ИФН повышались до нормальных значений. В то же время в группе сравнения после проведения иммунокоррекции отмечался менее выраженный эффект.

Следует отметить, что после проведения иммунокоррекции количество больных с нормальными показателями ИФН-статуса было достоверно выше в группе с определением индивидуальной чувствительности к иммунокорректору.

Проведение иммунокоррекции на основе индивидуального подбора иммуномодуляторов проиллюстрировано клиническим примером.

Клинический пример.

Больной Ж., (607/02), 59 лет, поступил в отделение 06.05.2002 г. с диагнозом: Атеросклероз с поражением коронарных артерий, ИБС, стенокардия напряжения, ФК III, постинфарктный кардиосклероз, хр. аневризма левого желудочка.

При проведении иммунологического обследования больного Ж. до иммунотерапии были выявлены отклонения в иммунной системе (рис.1):

Исходя из полученных результатов иммунологического обследования больного Ж., наиболее рациональным явилось бы использование средств заместительной терапии: природные и синтетические пептиды тимуса (имунофан, тактивин, тималин), однако на основании проведенного индивидуального подбора иммуномодуляторов препаратом выбора был Полиоксидоний (рис.2):

ИСимунофан=0,9; ИС полиоксидоний=2,0; ИС-реаферон=1,1; ИСциклоферон=1,1.

Инкубация с другими препаратами не вызывала достоверных изменений параметров кривой ХЛР. Поэтому препаратом выбора явился Полиоксидоний, что свидетельствует о наличии способности этого иммунокорректора у данного больного стимулировать нейтрофилы, увеличивая их провоспалительный потенциал и возможность к более высокой генерации АФК, повышая тем самым бактерицидный потенциал клеток.

После проведения иммунокорригирующей терапии в комплексе консервативного лечения отмечалась положительная динамика изменений показателей иммунограммы с нормализацией клинического статуса.

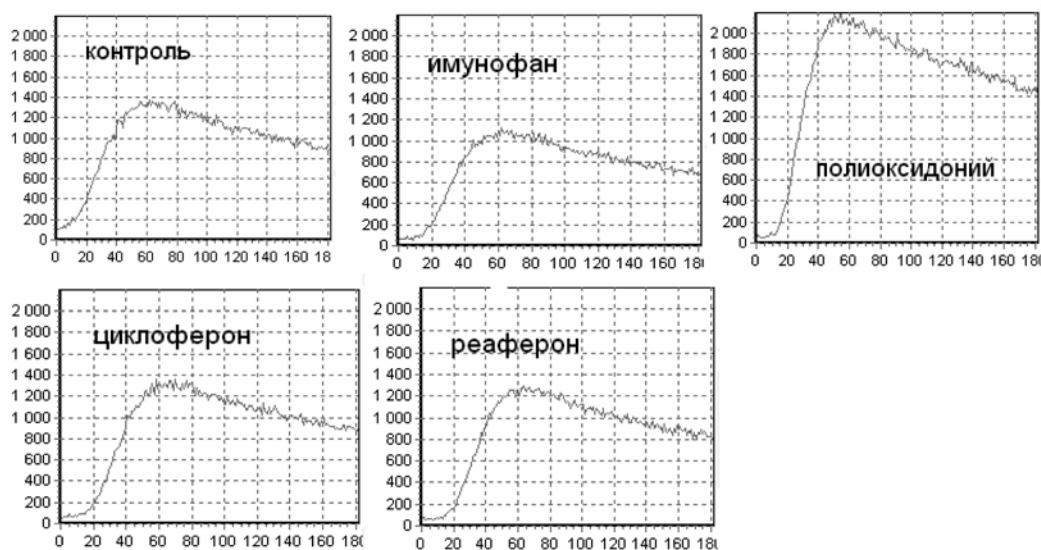


Рис.2. Кривые хемилюминесцентной реакции при анализе индивидуальной чувствительности к иммуномодуляторам у больного Ж.

Заключение

Результаты данного исследования показали, что иммуномодуляторы, отобранные в ХЛ-тесте, вызывают более выраженное, быстрое восстановление иммунного гомеостаза у больных по сравнению с препаратами, назначаемыми только по выявленным отклонениям в иммунограмме. Кроме того, отобранные в ХЛ-тесте иммуномодуляторы достоверно нормализуют показатели интерферонового

статуса, повышая способность клеток к выработке эндогенного α - и γ -интерферона, что будет определять быстрое купирование инфекционного процесса. Таким образом, алгоритм индивидуального подбора иммунокорректоров позволяет повысить эффективность лечения вторичных иммунодефицитов у кардиохирургических больных, улучшая тем самым результаты хирургического лечения заболеваний сердца.

Литература

1. Белобородова Н.В., Попов Д.А., Бачинская Е.Н. Послеоперационные осложнения в кардиохирургии: современное состояние проблемы и перспективы // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2004, №4, с.54-58.
2. Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Винницкий Л.И. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей // Анестезиология и реаниматология, 2004, №5, с.79-83.
3. Дамбаева С.В., Мазуров Д.В., Голубева Н.М. и др. Влияние некоторых иммуномодуляторов на функциональную активность фагоцитарных клеток периферической крови доноров // Иммунология, 2000, № 6, с.15-20.
4. Добротина Н.А., Прохорова М.В., Казацкая Ж.А. Влияние полиоксидония и нативных иммуномодуляторов на иммунные реакции in vitro // Иммунология, 2005, т. 26, №3, с.152-155.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: «Медицина», 1996, с.24-44.
6. Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунокорригирующая терапия при хирургической инфекции // Анналы хирургической гепатологии, 1999, т.4, №1, с.88-95.
7. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине // Аллергология и иммунология, 2000, т.1, № 3, с.18-28.
8. Романцев М.Г., Аспель Ю.В. Циклоферон (таблетированная форма) в клинической практике. Санкт-Петербург, 2001, с.86-88.
9. Самойленко О.И. Функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов онкологических больных и ее регуляция $\alpha 2$ -интерфероном. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2001, с.19-22.
10. Ступина В.А., Гридчик И.Е., Коваленко А.Л. Применение иммуномодуляторов в хирургической клинике. Методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Москва, 2005, с.14-34.
11. Arndt P., Abraham E. Immunological therapy of sepsis: experimental therapies // Int. Care. Med., 2001, vol.27, p.104-115.
12. Friedrich I., Silber R., Bauman B. et al. IgM-enriched j-immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery // Eur. J. Med. I. Res., 2002, dec.17; 7(12): 544-549.

Abstract

The authors propose the method of individual assessment of immuno-correcting agents' effects on peripheral white blood cells activity (chemiluminescent test). In cardiosurgery patients individually selected immuno-correcting agents more effectively normalize immune status and correct immune dysbalance.

Keywords: Immunocorrection, individual immunomodulator selection, chemiluminescent method, cardiosurgery patients.

Поступила 10/11-2006

ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ОСОБЕННОСТИ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бекезин В.В., Козлова Л.В., Милягин В.А., Козлова И.С.
Смоленская государственная медицинская академия

Резюме

Оценено состояние сосудодвигательной функции эндотелия у 66 детей и подростков с ожирением и МС в возрасте 11-16 лет. Патологический результат пробы с физической нагрузкой (ФН) по данным реовазографии выявлялся у 71,4 % детей с МС, что свидетельствовало о наличии у них эндотелиальной дисфункции (ЭД). При этом вазоконстрикция у детей с МС регистрировалась в 1,77 раза чаще, чем у детей с ожирением ($p < 0,05$). Сделан вывод о необходимости ранней коррекции ЭД у детей с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелий, сосудодвигательная функция, реовазография, ювенильный возраст.

Ремоделирование сосудов при метаболическом синдроме (МС), с одной стороны, является следствием воздействия инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, а также повышенного артериального давления (АД) на сосудистую стенку, с другой — само по себе ведет к развитию и прогрессированию инсулинорезистентности и артериальной гипертензии [2, 12]. Ремоделирование сосудов состоит из обратимого функционального компонента, обусловленного эндотелиальной дисфункцией и необратимого — артериосклероза в виде генерализованных дегенеративных изменений артериальной меди. Воздействуя на функциональный фактор ремоделирования сосудов можно предотвратить или замедлить прогрессирование структурной перестройки сосудистой стенки, а, стало быть, повлиять на развитие инсулинорезистентности и артериальной гипертензии (АГ). При этом сведения о состоянии сосудистой реактивности у взрослых больных ожирением или МС ограничиваются немногочисленными публикациями [5, 9], а у детей и подростков — отсутствуют.

Для косвенной оценки эндотелиальной дисфункции (функциональной констрикции сосудов) чаще применяют пробы с использованием реовазографического, сфигмографического или доплерографического методов исследования [6, 13]. С этой целью наиболее часто в литературе [4] используют показатель расширения диаметра артерии на фоне различных проб (потокзависимая вазодилатация), а также процентное соотношение линейной скорости кровотока после пробы к ее исходному уровню. При этом наиболее часто для оценки сосудодвигательной функции эндотелия используются сосуды мышечного типа [3, 4].

В связи с этим определилась цель нашего исследования — изучить особенности сосудодвигательной

функции эндотелия у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности.

Материал и методы

Обследовано 66 детей и подростков с ожирением в возрасте 11-16 лет (табл. 1). У обследованных детей определяли антропометрические (масса тела (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), гормональные (иммунореактивный инсулин — ИРИ) и лабораторные (гликемия натощак, общий холестерин, мочевая кислота) параметры. Для определения иммунореактивного инсулина применялся иммуноферментный метод с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США). Инсулинорезистентность оценивалась по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии и малой модели гомеостаза с определением параметра НОМА-R, вычисляемого по формуле: УГН (уровень гликемии натощак, ммоль/л) $\times$ УИН (уровень инсулина натощак, мкЕД/мл) / 22,5 [1]. При этом индекс НОМА-R < 2 свидетельствовал об отсутствии инсулинорезистентности.

Все обследованные дети в зависимости от уровня инсулинорезистентности были условно разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 32 ребенка с ожирением и сохраненной чувствительностью к инсулину (НОМА-R < 2). 2-ю группу составили 34 ребенка с НОМА-R ≥ 4 . При этом индекс НОМА-R ≥ 4 , подтверждающий наличие инсулинорезистентности, регистрировался у 21 ребенка. Клинико-лабораторная характеристика детей 1-й и 2-й групп свидетельствовала о более высокой частоте регистрации артериальной гипертензии, ожирения III степени и выраженных изменений лабораторных показателей у детей с НОМА-R ≥ 4 (табл. 1). Выявленные изменения у детей

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей

Параметры	Группы	
	1-я (n=32)	2-я (n=34)
Лабораторные данные (M±m): ИРИ базальный (мкЕД/мл):	15,6±1,7	29,5±3,1*
НОМА-R	1,7±0,09	5,4±0,07*
ОХ (ммоль/л)	4,13±0,08	5,12±0,05*
Мочевая кислота (мкмоль/л)	271±26,4	366±21,3*
Клинические данные: АГ всего	4 (12,5 %)	9 (26,4 %)
лабильная АГ (абс., %),	4 (12,5 %)	3 (8,8 %)
стабильная АГ (абс., %)	0 (0 %)	6 (17,6 %)
Миокардиодистрофия (абс., %)	2 (6,3 %)	7 (20,6 %)
Жировой гепатоз (абс., %)	2 (6,3 %)	5 (14,7 %)
Сахарный диабет 2 типа (абс., %)	0 (0 %)	1 (2,9 %)
Ожирение (абс., %): 1 степень	18 (56,3 %)	3 (8,8 %)*
2 степень	10 (31,2 %)	16 (47,1 %)
3 степень	4 (12,5 %)	15 (44,1 %)
ИМТ (кг/м ²) (M±m)	27,2±1,89	33,4±1,21*
ОТ/ОБ (M±m)	0,84±0,02	0,89±0,01*

Примечание: * - достоверность различий (p<0,05) между параметрами у детей 1-й и 2-й групп.

2-й группы свидетельствовали о формировании у них метаболического синдрома.

В контрольную группу вошли 15 практически здоровых детей и подростков 11-16 лет со средними по возрасту и полу антропометрическими параметрами. При этом достоверных возрастно-половых различий между контрольной, 1-й и 2-й группами не зарегистрировано.

Реовазографию конечностей (предплечье и голень) проводили с применением диагностического комплекса «Кардио» на базе ПЭВМ-586 (Тверь, 1993). Для этого синхронно регистрировали реовазограммы сонной, тибиальной и лучевой артерий и определяли время запаздывания периферического пульса по отношению к центральному — время распространения пульсовой волны (ВРПВ, сек). Измерив расстояние между точками регистрации реовазограммы сонной и тибиальной (L2, м), сонной и лучевой артерий (L1, м), рассчитывали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам мышечного типа (на участке сонная—лучевая (каротидно-радиальный сегмент — КРС) и сонная-тибиальная (каротидно-тибиальный сегмент — КТС) артерии по формуле: $СРПВ = L1(L2)/ВРПВ$,

где СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ВРПВ — время распространения пульсовой волны; L— расстояние между точками регистрации центрального и периферического пульса.

На втором этапе для уточнения вклада в процесс сосудистого ремоделирования функциональной вазоконстрикции, то есть эндотелиальной дисфункции, у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой. При этом СРПВ оценивали до и после проведения физической нагрузки (30 приседаний за 1 минуту) с последующим расчетом процента изменения СРПВ: %

$СРПВ = \{ (СРПВ_{исх} - СРПВ_{фн}) / СРПВ_{исх} \} 100$ на КРС сосуда. Признаком ЭД считали уменьшение менее чем на 10 % СРПВ на фоне физической нагрузки (% СРПВ), свидетельствующее о недостаточной вазодилатации [3, 13].

Определение микроальбуминурии в моче проводилось с помощью тест-полосок «Micral-Test II» фирмы «Roche» (Франция). Микроальбуминурия диагностировалась при двукратном определении альбуминурии в диапазоне от 20 до 200 мкг/мин. Суточная протеинурия в диапазоне до 150 мг расценивалась как физиологическая, а более 150 мг — как патологическая.

Все обследованные дети и подростки с ожирением получали гипокалорийное питание с учетом индивидуальных характеристик (возраста и пола) и дозированные физические нагрузки (ЛФК). Медикаментозная терапия не проводилась.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Statgraphics Plus for Windows 98 и Excel 97 фирмы Microsoft с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ полученных результатов, по данным реовазографического метода исследования, свидетельствовал о достоверно более высоких показателях СРПВ по артериальным сосудам каротидно-радиального и каротидно-тибиального сегментов у детей с МС по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Соответственно у детей 2-й группы регистрировались достоверно более низкие значения времени распространения пульсовой волны по сосудам вышеуказанных сегментов (табл. 2). У детей 1-й груп-

Таблица 2

Показатели СРПВ у детей с ожирением и МС и у детей контрольной группы по данным реовазографии ($M \pm m$)

Параметры реовазографии	Группы		
	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=34)	Контрольная группа (n=15)
Каротидно-радиальный сегмент справа: СРПВ	6,16±0,32	6,74±0,29*	5,21±0,35
ВРПВ, сек	0,128±0,009	0,115±0,008*	0,151±0,011
Каротидно-радиальный сегмент слева: СРПВ, м/с	6,19±0,35	6,79±0,28*	5,23±0,34
ВРПВ, сек	0,127±0,010	0,114±0,007*	0,151±0,011
Каротидно-тибиальный сегмент справа: СРПВ	9,3±0,81	11,6±0,76*	8,6±0,81
ВРПВ, сек	0,181±0,008	0,150±0,007*	0,201±0,013
Каротидно-тибиальный сегмент слева: СРПВ, м/с	9,3±0,88	11,4±0,83*	8,5±0,83
ВРПВ, сек	0,181±0,007	0,152±0,006*	0,202±0,014

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами контрольной группы и параметрами 1-й и 2-й групп.

Таблица 3

Динамика СРПВ у детей с ожирением и МС и у детей контрольной группы на фоне физической нагрузки

Параметры реовазографии (справа)	Группы		
	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=21)	Контрольная группа (n=15)
Предплечье (КРС): СРПВ(исх) м/с	6,18±0,34	6,78±0,31*	5,21±0,35
СРПВ(фн) м/с	6,01±0,33* "	7,02±0,30*	4,32±0,35
% СРПВ (%)	29,6±1,21* "	15,3±0,68*	39,6±2,35
Голень (КТС): СРПВ (исх) м/с	9,3±0,88	11,4±0,86*	8,6±0,81
СРПВ (фн) м/с	9,02±0,76 "	11,8±0,83*	7,2±0,68
% СРПВ (%)	21,8±1,72* "	14,4±1,23*	28,7±2,31

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами контрольной группы и 1-й и 2-й групп; " - достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами 1-й и 2-й групп.

пы различия в СРПВ и ВРПВ по сравнению с детьми контрольной группы носили аналогичный, но менее выраженный ($p > 0,05$) характер. Таким образом, скорость распространения пульсовой волны у детей с ожирением находилась в прямой зависимости от состояния инсулинорезистентности и свидетельствовала о повышении жесткости сосудистой стенки преимущественно у детей с метаболическим синдромом.

В дальнейшем для уточнения вклада эндотелиальной дисфункции в процесс сосудистого ремоделирования у обследованных детей была проведена функциональная проба с физической нагрузкой.

У детей с ожирением более часто регистрировалась адекватная реакция сосудов на физическую нагрузку, проявляющаяся снижением СРПВ на фоне пробы более чем на 10 % по сравнению с исходной СРПВ. В то время как у детей с МС на фоне более высоких ($p < 0,05$) исходных параметров СРПВ регистрировалось сохранение этих параметров и после пробы с физической нагрузкой (табл. 3). Так, патологический результат данной пробы (изменение % СРПВ после пробы не более, чем на 10 %) выявлялся у 71,4 % детей с МС, что свидетельствовало об эндотелиальной дисфункции.

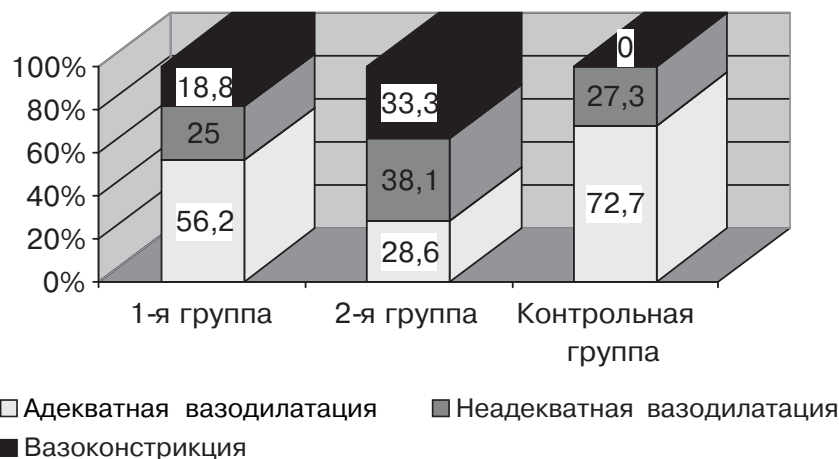


Рис. 1. Варианты ответной реакции сосудов на пробу с физической нагрузкой по данным реовазографии у обследованных детей.

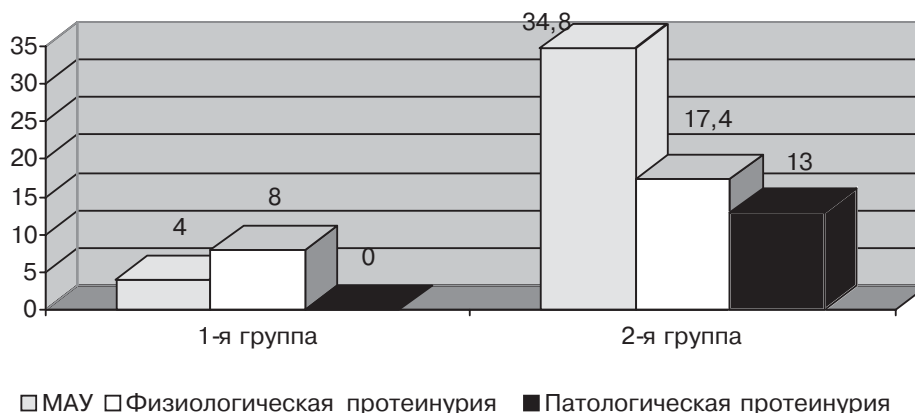


Рис 2. Частота встречаемости МАУ, физиологической и патологической суточной протеинурии у детей и подростков с ожирением и МС.

При индивидуальном анализе состояния эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с ожирением и МС были выделены 2 типа патологической ответной реакции: недостаточная степень вазодилатации ($\pm 10\%$ СРПВ) и вазоконстрикция ($\% \text{ СРПВ}$ от 10% и менее). При этом у детей с МС вазоконстрикция регистрировалась в 1,77 раза чаще, чем у детей с ожирением ($p < 0,05$). У детей контрольной группы патологическая ответная реакция в виде вазоконстрикции не определялась (рис. 1). Вазоконстриктивный вариант ответа на физическую нагрузку, наиболее часто регистрируемый у детей с ожирением и подтвержденной инсулинорезистентностью, характеризовал стойкую, малообратимую вазоконстрикцию, подтверждающую развитие процессов ремоделирования сосудов.

Известно, что проявлением эндотелиальной дисфункции, наряду с эндотелий-зависимой вазоконстрикцией, является микроальбуминурия, переходящая в дальнейшем в протеинурию. В связи с этим было проведено изучение состояния данного маркера эндотелиальной дисфункции у детей с ожирением и МС. На первом этапе у детей и подростков определяли суточную протеинурию (физиологическая или патологическая), а при отсутствии белка в моче — микроальбуминурию трехкратно.

Согласно полученным данным, у детей с МС протеинурия (физиологическая или патологическая) и микроальбуминурия регистрировались соответственно в $30,4\%$ и $34,8\%$ случаев (рис. 2) и достоверно превышали частоту встречаемости данных параметров у детей с ожирением ($p < 0,05$).

Полученные в ходе проведенного исследования результаты дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция является одним из ранних (доклинических) негативных эффектов инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, спо-

собствуя, с одной стороны, нарастанию инсулинорезистентности, а с другой — прогрессированию ремоделирования сосудов (как самостоятельный фактор риска).

Заключение

Таким образом, ожирение и сопровождающая его инсулинорезистентность способствуют у детей и подростков нарушению сосудодвигательной функции эндотелия и повышению его проницаемости, т.е. развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, приводит, с одной стороны, к функциональной, а в последующем и к необратимой вазоконстрикции, а с другой, вовлекая в процесс сосуды клубочкового аппарата почек — к микроальбуминурии и в дальнейшем — к патологической протеинурии. Эти два критерия являются значительными факторами риска кардиоваскулярных нарушений при метаболическом синдроме [5, 7, 10]. При этом стойкая вазоконстрикция напрямую, а также опосредованно через повышение внутрисосудового давления, т.е. через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к ремоделированию сосудистой стенки, т.е. к формированию и прогрессированию кардиоваскулярного метаболического синдрома. Формируется порочный круг: усиление эндотелиальной дисфункции сопровождается повышением инсулинорезистентности, а та, в свою очередь, — прогрессированием эндотелиальной дисфункции. В связи с этим необходимо проведение своевременных и, в первую очередь, немедикаментозных мероприятий (гипокалорийная диета, физические нагрузки), направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях ее развития у детей с ожирением, т.е. до формирования выраженной инсулинорезистентности.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Перспективы влияния гипотензивной терапии на патогенетические механизмы синдрома инсулинорезистентности// Проблемы эндокринологии.-2005.- №1.- С.34-40.
2. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии//Consilium medicum.- 2004.- Том 6.- №5.- 2004.- С.315-319.
3. Воробьев С.В., Мишина Е.В., Сирицына Ю.В. и др. Влияние квинаприла на эндотелиальную дисфункцию артерий и функциональное состояние калликреин-кининовой системы у больных артериальной гипертензией//Вестник ВолГМУ.-2006.-№1.- С.41-44.
4. Демченко, Е. А., Вахрамеева, Н. В., Бутомо, М. И. и др. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией//Вестник аритмологии.-2006.-№41.-С. 33-38
5. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Колганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии//Сердечная недостаточность.- 2005.- Том 6.- №1.- С.16-18.
6. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки//Вестник ВолГМУ.-2006.- №1.-С.3-8.
7. Кочкина М.С., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение (обзор)//Кардиология.-2005.-№1.-С.63-71
8. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В., Абраменкова Н.Ю., Уатве Т., Нитта С.И. Новый автоматизированный метод определения распространения скорости пульсовой волны//Функциональная диагностика.- 2004.-№1.-С.33-39
9. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома?//Русский медицинский журнал.- 2001.- Том 9.- №2.- С.88-90.
10. Clausen P., Jensen J.S., Jensen G., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects// Circulation.- 2001.-Vol. 103.-P. 1869–1874
11. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of brachial artery // J Am Coll Cardiol -2002.- Vol.39.-P.257-265.
12. Khozyinova N., Milyagina I., Milyagin V. Arterial stiffness and cardiac remodeling in hypertensive patients//Am. J. Hypertension.- 2004.-Vol.17(5).-P.1207
13. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation // Am J Cardiol -2001.-Vol.88(2A).- P.318-348.

Abstract

Endothelial vasoactive function was assessed in 66 children and adolescents aged 11-16 years, with obesity and metabolic syndrome (MS). Pathological result of rheovasography stress test was observed in 71,4% of MS children, pointing to endothelial dysfunction (ED) presence. In MS children, vasoconstriction was identified more often than in obese children – by 1,77 times ($p<0,05$). Therefore, there is a need for early ED correction in MS children.

Keywords: metabolic syndrome, endothelial vasoactive function, rheovasography, adolescents

Поступила 05/11-2006

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С I СТАДИЕЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Кириченко А.А., Токарева Т.А., Эбзеева Е.Ю.

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии, Москва

Увеличение продолжительности жизни в большинстве экономически развитых стран мира сопровождается относительным ростом частоты хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга. Хронические цереброваскулярные заболевания, к которым относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), с одной стороны, являются фактором риска развития инсульта, а с другой — причиной постепенного нарастания неврологических и психических расстройств [1, 2].

Термином «дисциркуляторная энцефалопатия» обозначается цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях мозга. С учетом клинических проявлений различают три стадии ДЭ. Первая стадия ДЭ характеризуется рассеянной, легко выраженной симптоматикой поражения мозга: асимметрия носогубных складок, девиация языка, анизорефлексия и др. При этом, как и у больных с НПНКМ, часто отмечаются жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти (не профессиональной) и работоспособности. Больные рассеянно, раздражительны, слезливы, настроение у них часто подавленное. Им трудно переключаться с одного вида деятельности на другой. Дифференцировать эту стадию ДЭ с НПНКМ позволяют наличие отдельных симптомов органического поражения мозга и стойкость субъективных нарушений, которые не проходят после отдыха [1-3].

Одной из основных причин, которые обуславливают возникновение и развитие ДЭ, является артериальная гипертензия (АГ). Артериальная гипертензия вызывает в артериях мозга повреждение эндотелия, пролиферацию интимы и меди, ведущие к уменьшению просвета и повышению реакции артерий на суживающие стимулы, увеличение отложения коллагена в адвентиции, ограничивающим их способность к расширению, образование микроатером, липогигантоз и фибриноидный некроз [3, 4].

Предупреждение дальнейшего повреждения мозга предполагает адекватный контроль артериальной гипертензии. При коррекции артериальной гипертензии у пациентов с ДЭ необходима известная осторожность, так как вследствие ремоделирования артериальной системы произошедшей под воздействием артериальной гипертензии, при снижении АД возмож-

но возникновение гипоперфузии мозга. Значительное снижение АД может привести к ухудшению когнитивных функций, усугублению неврологической симптоматики и к развитию церебрального инсульта [3, 5]. Изучение влияния антигипертензивной терапии на динамику клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии (хроническая ишемия мозга) является актуальной проблемой, требующей дальнейшего исследования.

Цель исследования: Оценить динамику цереброваскулярных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ДЭП на фоне антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Обследовали 35 больных с гипертонической болезнью и признаками дисциркуляторной энцефалопатии в возрасте 50-65 лет (средний возраст $56,94 \pm 4,56$). Согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2004г.) у 13 пациентов (37,1%) выявлена гипертоническая болезнь 2 степени, у 22 пациентов (62,9%) — 3 степени. В среднем уровень систолического АД составил $163,9 \pm 13,1$ мм рт.ст., а диастолического — $102 \pm 8,82$ мм рт.ст. Никто из пациентов ранее адекватной антигипертензивной терапии не получал. По продолжительности заболевания пациенты распределились следующим образом: до 5 лет — 9 (25,7%), от 5 до 10 лет — 5 (14,3%), более 10 лет 21 (60%) человек.

В исследование не включали больных, перенесших инсульт, со стенозирующим атеросклерозом сонных и позвоночных артерий, сердечной недостаточностью IV функционального класса, постоянной мерцательной аритмией, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом.

Клиническое обследование больных было направлено на выявление начальных признаков дисциркуляторной энцефалопатии и включало в себя расспрос (жалобы, анамнез), физикальные методы исследования, включая оценку неврологического статуса. В процессе обследования дополнительно использовались следующие методики: оценка «качества жизни» при помощи стандартизованного вопросника САН, вопросники Бека и Гамильтона для выявления тревоги и депрессии, шкала памяти Векслера, шкала деменции Матиса. Для оценки реакции и concentra-

Таблица 1

Динамика артериального давления

АД	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
САД мм рт.ст.	161,2± 13,1	146,85±12,9 *	139,75±9,0*	134,35± 7,8*
ДАД мм рт.ст.	100,81± 6,6	93,08± 8,8*	87,59±6,45*	83,43± 5,6*

Примечание: * - $p < 0,001$.

ции внимания использовали пробу «реакция на движущийся объект» и таблицы Шульте.

С целью достижения целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт.ст.) проводилась терапия иАПФ 20 мг/сутки (Берлиприл фирмы Берлин-Хеми Менарини). При отсутствии эффекта от монотерапии через 4 недели от начала лечения дополнительно назначали диуретик (гипотиазид 12,5-25 мг/сутки). При недостаточном эффекте от комбинированной гипотензивной терапии, дополнительно назначали антагонист кальция дигидропиридинового ряда (6 больных - 17,15%). Все пациенты получали антигипертензивную терапию в течение 6 месяцев.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы «БИОСТАТИСТИКА». Рассчитывали средние величины, их стандартные средние ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ) или по t-критерию Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исходно все пациенты предъявляли жалобы на головные боли, головокружения, снижение памяти, внимания и работоспособности.

Головную боль связывали с повышением АД 11 (31,4%) больных, с физическим перенапряжением — 17 (48,57%), со стрессом — 29 (82,86%). Выраженность головной боли по ВАШ составила 49%. Среди факторов провоцирующих головокружение 19 (54,3%) больных отметили повышение АД, 8 (22,8%) — физическое перенапряжение, 12 (34,3%) — эмоциональный стресс. Головокружение было несистемным и носило пароксизмальный характер.

Нарушения чувствительности в виде гиперестезии выявлены у 2,9% больных, асимметрия чувствительности отмечена у 8,57% пациентов. Гиперрефлексия была выявлена у 5 (14,3%) больных, гипорефлексия — у 10 (28,6%) человек, асимметрия рефлексов — у 12 (34,3%) пациентов. У 6 (17,1%) пациентов имела анизокория, вялость фотореакции и изменение полей зрения — у 6 (17,1%), нистагм у 2 (5,7%), сглаженность носогубной складки у 6 (17,1%), девиация языка у 10 (28,6%), затруднения при выполнении пальценосовой пробы отмечены у 29 (82,9%), нарушение равновесия в пробе Ромберга у 35 (100%).

Всем пациентам, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось исследование психического статуса. В результате проведенного тестирования по стандартизованным шкалам на наличие тревоги и депрессии у 34 (97,1%) человек был выявлен повышенный уровень реактивной и личностной тревожности, у 24 (68,57%) квалифицированный как тревожное состояние. У 29 пациентов диагностировано наличие депрессии: у 16 (45,7%) больных мягкой и у 13 (37,1%) средней степени. Средний балл депрессии по шкале Бека составил 11,4 (результат от 0 до 3 баллов расценивается как отсутствие депрессии, 4-7 — легкая депрессия, 8-15 — средняя, 16 и больше — тяжелая).

Пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами предъявляли жалобы на нарушение сна, слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности.

На этом фоне отмечались низкие показатели «качества жизни» по тесту САН: самочувствие — $3,84 \pm 0,52$ балла, активность — $4 \pm 1,18$ балла, настроение — $4,29 \pm 1,04$ балла.

Эквивалентный показатель памяти по шкале Векслера у пациентов с ГБ 2 и 3 степени составил $100,1 \pm 7,6$ и $101,1 \pm 12,18$ балла соответственно, что соответствует среднему уровню. Отмечено снижение кратковременной памяти и концентрации внимания, что подтверждалось данными информационно-нагрузочных проб. При проведении ИНП пациентам с ГБ 2 и 3 степени коэффициент информационной переработки исходно составил $49,62 \pm 1,9$ и $48,83 \pm 1,3\%$ соответственно ($50\% > \text{КИП} > 45\%$ — оценивается как средний, $> 50\%$ — высокий, $< 45\%$ — низкий).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии в течение 6 месяцев наблюдалась постепенная нормализация АД (табл. 1). Через 1, 3 и 6 месяцев лечения уровень САД и ДАД достоверно снизился ($p < 0,001$). Снижение АД до «целевого уровня» у пациентов с ГБ 2 и 3 степени было достигнуто через 1 месяц терапии у 6 (17,14%) и 2 (5,72%) больных, через 3 месяца лечения — у 9 (25,72%) и 6 (17,14%) человек, а к концу наблюдения — у 10 (28,57%) и 13 (37,1%) пациентов соответственно. Таким образом, «целевого уровня АД» в течение 6 месяцев удалось достигнуть у 23 (65,7%) пациентов. У остальных пациентов к 6-му месяцу терапии САД составляло $143 \pm 8,3$, ДАД — $91 \pm 6,1$ мм рт.ст.

На фоне проводимой терапии существенно уменьшилась частота и выраженность головных болей. К концу 1 месяца лечения частота возникнове-

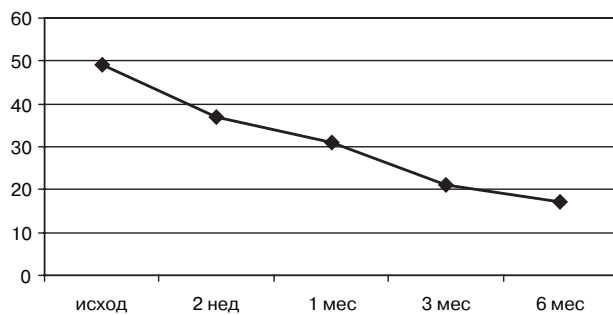


Рис. 1. Динамика выраженности головной боли и дискомфорта по ВАШ.

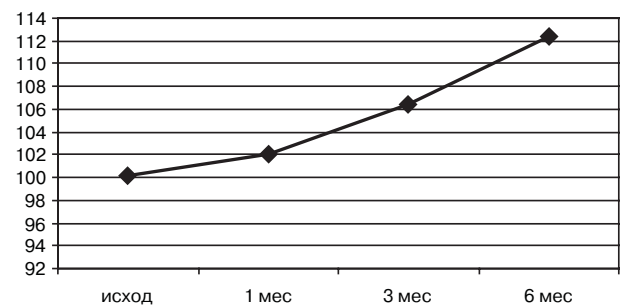


Рис. 2. Динамика эквивалентного показателя памяти по шкале Векслера.

ния головной боли уменьшилась у 15 (42,85%) человек. Жалобы на частые головные боли после первого месяца лечения жалобы сохранялись у 20 (57,1%) пациентов. Через 6 месяцев терапии частые головные боли беспокоили только 7 (20%) пациентов, у 2 (5,7%) полностью отсутствовали, а 26 (74,3%) человек отметили редкие головные боли. Интенсивность сохранившихся головных болей согласно ВАШ к концу 1 и 6 месяцев лечения уменьшилась на 9% и 18% соответственно. Суммарная же оценка по ВАШ частоты, выраженности головных болей и дискомфорта продемонстрировала существенное улучшение (рис. 1). К 6 месяцу наблюдения выраженность боли уменьшилась в 2,9 раза, снизившись до 16,90,57 ($p < 0,01$).

Жалобы на частое головокружение к концу 1 месяца наблюдения предъявляли 16 (45,7%) пациентов, редкое головокружение беспокоило 18 (51,4%) больных, у 1 (2,8%) прекратилось. Через 6 месяцев лечения частое головокружение беспокоило 2 (5,7%) больных, редкое — 24 (68,6%) и у 9 (25,7%) — отсутствовало.

Несмотря на улучшение самочувствия больных, при обследовании на фоне проводимой антигипертензивной терапии через 3 и 6 месяцев наблюдения динамики со стороны нарушения чувствительности, живости и симметричности рефлексов, глазных симптомов, сглаженности носогубной складки, девиации языка, затруднения при выполнении пальценосовой пробы, устойчивости в пробе Ромберга — не выявлено.

Улучшение самочувствия сопровождалось благоприятным изменением психического статуса.

Количество больных с симптомами тревоги к концу 6 месяцев наблюдения уменьшилось с 34 (97,1%) до 23 (65,72%). Тревожное состояние, диагностированное исходно у 24 (68,6%) пациентов, после 1, 3 и 6 месяцев терапии выявлялось у 21 (60%), 19 (54,29%) и 11 (31,43%) больных соответственно. На фоне терапии, сократилось количество больных с депрессией с 29 (82,9%) до 26 (74,3%), а также уменьшилась ее выраженность: число случаев депрессии средней тяжести

снизилось с 13 (37,1%) до 8 (22,9%). Динамика тревожно депрессивных расстройств практически не отличалась в подгруппах пациентов с достигнутым и недостижимым «целевым уровнем» АД.

Улучшение физического и психического состояния пациентов на фоне проводимого лечения подтверждается достоверным повышением показателей САН, что свидетельствует об улучшении их «качества жизни». К концу 6 месяца терапии показатели самочувствия составили 4,53±0,56 баллов, активности — 4,59±0,99 баллов, а настроения — 5,1±0,76 баллов. Различия с исходными показателями по всем трем шкалам статистически достоверно ($p < 0,001$).

Достоверное увеличение эквивалентного показателя памяти по шкале Векслера после 6 месяцев антигипертензивной терапии отмечено как у пациентов с достижением «целевого уровня» АД — 112,4±9,21 ($p < 0,001$), так и у пациентов, у которых снижение АД не достигло «целевого уровня» — 102,6±8,52 ($p < 0,001$). Выявлено достоверное улучшение показателей логической памяти, запоминания текста (рис. 2). Улучшение показателей психического контроля, запоминания цифр и парных ассоциаций не достигло статистически значимого уровня.

При повторном проведении ИНП после 6 месяцев антигипертензивной терапии выявлена тенденция к увеличению коэффициента информационной переработки (КИП), отражающая снижение числа сделанных ошибок при выполнении информационных нагрузочных проб. Число допущенных ошибок при проведении пробы «РДО» исходно составило 13,80,86, при работе с Таблицами Шульте это число соответствовало 19,71,1. Через 2 недели, при повторном проведении тех же проб, отмечалась тенденция к уменьшению количества допущенных ошибок в сравнении с исходными показателями, которая была более выражена при работе с Таблицами Шульте. Количество ошибок при этом составило: проба «РДО» — 12,81,0, Таблицы Шульте — 16,71,4.

К концу 1 месяца лечения отмечено достоверное снижение числа ошибок как при проведении пробы с Таблицами Шульте: 12,42 ($p < 0,01$), а через 3 месяца

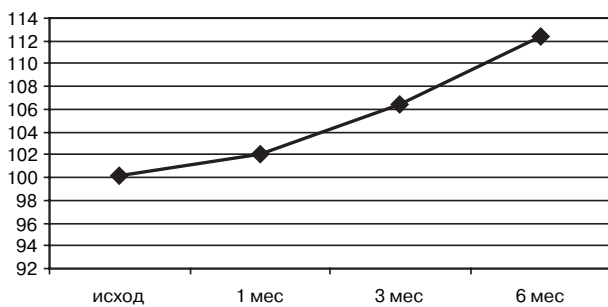


Рис. 3. Динамика количества допущенных ошибок при информационно-нагрузочной пробе.

достоверная положительная динамика ($p < 0,01$) имела по результатам проведения обеих проб (рис. 3). К концу исследования количество допущенных ошибок при пробе «РДО» уменьшилось практически в 2,6 раза, при работе с Таблицами Шульте в 3,4 раза.

Эти данные подтверждаются повышением показателей психической работоспособности пациентов. Достоверное улучшение психической работоспособности (Q) отмечено у 26 (74,3%) пациентов, причем у 18 (51,4), достиг нормального уровня. Обращает внимание отрицательная динамика показателя Q у 6 (16,7%) пациентов на фоне стабильного снижения АД до нормальных величин: к концу шестого месяца уровень САД составил $133,3 \pm 8,66$ мм рт.ст. (исходно — $161,7 \pm 16,77$) ДАД — $83,69 \pm 6,51$ мм рт.ст. (исходно — $100,6 \pm 6,35$). В тоже время, по шкале Векслера у этих пациентов отмечено улучшение показателей памяти со $100,4 \pm 9,9$ баллов перед началом лечения до $106,7 \pm 8,75$ после 6 месяцев терапии, и небольшое возрастание КИП ($49,57 \pm 1,32$ и $50,7 \pm 1,15$ соответственно). Состояние этих пациентов на протяжении всего периода наблюдения оставалось стабильным, отмечено уменьшение выраженности головных болей и несистемного головокружения.

На фоне лечения проводилась также оценка реактивности АД при воздействии психоэмоциональной нагрузки на фоне антигипертензивной терапии. Через 1 и 3, 6 месяцев терапии отмечено достоверное снижение стартовых величин САД и ДАД при проведении ИНП ($p < 0,05$). Максимальный подъем АД при ИНП наблюдался на 1 минуте исследования. Прирост САД на 1 минуте пробы через 1 месяц терапии составил 10,6 мм рт.ст. К концу 6 месяца лечения подъем САД не превышал 7,4 мм рт.ст. Повышение ДАД на 1 минуте исследования на фоне лечения также стало менее выраженным по сравнению с исходным и к концу 6 месяца терапии не превышало 6 мм рт.ст. К окончанию пробы показатели САД и ДАД достигали стартового уровня или были ниже исходных значений.

Таким образом, на фоне проводимой терапии при проведении ИНП наблюдалось достоверное снижение стартовых показателей АД, менее выраженное их

повышению во время нагрузок и возвращении к исходным значениям до окончания пробы.

Обсуждение

В настоящее время эффективность антигипертензивной терапии убедительно доказана как в отношении первичной, так и вторичной профилактики инсульта. У пациентов с артериальной гипертензией нормализация АД на основе антигипертензивной терапии представляет одно из эффективных направлений предупреждения когнитивных нарушений и деменции. Длительная плохо контролируемая артериальная гипертензия сопровождается ремоделированием артерий (гипертрофией мышечного слоя, плазматическим пропитыванием, гиалинозом стенки) приводящим к сужению их просвета. Эти процессы способны приводить к развитию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Принятая в настоящее время точка зрения о необходимости агрессивной тактики ведения больных ГБ со стремлением к обязательному снижению АД до нормализации цифр, разделяется не всеми. Существует опасение, что при нормализации АД у лиц с ДЭ может происходить ухудшение мозговой симптоматики вплоть до развития инсульта. Поэтому исследование динамики состояния больных с ДЭ на фоне антигипертензивной терапии имеет реальное практическое значение.

В данной работе приведены результаты наблюдения за состоянием 35 пациентов с гипертонической болезнью 2-3 степени и дисциркуляторной энцефалопатией на фоне терапии 20 мг/сутки эналаприла (Берлиприла), усиленной ежедневным приемом 12,5-25 мг гидрохлортиазида. Проведенная нами оценка динамики жалоб, неврологического и психического статуса, эффективности выполнения информационно-нагрузочных проб на фоне постепенного снижения АД со стремлением к достижению нормальных значений показало достоверное возрастание показателей самочувствия, активности и настроения, что свидетельствовало об улучшении «качества жизни» пациентов, снижение уровня тревожности и выраженности депрессивного синдрома, улучшение когнитивных функций, выразившееся в повышении концентрации внимания, улучшении кратковременной памяти и психической работоспособности пациентов и отсутствие динамики симптомов поражения головного мозга.

Обращает внимание отрицательная динамика показателя Q у 6 (16,7%) пациентов на фоне стабильного снижения АД до нормальных величин. Состояние этих пациентов на протяжении всего периода наблюдения оставалось стабильным, отмечено уменьшение выраженности головных болей и несистемного головокружения. У этих пациентов по шкале Векслера от-

мечено улучшение показателей памяти, а также небольшое возрастание КИП. Значение отмеченного ухудшения показателя психической работоспособности должно проясниться при дальнейшем наблюдении за этими пациентами.

Таким образом, вопреки существующим опасениям, постепенное снижение АД на фоне терапии эналаприлом (Берлиприлом) и гипотиазидом вплоть до нормальных значений без развития эпизодов гипотонии у пациентов с ДЭ не привело к прогрессированию неврологической симптоматики, улучшило их общее самочувствие и когнитивные функции, что выразилось в повышении концентрации внимания,

улучшении кратковременной памяти и снижении количества ошибок при выполнении информационно-нагрузочных проб.

Список сокращений:

АД — артериальное давление,

ВАШ — визуально-аналоговая шкала,

ГБ — гипертоническая болезнь,

ДАД — диастолическое артериальное давление,

ИБС — ишемическая болезнь сердца,

ИНП — информационно-нагрузочная проба,

САД — систолическое артериальное давление,

САН — самочувствие, активность, настроение,

ЧСС — частота сердечных сокращений.

Литература

1. Камчатнов П.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия — некоторые вопросы клиники и терапии // Русский медицинский журнал.-2004.-Т.12.-№24.-С.1414-1417.
2. Манвелов Л. С., Кадыков А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия// Клиническая геронтология.-2000.-Т.6.-№9-10.-С.21-27.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., и др. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. Москва, 2001г.
4. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. М.,-1997.
5. Парфенов В. А., Горбачева Ф. Е. Церебральные осложнения гипотензивной терапии // Клиническая медицина, 1991, № 10, с. 46-48.

Поступила 5/05-2007

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРИМЕТАЗИДА У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме

156 больным стенокардией напряжения (СН) II-III функционального класса (ФК) на фоне базовой терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами проводилась терапия триметазидом в суточной дозе 60 мг в течение 16 недель. Контрольную группу составили 40 пациентов СН II-III ФК, получавших базовую терапию. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное уменьшение количества принимаемого нитроглицерина; повышение толерантности к физической нагрузке; уменьшение количественных и качественных показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, дисперсии скорректированного интервала QT; повышение временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, триметазид, критерии эффективности.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на последние достижения медикаментозной терапии, по-прежнему снижает качество жизни больных и остается одной из основных причин смерти при сердечно-сосудистой патологии (6). Несмотря на внедрение в практику лечения ИБС новых классов лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, дезагреганты и т.д.), выживаемость больных ИБС за последние годы почти не изменилась [3]. Метаболическая терапия, направленная на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии позволяет улучшить клинические и электрокардиографические критерии проявления стенокардии напряжения [14]. Используемый в течение более 20 лет триметазидин является эффективным средством метаболической цитопротекторной терапии [11]. Широкое использование оригинального триметазида ограничено высокой его стоимостью, в связи с чем появление его генериков может позволить расширить показания к его применению. Используемые в настоящее время генерики показали их высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность [1,8]. Однако, появляющиеся на фармацевтическом рынке новые средства с положительным миопротекторным действием, требуют более комплексной оценки их эффективности, сопоставления их действия с оригинальным препаратом. Кроме того, не до конца ясными остаются: возможная длительность использования препарата и его дозировка.

Целью нашей работы явилась клиническая и электрокардиографическая оценка эффективности дженерика триметазида — триметазида (Пабяницкий фармацевтический завод, Польша АО, ПОЛЬША) у больных СН II-III ФК.

Материал и методы

В исследование, проведенное в мае 2005 — январе 2007 г.г., включены 196 пациентов СН II-III ФК (26 женщин и 170 мужчин) в возрасте от 46 до 69 лет (средний возраст — $59,4 \pm 7,2$ года). Наличие ИБС подтверждено перенесенным инфарктом миокарда у 67 (34,2%) пациентов, положительной велоэргометрической пробой у всех пациентов, диагностически значимым коронарным атеросклерозом по данным коронароангиографии у 28 (14,3%) пациентов, а функциональный класс стабильной стенокардии оценивали по критериям Канадской ассоциации кардиологов (1992 г.). В исследование не включали пациентов: с неконтролируемой артериальной гипертензией; с гипертрофией левого желудочка с диастолическим утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка свыше 13 мм.; перенесших инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения менее 3-х месяцев назад; с нарушениями сердечного ритма и проводимости (мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия выше 3 градаций желудочковых экстрасистол по Лауну, нарушение предсердно-желудочковой проводимости свыше 1 степени, полные блокады ножек пучка Гиса, наличие искусственного водителя ритма); с недостаточностью кровообращения 2Б-3 стадии; с тромбозом нижних конечностей; с хронической ишемией головного мозга и хронической ишемией нижних конечностей выше 2А стадии (ЕСА, 1992); с аневризмой левого желудочка (включая аневризмы, сочетающиеся с внутрисердечным тромбозом) и аневризмой другой локализации в артериях эластического типа; с индексом массы тела (ИМТ) свыше 30 кг/м^2 . Всем больным до начала исследования, во время исследования и после его окончания проводилась базовая не-

изменяемая терапия бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами. Основную группу составили 156 пациентов, которым на фоне базовой терапии был назначен триметазид в суточной дозе 60 мг, прием которого осуществлялся 3 раза в день во время приема пищи в течение 16 недель. Контрольную группу составили 40 пациентов, получавших базовую терапию. При этом формирование групп больных осуществляли таким образом, чтобы исходные возрастные, анамнестические, клинические показатели, а также качественные и количественные показатели велоэргометрии (ВЭМ), суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) и усредненной электрокардиограммы (СУ-ЭКГ) достоверно между группами не различались. До начала исследования, через 4, 8, 12, 16 недель у всех пациентов оценивали переносимость триметазида (основная группа), количество принимаемого нитроглицерина при выполнении повседневной нагрузки. А перед началом терапии и через 15-16 недель от начала терапии триметазидом проводили следующие инструментальные исследования: ВЭМ при помощи ЭКГ-нагрузочного кардиокомплекса «Shiller» с определением общей продолжительности нагрузки (сек.), амплитуды максимального смещения сегмента ST (мкВ), времени достижения значимой депрессии сегмента ST (сек.), уровня нагрузки (MET), двойного произведения (усл.ед.); СМ ЭКГ с помощью трехканального монитора ЭКГ с длительностью регистрации до 48 часов «Кама-М» и оригинальной РС-программы DiaCard II v2.0 ФГУП ЦНИИ «Комета» г. Москва с определением количества суправентрикулярных и желудочковых (не выше 3 градации по Лауну) экстрасистол, количества болевых (БИМ) и безболевых (ББИМ) эпизодов ишемии миокарда, их средней и суммарной продолжительности (мин.), максимальной амплитуды смещения сегмента ST во время эпизодов ишемии миокарда (мкВ), минимального значения частоты сердечных сокращений во время эпизода ишемии миокарда, площади смещения сегмента ST (мин/мкВ), дисперсии скорректированного интервала QT (мсек.), временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма в суточном массиве R-R (SDNNi, мсек. — индекс стандартного отклонения всех анализируемых RR интервалов; SDANN, мсек. — стандартное отклонение анализируемых интервалов RR за 5 минут; RMSSD, мсек. — корень квадратный суммы разностей последовательных интервалов RR; PNN50, % — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мсек., циркадный индекс (ЦИ) как отношение среднего дневного значения ЧСС к среднему ночному показателю ЧСС, высокие частоты (волны 0,15-0,40 Гц), (high frequency — HF); низкие частоты (волны 0,04-0,15 Гц), (low fre-

quence — LF); соотношение низких и высоких частот LF/HF); СУ-ЭКГ с помощью аппаратно-программного комплекса «Кардис» (Россия) с использованием трех ортогональных отведений X, Y, Z по методике Simson M. и определением трех показателей: продолжительности фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF), мсек.; продолжительности низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40), мсек.; среднеквадратичная амплитуда последних 40 мсек. комплекса QRS (RMS), мкВ, а в качестве критериев патологических значений СУ-ЭКГ считали: TotQRSF>110 мсек., LAS40>38 мсек., RMS<20 мкВ и наличие двух из перечисленных показателей свидетельствовало о наличии поздних потенциалов желудочков (ППЖ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Биостатистика 4.03». Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ($M \pm m$), а качественные — в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными показателями оценивали, используя Т — критерий Mann — Whitney. Статистическая достоверность считалась доказанной при $p < 0,05$.

Результаты

До начала лечения у всех пациентов основной и контрольной групп при выполнении повседневной физической нагрузки отмечались приступы стенокардии, при которых требовалось прекращение физической нагрузки или прием нитроглицерина, при этом до начала лечения нитроглицерин в основной группе принимали 87(55,8%) пациентов, а в контрольной — 22(55,0%) пациента. Через 4 недели количество пациентов, принимающих нитроглицерин в основной и контрольной группах составили соответственно 71(45,5%) и 19(47,5%), через 8 недель — 59(37,8%) и 18(45,0%), через 12 недель — 42(26,9%) и 16(40,0%), через 16 недель — 31(19,9%) и 15(37,5%). Количество принимаемого нитроглицерина в основной и контрольной группах до начала лечения составило соответственно $4,1 \pm 0,5$ и $4,2 \pm 0,5$ таб./сутки, через 4 недели этот показатель в основной группе уменьшился на 13,8% ($< 0,05$), через 8 недель — на 19,5% ($< 0,05$), через 12 недель — на 44,5% ($< 0,001$), через 16 недель — на 46,4% ($< 0,001$); в контрольной группе за период наблюдения количество принимаемого нитроглицерина достоверно не изменилось по сравнению с исходным значением. У 5(3,2%) пациентов основной группы исследование не было доведено до конца из-за развития диспептических явлений у 2(1,3%) пациентов, которые они связывали исключительно с приемом препарата, а у 3(1,9%) пациентов — из-за развившегося

Таблица 1

Динамическая оценка показателей велоэргометрической пробы в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
Общая продолжительность нагрузки, сек.	560,1±82,3	564,3±84,1	719,2±92,4*	537,1±83,9
Амплитуда максимального смещения сегмента ST, мкВ	164,2±14,5	168,1±15,1	141,2±11,6*	162,3±17,0
Время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST, сек.	485,2±69,3	481,3±65,2	596,4±62,1*	473,2±71,4
Уровень нагрузки, MET	6,8±0,62	6,7±0,71	7,7±0,60	6,8±0,77
Двойное произведение	252,1±8,4	255,9±8,8	219,3±8,8*	264,3±7,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

ощущения «приливов к голове» и «горения лица» к 3-4 недели лечения.

Динамика показателей ВЭМ в основной и контрольной группах представлена в таблице 1, из которой видно, что достоверно изменились такие показатели основной группы как общая продолжительность нагрузки, которая к концу лечения достоверно увеличилась на 28,4%, амплитуда максимального смещения сегмента ST достоверно уменьшилась на 14,1%, время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST достоверно увеличилось на 22,9%, двойное произведение достоверно уменьшилось на 13,1%. Уровень нагрузки в основной группе достоверно увеличился на 13,5%. ВЭМ показатели контрольной группы за весь период наблюдения достоверно не изменились.

При проведении СМ ЭКГ с высокой степенью достоверности в основной группе уменьшилось количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол соответственно на 45,7% и 41,6%, в контрольной группе оба эти показателя достоверно не изменились (табл. 2).

Количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда в основной группе достоверно уменьшилось соответственно на 40,7% и 41,5%, при этом такие количественные характеристики ишемических эпизодов как их средняя длительность, максимальная амплитуда смещения сегмента ST и ЧСС, индуцирующее ишемический эпизод на фоне лечения не изме-

нились. Исключением явилась средняя длительность безболевого ишемического эпизода, который на фоне терапии достоверно уменьшился на 23,6%. Интегральные и суммарные ишемические показатели (площадь смещения сегмента ST, общая продолжительность болевой, безболевой ишемии миокарда и суммарная ишемия миокарда) на фоне терапии в основной группе достоверно уменьшились соответственно на 51,6%, 37,3%, 55,3%, 48,8%. В контрольной группе эти показатели за время наблюдения не изменились (табл.3).

Дисперсия скорректированного интервала QT на фоне лечения в основной группе достоверно уменьшилась на 35,3% ($p < 0,001$) с $68,4 \pm 4,2$ до $44,3 \pm 4,8$ мсек, а в контрольной группе этот показатель снизился недостоверно с $69,3 \pm 4,7$ до $64,2 \pm 4,9$ мсек.

Из временных показателей вариабельности сердечного ритма в основной группе на фоне лечения достоверно увеличились: SDANN – на 17,4%, RMSSD – на 20,0%, PNN50 – на 29,6%. С высокой степенью достоверности увеличились оба спектральных показателя вариабельности сердечного ритма соответственно на 22,7% и 29,3%, при этом их соотношение (LF/HF) достоверно не изменилось. Циркадный индекс в основной группе недостоверно повысился на 6,0% (табл.4). Достоверной динамики показателей вариабельности сердечного ритма в контрольной группе за время наблюдения не выявлено.

Таблица 2

Динамика количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
Количество СЭ	362,4±17,9	372,9±20,1	204,3±17,6 **	380,1±26,2
Количество ЖЭ	162,3±15,3	169,9±16,4	94,8±20,5**	170,3±18,3

Примечание: ** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика качественных и количественных показателей ишемии миокарда в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
Количество эпизодов БИМ	5,9±0,4	6,1±0,5	3,5±0,3**	5,3±0,6
Средняя длительность БИМ, мин.	7,1±2,2	7,2±1,9	7,5±2,4	7,0±2,6
Максимальная амплитуда смещения сегмента ST во время БИМ, мкВ	179,1±19,3	186,4±21,1	169,4±23,1	172,0±22,4
Минимальное ЧСС, индуцирующее БИМ	95,2±4,7	96,7±5,1	98,3±4,5	95,3±4,4
Количество эпизодов ББИМ	7,0±0,5	7,2±0,4	4,1±0,3**	7,3±0,6
Средняя длительность ББИМ, мин.	10,6±1,1	10,9±1,1	8,1±0,9*	11,3±1,3
Максимальная амплитуда смещения сегмента ST во время ББИМ, мкВ	153,2±20,4	159,7±21,4	151,9±18,6	160,2±20,2
Минимальное ЧСС, индуцирующее ББИМ	88,9±3,6	90,1±5,2	94,2±4,1	93,9±4,0
Площадь смещения сегмента ST, мин/мкВ.	20799,8±1014,1	22815,4±968,3	10079,3±482,1**	20571,2±952,3
Общая продолжительность БИМ, мин/сутки.	41,9±3,8	43,9±3,7	26,3±2,2**	39,1±3,4
Общая продолжительность ББИМ, мин/сутки.	74,2±5,1	78,5±4,9	33,2±2,8**	82,5±5,4
Суммарная ишемия миокарда, мин/сутки.	116,1±7,1	122,4±7,5	59,5±3,8**	119,6±7,8

Примечание: * – p<0,05; **<0,001.

Таблица 4

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
SDNNi, мсек.	85,4±8,4	83,7±8,9	96,4±7,2	86,1±9,0
SDANN, мсек.	104,2±7,3	109,6±7,7	126,1±8,3*	111,8±7,9
RMSSD, мсек.	99,4±7,5	100,4±7,8	119,3±7,2*	103,6±8,1
PNN50, %	18,4±2,1	17,9±2,2	26,1±2,6**	19,1±2,9
Циркадный индекс (ЦИ)	1,16±0,9	1,15±0,9	1,23±0,7	1,14±0,8
Волны высокой частоты (HF), мсек2	4478,9±46,9	4503,1±49,2	5793,1**±63,2	4671,8±52,4
Волны низкой частоты (LF), мсек2	5043,5±56,4	5096,1±58,2	7012,3**±84,6	5211,3±62,1
LF/HF	1,13±0,3	1,13±0,3	1,21±0,4	1,15±0,5

Примечание: * – p<0,05; **<0,001.

Суммарные критерии поздних потенциалов желудочков по данным СУ-ЭКГ до начала лечения были выявлены у 31(19,9%) пациента основной группы и у 8 (20,0%) пациентов контрольной группы, на фоне лечения в основной группе из критериев ППЖ достоверно изменился только TotQRSF (-13,7%). Остальные показатели, приведенные в таблице 5, как в основной так и в контрольной группе достоверно не изменились. После лечения суммарные критерии поздних потенциалов желудочков отмечались у 29 (18,6%) пациентов основной группы и у 7 (17,5%) пациентов контрольной группы.

Обсуждение

Более чем 20-летний опыт применения триметазида в качестве эффективного миокардиального цитопротектора, непосредственно влияющего на

ишемизированный миокард путем нормализации потребления кислорода кардиомиоцитами за счет усиления гликолиза и блокады β-окисления жирных кислот, при отсутствии прямых гемодинамических эффектов позволил занять этому препарату достойное место в комплексной терапии ИБС [10,12,13]. Многочисленные исследования доказали, что триметазидин как в качестве монотерапии, так и в сочетании с традиционными антиишемическими препаратами (β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами) оказывает ряд положительных эффектов у больных стенокардией напряжения в виде уменьшения количества приступов стенокардии, уменьшения количества и длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения показателей диастолической дисфункции левого желудочка,

Таблица 5

Динамика показателей СУ-ЭКГ у больных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=31)	Контрольная группа (до лечения) (n=8)	Основная группа (после лечения) (n=29)	Контрольная группа (после лечения) (n=7)
TotQRSF, мсек.	111,4±4,1	109,6±4,2	96,2±3,8*	107,3±4,8
LAS40, мсек.	20,4±3,7	20,1±3,6	23,6±3,9	22,1±3,9
RMS, мкВ	42,6±6,3	43,2±6,4	37,6±5,9	44,1±6,2

Примечание: * – $p < 0,05$.

улучшению спектральных показателей вариабельности сердечного ритма [4, 9]. Однако, только появление биологически эквивалентных оригинальному триметазидину генериков в силу финансовых причин может решить проблему доступности и более широкого использования эффективного миокардиального цитопротектора, такого как триметазид.

Уменьшение количества принимаемого нитроглицерина у больных стенокардией напряжения является наиболее простым и достаточно объективным критерием эффективности проводимой антиангинальной терапии [5, 8]. Опыт применения предуктала в суточной дозе 60 мг в течение месяца у больных стенокардией напряжения II-III функционального класса позволил уменьшить дозу используемого нитроглицерина до 62% от исходного его количества [2]. В нашей работе на фоне 16 недельного применения триметазидина отмечалось достоверное постепенное снижение количества принимаемого нитроглицерина с максимумом уменьшения его количества к 15-16 неделе лечения до 46,4%.

При проведении ЭКГ-нагрузочных проб на фоне терапии триметазидином от 1 до 6 месяцев в суточной дозе 60 мг в сутки в ряде работ отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке и общей продолжительности нагрузки до возникновения критериев преходящей ишемии миокарда на 14-17% [1, 5]. В нашей работе общая продолжительность нагрузки достоверно увеличилась на 28,4%, амплитуда максимального смещения сегмента ST достоверно уменьшилась на 14,1%, время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST достоверно увеличилось на 22,9%, двойное произведение достоверно уменьшилось на 13,1%.

Ряд авторов считают, что в отличие от ВЭМ проведение СМ ЭКГ в динамике у больных стенокардией напряжения II-III функционального класса в силу большей физиологичности исследования является более информативным по оценке эффективности проводимого лечения, что обусловлено возможностью анализа более длительного периода регистрации ЭКГ с оценкой качественных и количественных характеристик аритмического и ишемического синдромов, а также оценкой прогностических показателей

[1]. Так в нашей работе, количество суправентрикулярных и желудочковых (не выше 3 градации по Лауну) экстрасистол с высокой степенью достоверности уменьшилось соответственно на 40,7% и 41,5%, а показатели антиишемической активности триметазидина (включая болевую и безболевую ее составляющую) превосходят по достоверности качественные и количественные значения ЭКГ-критериев ВЭМ.

Оценивать дисперсию скорректированного интервала QT принято с одной стороны в качестве косвенного критерия преходящей ишемии миокарда (при ее наличии) и с другой стороны в качестве прогностического критерия (при значении дисперсии скорректированного интервала QT более 40 мсек. как критерия выраженной неомогенности миокарда) [7]. В изученной нами литературе, работ свидетельствующих о воздействии цитопротекторной терапии на показатели дисперсии интервала QT не найдено. В нашей работе, исходные показатели дисперсии скорректированного интервала QT как в основной, так и в контрольной группах значительно превышали 40 мсек., что является дополнительным косвенным критерием преходящей ишемии миокарда и одновременно является критерием выраженной неоднородности миокарда с прогностически неблагоприятным значением. Проведение курса цитопротекторной терапии позволило достоверно снизить этот показатель на 35,3%, при этом его абсолютное значение к моменту окончания лечения, по-прежнему, носило прогностически неблагоприятный характер.

При проведении миокардиальной цитопротекторной терапии только в единичных работах отражено ее влияние на показатели вариабельности сердечного ритма, так спектральные показатели на фоне месячного приема 60 мг/сутки предуктала увеличились на 15-20% [2]. В нашей работе большинство временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма достоверно увеличились более чем на 20%, позволяет оценивать эффективность триметазидина еще и как прогностически благоприятную.

Работ по оценке наличия поздних потенциалов желудочков на фоне метаболической терапии нами не обнаружено. Достоверное изменение только одного из критериев поздних потенциалов желудочков не по-

зволило достоверно изменить на фоне терапии триметазидом количества больных в группе, у которых ППЖ не регистрируются. По-видимому, большая эффективность триметазида в отношении показателей СУ-ЭКГ, определяется большей его суточной дозой.

Заключение

Проведение терапии триметазидом в дозе 60 мг в сутки в течение 16 недель у больных СН II-III ФК

Литература

1. Васляева С.Н. Сравнительное использование цитопротектора, бета-блокатора и нитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса с эпизодами безболевой ишемии миокарда/ Автореф. дисс. к.м.н. Москва. 2004. с. 13-15.
2. Глейзер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. Опыт клинического применения предуктала // *Materia Medica*. 1997. Т. 16. № 4. с. 75-80.
3. Ли Е.Д. Безболевая ишемия миокарда. В кн. Ишемическая болезнь сердца у пожилых. Москва. 2003. с.63-74.
4. Михин В.П., Колтунова Т.Ю., Шарова В.Г. и др. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояния эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения // *Нижегородский медицинский журнал*. 2006. №5. с.137-143.
5. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопroteкция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // *Укр. мед. часопис*. — 2001. — № 3(23). — с. 5-11.
6. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 11. № 4.
7. Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. и др. О взаимосвязи дисперсии интервала QT, продолжительности ишемии миокарда и степени выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с безболевыми эпизодами ишемии миокарда // *Российский кардиологический журнал*, 2006, №5 с.29-34.
8. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // *РМЖ*. 2001. Т. 9. № 15. с. 622-627.
9. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new antiischaemic agents // *Curr. Pharmaceut. Des.* 2005;11: 489-509.
10. Kantor P.F., Lucien A., Lopaschuk C.D. The antianginal drug shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketacyl-CoA Reductase // *Circulation. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 580-588.
11. Monchanda S., Krishnaswai S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 8. — P. 353-355.
12. Sakai K, Fukushi Y, Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs// *Pharmacology* 1986;32(2):72-79.
13. Spedding M., Tillement J.P., Morin D. et al. Medicine interacting with mitochondria: antiischemic effects of trimetazidine// *Therapia* 1999;54 (5):627-635.
14. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. TRIMPOL-II // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21 (Suppl.). — P. 363.

Abstract

In total, 156 patients with Functional Class (FC) II-III effort angina (EA) received standard therapy (beta-adrenoblockers, ACE inhibitors, disaggregants) plus trimetazide (60 mg/d) for 16 weeks. Control group included 40 patients with FC II-III EA, receiving standard therapy only. Combined therapy was associated with: nitroglycerine dose reduction; physical stress tolerance increase; decrease of qualitative and quantitative signs of pain and painless myocardial ischemia, supraventricular and ventricular extrasystoles, QC dispersion; increase in timely and spectral parameters of heart rate variability.

Поступила

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОПАФЕНОНОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЧАСТЫХ РЕЦИДИВОВ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Бунин Ю.А., Федакина Л.Ф.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Фармакотерапия фибрилляции предсердий (ФП) является одним из основных методов борьбы с этой аритмией. С помощью антиаритмических препаратов осуществляется купирование аритмии, предупреждение её рецидивов и контроль частоты сердечного ритма при постоянной форме ФП. Из всех перечисленных задач наибольшую важность и сложность представляет профилактическая антиаритмическая терапия при частых симптомных пароксизмах ФП. Больным с частыми рецидивами аритмии — более одного в месяц — показан длительный, практически постоянный приём антиаритмических препаратов [1]. Поэтому такая терапия должна отвечать всем современным требованиям, сочетая в себе высокую эффективность, безопасность, положительное влияние на продолжительность и качество жизни. При этом есть несколько путей решения проблемы профилактики частых рецидивов ФП — создание новых препаратов, оптимизация лечения уже известными антиаритмическими, применение комбинированной фармакотерапии [2].

В последнее десятилетие активно изучалось применение пропафенона для купирования ФП, а также для удержания синусового ритма после его восстановления с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии. Препарат включался во многие исследования, в том числе слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые. Отмечается высокая эффективность пропафенона при внутривенном введении или в виде пероральной нагрузочной дозы для купирования ФП у больных без инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности [3, 4, 5, 6]. Хорошо изучено использование пропафенона после успешной электрической кардиоверсии ФП [7, 8] с целью профилактики ранних [9] и поздних [10] её рецидивов.

Меньше исследовано применение пропафенона для профилактики частых рецидивов пароксизмальной формы ФП, особенно при длительной терапии. Доказано, что пропафенон достоверно отличается от плацебо, эффективен в предупреждении пароксизмов ФП и хорошо переносится, что подтверждается многоцентровым, межнациональным двойным слепым плацебо — контролируемым исследованием [11].

Как и другие антиаритмики IC класса, пропафенон является препаратом первого выбора для профилактики пароксизмов ФП у больных без ИБС, застойной сердечной недостаточности и выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка [12]. Эффективность пропафенона при пароксизмальной ФП равнозначна эффективности дофетилида, соталола и, по некоторым данным, выше эффективности антиаритмиков IA класса.

Работы по изучению комбинаций пропафенона с другими антиаритмическими препаратами с целью профилактики пароксизмов ФП единичны. Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропафенона и хинидина [13], допустимой считается комбинация пропафенона с бета-блокаторами [14] и блокаторами кальциевых каналов недигидропиридинового ряда [15]. Комбинация пропафенона с амиодароном также рекомендуется некоторым больным по индивидуальным показаниям. [12, 16].

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность профилактической антиаритмической терапии пропафеноном (Пропанорм, «PRO.MED.CS Praha a.s.») и его комбинаций с пропранололом, верапамилом и амиодароном у больных с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо.

Материал и методы

В исследовании участвовали 47 больных с пароксизмальной формой ФП на стационарном и амбулаторном этапах лечения в 2003-2006 гг. Среди них было 34 мужчины и 13 женщин в возрасте от 38 до 54 лет (средний возраст — $49,22 \pm 3,48$ года). У всех пациентов отмечались частые пароксизмы аритмии — $3,75 \pm 3,70$ раз в сутки. Длительность аритмического анамнеза составляла $5,31 \pm 5,44$ года, давность возникновения частых пароксизмов, потребовавших постоянной профилактической терапии — $2,14 \pm 3,24$ года. У 25 больных с пароксизмальной формой ФП была гипертоническая болезнь легкой или средней степени тяжести, у 2 — хронический бронхит в стадии ремиссии, а у 20 больных диагностирована идиопатическая форма аритмии. Из исследования исключали

лись больные с клиникой ишемической болезни сердца (ИБС), инфарктом миокарда в анамнезе, выраженной гипертрофией миокарда (толщина задней стенки левого желудочка более 14мм по данным ЭхоКГ), застойной сердечной недостаточностью, дилатацией полостей сердца (размер левого предсердия при ЭхоКГ более 45мм), синдромом слабости синусового узла, нарушением атриовентрикулярной (АВ) или внутрижелудочковой проводимости (интервал PQ>200мс, ширина комплекса QRS≥120мс), синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, пороками сердца и аритмиями, обусловленными устранимыми причинами — тиреотоксикозом, алкогольной интоксикацией, острой бронхолегочной патологией, тромбоэмболией лёгочной артерии и др. Кроме того, в исследование не включались больные с бессимптомной аритмией из-за трудности оценки результатов терапии. Все больные, участвовавшие в исследовании, четко различали аритмию и синусовый ритм.

Подбор профилактической антиаритмической фармакотерапии начинался в стационаре. Всем больным регистрировалась ЭКГ на синусовом ритме и во время всех аритмических эпизодов, проводилось суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), ЭхоКГ с доплеровским исследованием. Для исключения ИБС выполнялась велоэргометрическая проба (ВЭМ). У всех пациентов определялся уровень гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (Т3, Т4), тиреотропного гормона, проводилась флюорография грудной клетки и, при необходимости, пневмоторафия для исключения бронхообструктивного синдрома.

Перед госпитализацией по данным анамнеза и медицинской документации изучались частота и продолжительность спонтанных рецидивов аритмии, возникающих без применения профилактической антиаритмической терапии. В стационаре все пациенты принимали плацебо от 4 до 14 дней (в среднем $5,72 \pm 0,44$ дня), а затем произвольно подразделялись на 4 группы: I группа (12 человек) получала пропафенон 450мг/сут, II группа (11 человек) — комбинацию половинных среднесуточных доз пропафенона (225мг/сут) и пропранолола (80мг/сут), III группа (10 человек) — комбинацию половинных среднесуточных доз пропафенона (225мг/сут) и верапамила (160мг/сут), в IV группу вошли 14 больных, у которых после 5-8-дневного насыщения амиодароном в дозе 1200мг/сут сохранялись пароксизмы ФП, эти больные получали амиодарон 200мг/сут в комбинации с половинной среднесуточной дозой пропафенона (225мг/сут). Между группами не было статистически значимых различий по возрасту ($p=0,252$), давности аритмии ($p=0,322$), частоте пароксизмов ($p=0,962$), продолжительности пароксизмов ($p=0,993$), уровню систолического ($p=0,167$) и диастолического

($p=0,770$) артериального давления, размерам левого предсердия ($p=1,000$), фракции выброса левого желудочка ($p=0,960$), толщине задней стенки левого желудочка ($p=0,252$), пиковому систолическому давлению в лёгочной артерии ($p=0,667$). Это позволило провести корректное сравнение эффективности различных вариантов антиаритмической терапии. Через 10-12 дней приема препарата или комбинации препаратов проводилась оценка спонтанной аритмии по субъективным ощущениям больного с учетом тех же критериев, что и до лечения, и ХМЭКГ для выявления асимптомных аритмических эпизодов и аритмогенных эффектов антиаритмических препаратов. В случае удовлетворительного результата проводимой терапии больной продолжал получать её и при выписке из стационара, наблюдаясь амбулаторно в течение 3 месяцев приёма пропафенона или его комбинаций с другими препаратами.

Критерии эффективности терапии. Полным эффектом считалось отсутствие рецидивов аритмии, частичным эффектом — статистически значимое уменьшение частоты и/или продолжительности рецидивов аритмии. Совокупность полного и частичного эффектов обозначалась как эффективность. Для объективизации оценки антиаритмического эффекта использовался предложенный нами (заявка на изобретение № 2006106677 с приоритетом от 07.03.2006г.) коэффициент средней продолжительности аритмии в сутки (СПАС), вычисляемый как общая продолжительность всех пароксизмов аритмии за период наблюдения, делённая на продолжительность этого периода. СПАС измерялся числом минут в сутки (мин/сут). При полном антиаритмическом эффекте СПАС становился равным нулю, а при частичном — снижался.

Полный антиаритмический эффект оценивался по числу (проценту) больных в группе без рецидивов ФП на фоне лечения в сравнении с числом (процентом) больных без рецидивов аритмии при приёме плацебо.

Анализируя эффективность того или иного варианта терапии как совокупность полного и частичного антиаритмического эффекта, мы сравнивали значение СПАС в группе при приёме плацебо со значением СПАС при приёме антиаритмиков. Поскольку на фоне антиаритмической терапии у части больных СПАС становится равным нулю, а у части снижается, данный коэффициент является объективным показателем эффективности. Сравнение аритмии в группе больных, получавших тот или иной вид лечения, проводилось не со всей группой плацебо. Из неё выбирались только те, кто получал данный вид терапии, и эффективность лечения в каждой из групп сравнивалась с соответствующей подгруппой, состоящей из тех же больных, но принимавших плацебо.

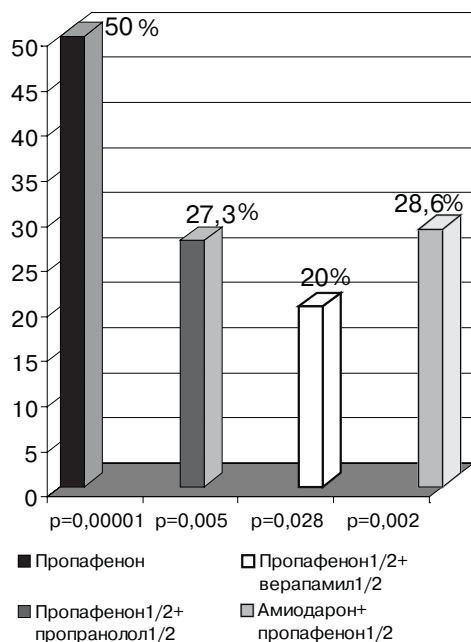


Рис. 1. Результаты профилактической фармакотерапии частых пароксизмов ФП с учётом полного эффекта в сравнении с плацебо.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA- 6 фирмы StatSoft Inc. (США).

Тип распределения данных в каждой группе определялся с помощью теста Шапиро-Уилка. Распределение считалось нормальным при $p > 0,05$. Поскольку в большинстве групп распределение данных отличалось от нормального, возникала необходимость сравнить две группы с распределением данных, отличающимся от нормального, или с различными типами распределения. Поэтому группы сравнивались по медиане и интерквартильному диапазону.

В случае сравнения двух зависимых групп (парные сравнения показателей в одной и той же группе до лечения и при приёме антиаритмиков) использовался критерий Вилкоксона; статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$. Если требовалось сравнить две независимые группы (сравнение показателей в разных группах на фоне различных вариантов антиаритмической терапии), мы пользовались критерием Манна-Уитни; статистически значимыми также считались отличия при $p \leq 0,05$.

Для оценки полного антиаритмического эффекта по бинарному признаку был использован точный критерий Фишера.

Результаты

При оценке полного антиаритмического эффекта все изученные варианты терапии, включая монотерапию пропafenоном, статистически значимо отличались от плацебо. При этом достоверных различий по полному эффекту между ними выявлено не было (I и

II группы, $p = 0,247$; I и III, $p = 0,156$; I и IV, $p = 0,238$; II и III, $p = 0,550$; II и IV, $p = 0,649$; III и IV группы, $p = 0,506$).

На рис. 1 представлены результаты профилактической терапии частых пароксизмов ФП, оцененные по полному антиаритмическому эффекту за время стационарного лечения. Из 47 больных, получавших плацебо, ни у одного не наблюдалось полного отсутствия рецидивов аритмии.

Частичный антиаритмический эффект статистически значимо отличался от плацебо только у пропafenона (16,7% больных, $p = 0,009$).

При проведении профилактической антиаритмической терапии частых пароксизмов ФП мы также изучили эффективность (совокупность полного и частичного эффектов) комбинаций пропafenона с другими антиаритмическими препаратами (таблица 1). Как видно из табл. 1, при оценке результатов комбинированной антиаритмической терапии по сравнению значений СПАС на антиаритмиках и плацебо статистически достоверной оказалась эффективность сочетания половинной среднесуточной дозы пропafenона с амиодароном ($p = 0,035$), а также была выявлена чётко выраженная тенденция к возрастанию эффективности комбинации половинных среднесуточных доз пропafenона и верапамила. В то же время значение СПАС в группе, получавшей сочетание половинных доз пропafenона с пропранололом, не отличалось от значения СПАС на плацебо.

При подборе профилактической антиаритмической терапии наблюдалось небольшое количество аритмогенных и неаритмогенных побочных эффектов. Приём полной дозы пропafenона у 1 больного сопровождался головокружением, послужившим причиной отмены препарата. При приёме комбинации половинных доз пропafenона и верапамила серьёзных побочных эффектов не наблюдалось, лишь у 1 больного был прошедший со временем спазм аккомодации. Дополнительное назначение половинной дозы пропafenона к поддерживающей дозе амиодарона явилось причиной следующих клинически незначимых эффектов: у 1 больного была АВ I степени, у 3-х — бессимптомные паузы при спонтанном восстановлении синусового ритма до 2 сек и у 1-го — синоатриальная блокада II степени; при этом только у 1 больного терапия была пересмотрена — на одну треть уменьшена доза пропafenона. Серьёзные побочные эффекты достоверно чаще встречались только при приёме комбинации половинных среднесуточных доз пропafenона и пропранолола: в 2 случаях выраженная брадикардия и в 3 случаях артериальная гипотензия, потребовавшие отмены данного варианта лечения.

Через 3 месяца регулярного приёма препаратов статистически значимый полный антиаритмический эффект по сравнению с плацебо сохранялся в группе

Таблица 1

Эффективность различных вариантов комбинированной антиаритмической терапии в сравнении с плацебо у больных с частыми пароксизмами ФП по данным изменения средней продолжительности аритмии в сутки (СПАС)

№ группы	Препараты	Количество больных в группе	СПАС мин/сут, медиана	Интерквартильный диапазон	p
II	Плацебо	11	36,46	70,00	0,286
	Пропафенон1/2+пропранолол1/2	11	48,00	127,50	
III	Плацебо	10	93,17	317,70	0,059
	Пропафенон1/2+верапамил1/2	10	14,27	24,07	
IV	Плацебо	14	293,71	340,00	0,035
	Амиодарон+пропафенон1/2	14	27,39	82,50	

больных, принимавших пропафенон ($p=0,007$) и у больных, которые принимали комбинацию амиодарона с пропафеноном ($p=0,05$).

Выводы

1. Пропафенон является эффективным препаратом для профилактики частых рецидивов пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных без ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности и выраженной гипертрофии миокарда.

2. У ряда больных с недостаточной эффективностью амиодарона для профилактики частых рецидивов фибрилляции предсердий результаты лечения могут достоверно улучшиться при дополнительном назначении половинной среднесуточной дозы пропафенона.

3. Комбинации половинной среднесуточной дозы пропафенона с половинными среднесуточными

дозами пропранолола или верапамила — в равной степени эффективные варианты профилактики частых пароксизмов фибрилляции предсердий с учётом полного антиаритмического эффекта. Выбор варианта терапии в данном случае определяется побочными эффектами и индивидуальной переносимостью.

4. Полный антиаритмический эффект пропафенона и комбинации амиодарона с половинной среднесуточной дозой пропафенона достоверно сохранялся на весь период наблюдения (три месяца).

5. Пропафенон, комбинации амиодарона с половинной среднесуточной дозой пропафенона и половинных среднесуточных доз пропафенона и верапамила хорошо переносятся в отличие от комбинации половинных среднесуточных доз пропафенона и пропранолола, почти в половине случаев требующей пересмотра терапии.

Литература

- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary// Europ.Heart. J. 2006; 27: 1979-2030.
- Lau CP, Chow MS, Tse HF, Tang MO, Fan C. Control of paroxysmal atrial fibrillation recurrence using combined administration of propafenone and quinidine// Am J Cardiol 2000 Dec 15;86(12):1327-32.
- Sarkozy A, Dorian P. Advances in the acute pharmacologic management of cardiac arrhythmias// Curr Cardiol Rep 2003 Sep;5(5):387-94.
- Bunin Y, Anfalova L. Efficacy of propafenone as single oral loading dose in pharmacology converting recent-onset atrial fibrillation end atrial flutter// Europace (supplements) 2005; 7: 121 – 122.
- Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials// Am J Cardiol 2003 Mar 20;91(6A):15D-26D.
- Boriani G, Martignani C, Biffi M, et al. Oral loading with propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a review on in-hospital treatment// Drugs 2002;62(3):415-23.
- Hohnloser SH, Li YG, Bender B, et al. Pharmacological management of atrial fibrillation: an update// J Cardiovasc Pharmacol Ther 2000 Jan;5(1):11-6.
- Pacifico A, Henry PD. Class I or class III agents for atrial fibrillation: are asking the right question? //Pacing Clin Electrophysiol 2003 Jul;26(7 Pt 2):1613-9.
- Van Noord T, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. How to enhance acute outcome of electrical cardioversion by drug therapy: importance of immediate reinitiation of atrial fibrillation// J Cardiovasc Electrophysiol 2002 Aug;13(8):822-5.
- Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation// Am J Cardiol 2001 Sep 15;88(6):640-5.
- Meinertz T, Lip GY, Lombardi F. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study)// Am J Cardiol 2002 Dec 15;90(12):1300-6.
- Brembilla-Perrot B. Antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation// Rev Prat 2002 Jun 15;52(12):1317-23.
- Lau CP, Chow MS, Tse HF, Tang MO, Fan C. Control of paroxysmal atrial fibrillation recurrence using combined administration of propafenone and quinidine// Am J Cardiol 2000 Dec 15;86(12): 1327-32.
- Tomcsanyi J, Somloi M. Patients admitted with atrial fibrillation to a regional hospital// Orv Hetil 2002 Sep 8;143(36):2073-6.
- Семькин В.Н., Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Сравнительная эффективность комбинированной антиаритмической терапии пропафеноном, верапамилом и дилтиаземом пароксизмальной фибрилляции и трепетания предсердий. Материалы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2000. С 123-124.
- Asensio-Lafuente E, Alvarez-Mosquera JB, Lozano-Diaz JE, et al. Atrial fibrillation. New views on an old disease// Gac Med Mex 2001 Sep-Oct;137(5):445-58.

Поступила 27/10-2006

ВЛИЯНИЕ ВАЛЬСАРТАНА НА ТРОМБОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Медведев И.Н., Кумова Т.А.

Курский институт социального образования — филиал Российского государственного социального университета

Резюме

С целью проведения оценки влияния блокатора ангиотензина II на агрегационную способность тромбоцитов у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме, 34 больным назначали вальсартан на 16 нед. Оценивали динамику антропометрических показателей, липидного спектра крови, перекисного окисления липидов в плазме и тромбоцитах, антиоксидантную защищенность жидкой части крови и кровяных пластинок, а также агрегационную активность тромбоцитов. Результаты обработаны по методу Стьюдента и системного многофакторного анализа.

Применение вальсартана у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме оказывает позитивное влияние на синдром пероксидации и оптимизирует агрегацию тромбоцитов.

С целью снижения массы тела у больных АГ с МС необходимо сочетать применение вальсартана с немедикаментозными средствами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, тромбоциты, вальсартан.

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) нередко сочетается с метаболическим синдромом (МС), включающим в себя абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), гиперлипидемию и гиперхолестеринемию [1,2], которые по отдельности и, особенно, в совокупности способны вызывать внутрисосудистое тромбообразование [1]. Ведущим механизмом возникновения тромбогенной опасности у лиц с МС является стимуляция компонентами метаболического синдрома активности тромбоцитов. При этом терапевтические возможности современных гипотензивных средств в плане коррекции первичного гемостаза у больных АГ при МС изучены недостаточно.

В условиях современности внимание многих исследователей приковано к блокаторам рецепторов ангиотензина II (АТ II). Считается, что препараты данной группы способны вызывать деремоделирование сердца и сосудов, в значительной мере улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность у больных с АГ. Одним из ведущих механизмов позитивного влияния ингибиторов АПФ на сердечно-сосудистую систему считается выраженное ослабление гуморального митогенного влияния ангиотензина II, что во многом обуславливает уменьшение гипертрофии миокарда и задержку атеросклеротического процесса. Вместе с тем, не выяснено действие блокаторов АТ II у больных АГ при МС на тромбоцитарный гемостаз в плане ослабления риска тромботических осложнений. В этой связи сформулирована цель исследования: провести оценку влияния одного из часто назначаемых больным АГ при МС блокаторов АТ II — вальсартана — на агрегационную способность тромбоцитов.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 34 больных АГ 1-3 степени, риск 3-4, среднего возраста. У больных отмечался кластер метаболического синдрома, состоящий из нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), легкой гиперлипидемии II б типа, АО (индекс массы тела более 30 кг/м², отношение объема талии к объему бедер более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин). Группу контроля составили 28 здоровых человек аналогичного возраста. Обследование включало определение антропометрических показателей: массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Взятие крови производилось после 14-часового голодания. В плазме крови оценивали уровни общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум», общие липиды (ОЛ) набором фирмы «Лахема» (АО, БРНО — Чешская республика). ХС ЛПНП рассчитывали по W.Friedwald et. al. [3], ХС ЛПОНП по формуле (содержание ТГ/2,2). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) определяли по содержанию фосфора [4]. Трактровка результатов производилась согласно критериям атерогенности сыворотки, рекомендованными Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц, Европейскими обществами по изучению атеросклероза, кардиологов и гипертонии [5, 6, 7]. Активность внутритромбоцитарного перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации ацилгидроперекисей (АГП) [8], базального и стимулированного уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [9] в модификации

Таблица 1

Динамика агрегационной активности тромбоцитов на фоне лечения вальсартаном

Параметры		Вальсартан (n=34, M±m)				Контроль, (n=28, M±m)
		Исходные значения	4 нед.	16 нед.	4 нед. после отмены препарата	
агрегация тромбоцитов	АДФ, с	25,1±0,12	27,0±0,14 p ₁ <0,01	35,8±0,12 p ₁ <0,01	26,0±0,4 *	42,1±0,05 p<0,01
	Коллаген, с	21,2±0,14	23,0±0,07 p ₁ <0,01	32,4±0,22 p ₁ <0,01	21,6±0,12 *	33,2±0,04 p<0,01
	Тромбин, с	37,2±0,14	40,2±0,02 p ₁ <0,01	47,0±0,12 p ₁ <0,01	38,4±0,14 *	55,0±0,16 p<0,01
	Ристомидин, с	26,2±0,11	28,2±0,06 p ₁ <0,01	33,2±0,16 p ₁ <0,01	27,0±0,18 *	45,2±0,07 p<0,01
	H ₂ O ₂ , с	30,6±0,10	33,4±0,09 p ₁ <0,01	40,0±0,14 p ₁ <0,01	30,1±0,22 *	46,8±0,02 p<0,01
	Адреналин, с	65,0±0,28	71,9±0,12 p ₁ <0,01	98,2±0,23 p ₁ <0,01	68,0±0,14 *	95,2±0,6 p<0,01
	АДФ+адреналин, с	21,0±0,10	22,8±0,10 p ₁ <0,01	28,2±0,14 p ₁ <0,01	22,1±0,12 *	34,8±0,3 p<0,01
	АДФ+коллаген, с	16,3±0,09	19,0±0,13 p ₁ <0,01	26,0±0,12 p ₁ <0,01	16,1±0,12 *	26,6±0,17 p<0,01
	Адреналин+ коллаген, с	12,1±0,14	13,2±0,12 p ₁ <0,01	23,4±0,06 p ₁ <0,01	12,1±0,09 *	29,10±0,16 p<0,01

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

[10]. Внутритромбоцитарную антиоксидантную систему характеризовали активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [11]. В отмытых и ресуспендированных тромбоцитах определяли содержание холестерина энзиматическим колориметрическим методом набором фирмы «Витал Диагностикум» и фосфолипидов по фосфору [4]. Проводилось исследование активности и времени образования тромбопластина [12]. Осуществлялся подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови с помощью камеры Горяева, оценка длительности кровотечения и определение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов (АААТ) при контакте с поверхностью кожной ранки по методам Шитиковой А.С. (1999). Агрегация тромбоцитов (АТ) исследовалась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. (1999) с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \times 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл, НПО «Ренам»), адреналина ($5,0 \times 10^{-6}$ М, завод Гедеон Рихтер А.О.) и перекиси водорода ($7,3 \times 10^{-3}$ М), а также сочетания АДФ и адреналина, АДФ и коллагена, адреналина и коллагена для моделирования реальных условий кровотока. Для контроля состояния сосудистого эндотелия применена методика определения эндотелиоцитов в крови по Зайнулиной М.С. С целью коррекции артериального давления и определения динамики агрегационной активности всем 34 пациентам рекомендовали вальсартан 80 мг 1 раз в сутки с оценкой клинических и лабораторных показателей в начале лечения, через 16 нед. терапии и через 1 мес. после ее отмены. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и системного многофакторного анализа [13].

Результаты исследования

При лечении вальсартаном побочных эффектов не выявлено. У больных АГ при МС достигнут стабильный гипотензивный эффект. В исходе цифры ар-

териального давления у пациентов составляли: систолическое — $171,2 \pm 3,0$ мм рт.ст, диастолическое — $106,1 \pm 2,9$ мм рт.ст. Через 1 мес. лечения артериальное давление стабилизировалось: систолическое — $127,2 \pm 4,4$ мм рт.ст., диастолическое — $89,2 \pm 1,6$ мм рт.ст. При назначении эналаприла для стабилизации артериального давления потребовалось титрование дозы.

Прием препарата больными АГ при МС на протяжении 16 нед. не сопровождался достоверной динамикой антропометрических показателей, что свидетельствует о сохранении у них объема висцеральной жировой ткани и отсутствии влияния ингибиторов АПФ на жировые депо.

У больных в исходе выявлена гиперлипидемия II б типа с активацией свободнорадикального окисления липидов плазмы. Вальсартан не влиял на липидный спектр крови (ОЛ — $8,1 \pm 0,07$ г/л., общий холестерин и триглицериды — $6,12 \pm 0,06$ ммоль/л и $2,32 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно), не повышал концентрацию ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и не влиял на содержание ОФЛ ($1,52 \pm 0,03$ ммоль/л). Индифферентность вальсартана к липидному обмену подтверждена также отсутствием достоверной динамики градиента ХС/ОФЛ и коэффициента атерогенности плазмы.

Вальсартан достоверно тормозил активированное внутритромбоцитарное ПОЛ. Содержание АГП в тромбоцитах на фоне применения препарата составило $2,87 \pm 0,04$ Д233/10° тр. (в исходе — $3,36 \pm 0,04$ Д233/10° тр.), базальный и стимулированный МДА также снизились, составив $1,19 \pm 0,006$ нмоль/10° тр. и $7,80 \pm 0,02$ нмоль/10° тр., соответственно. В конце курса лечения вальсартаном развилось достоверное уменьшение выделения МДА тромбоцитами — $6,61 \pm 0,02$ нмоль/10° тр.

Антиоксидантные ферменты тромбоцитов у пациентов в конце лечения вальсартаном достоверно повысили свою активность: каталаза до $7800,0 \pm 5,21$

МЕ/10⁹ тр. и СОД — до $1400,0 \pm 3,26$ МЕ/10⁹ тр. по сравнению с исходом ($4900,0 \pm 26,13$ МЕ/10⁹ тр. и $1000,0 \pm 3,82$ МЕ/10⁹ тр., соответственно, $p < 0,01$).

В исходе у больных отмечалось усиленное тромбопластинообразование. Время синтеза активного тромбопластина составляло $2,82 \pm 0,014$ мин, а его активность — $9,4 \pm 0,02$ с. В группе сравнения аналогичные показатели равнялись $2,51 \pm 0,002$ мин и $12,5 \pm 0,03$ с, соответственно. В конце лечения вальсартаном у больных удалось увеличить время образования тромбопластина ($2,75 \pm 0,02$ мин) и уменьшить его активность ($10,0 \pm 0,04$ с). Применение вальсартана у больных АГ при МС обусловило положительную динамику тромбоцитарного гемостаза. Количество тромбоцитов и ретрактильная функция кровяных пластинок остались на прежнем уровне. Длительность кровотечения у больных (в исходном состоянии — $81,2 \pm 0,14$ с) на фоне терапии претерпела положительную динамику, составив через 16 нед. $116,2 \pm 0,19$ с. Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов снизилась, составив к концу курса лечения $33,1 \pm 0,23\%$. Агрегационная активность тромбоцитов в исходном состоянии у лиц с АГ при МС оказалась нарушенной. Наиболее активно АТ развивалась под влиянием коллагена ($21,2 \pm 0,14$ с), несколько медленнее — с АДФ и ристомидином, еще позднее — с H_2O_2 ($30,6 \pm 0,10$ с) и тромбином ($37,2 \pm 0,14$ с). Самая поздняя АТ у больных наступала под влиянием адреналина ($65,0 \pm 0,28$ с). Сочетание индукторов способствовало их взаимопотенцированию и ускорению АТ у больных, возникавшей почти в двое быстрее, чем у здоровых людей.

По завершении курса лечения вальсартаном у больных зарегистрировано торможение АТ. Наиболее активно тромбоциты больных реагировали на коллаген, АДФ и ристомидин, менее активно — на H_2O_2 и тромбин. Максимальная длительность возникновения АТ наблюдалась у адреналина — $98,2 \pm 0,23$ с. При сочетании индукторов АТ замедлялась в равной степени при всех примененных комбинациях (табл.).

Полученные в ходе исследования разнонаправленные показатели тромбоцитарных функций неоднозначно влияли на первичный гемостаз в условиях АГ при МС. С целью определения степени воздействия вальсартана на состояние отдельных исследуемых параметров и установления динамики направленности тромбоцитарного гемостаза применен системный многофакторный анализ с вычислением общего агрегационного потенциала (ОАП) у больных АГ при МС до лечения ($X_{\text{в}} = 0,392$) и после него. Оказалось, что наиболее весомыми показателями в ОАП пациентов были активность тромбопластинообразования ($P_i = 3526,1$) и длительность кровотечения ($P_i = 1300,0$). На фоне 16 недель приема вальсартана у больных снизился ОАП ($X_{\text{в}} = 0,082$) за счет коррек-

ции активности исследованных параметров, в т.ч. тромбопластинообразования ($P_i = 124,52$) и длительности кровотечения ($P_i = 130,4$). Через 4 недели после отмены лечения оцениваемые показатели и ОАП восстановились на уровне, близком к исходному.

Обсуждение

Вальсартан не оказывает влияния на липидный обмен и антропометрические показатели, т. е. жировые депо. Для уменьшения массы тела, нивелирования ИР и коррекции гиперлипидемии у больных АГ при МС назначение вальсартана должно сочетаться с гипокалорийной диетой, физическими нагрузками, а в ряде случаев — и с метформином. Оптимизация ПОЛ в жидкой части крови и нормализация артериального давления на вальсартане улучшает состояние сосудистого эндотелия, обеспечивая уменьшение различных стимулирующих влияний на тромбоциты, имеющих место при АГ с МС. При этом снижение активности ПОЛ в мембранах тромбоцитов обеспечивает оптимизацию состояния ферментных систем кровяных пластинок и рецепторов на их поверхности. Ослабление АААТ и АТ у больных на фоне применения вальсартана можно расценивать как позитивное влияние на тромбоцитарный гемостаз в результате уменьшения интенсивности ПОЛ в тромбоцитах, расширения периферических сосудов с улучшением реологии крови, не исключая прямого положительного воздействия препарата на рецепторные и пострецепторные механизмы кровяных пластинок. Увеличение времени развития АТ под влиянием ристомидина у больных на фоне приема вальсартана обусловлено понижением содержания в крови фактора Виллебранда за счет уменьшения общего периферического сопротивления и снижения рецепции тканями стимулятора его синтеза — ангиотензина II. Повышение резистентности тромбоцитов к перекиси водорода, зарегистрированное в удлинении АТ с H_2O_2 указывает на возросшую активность системы антиокисления в тромбоцитах и, в частности, каталазы и супероксиддисмутазы, что было подтверждено прямым исследованием их активности в кровяных пластинках.

Можно считать, что вальсартан способен оптимизировать у больных АГ при МС адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов, возможно, за счет ослабления ПОЛ в мембранах тромбоцитов и снижения активности их ферментных систем, в т.ч. тромбоксанообразования. Очевидно, что позитивная динамика функций тромбоцитов больных способствует снижению генерации тромбопластина в их сосудистом русле, вызывая нивелирование тромбинемии и пристеночного фибринообразования, что существенно ослабляет риск тромботических осложнений.

Системный многофакторный анализ выявил эф-

фективность вальсартана в плане нормализации общего агрегационного потенциала у больных АГ при МС за счет коррекции параметров первичного гемостаза и снижения активности тромбопластинообразования.

Ввиду угасания положительных эффектов вальсартана у больных АГ при МС после его отмены, терапия им должна быть длительной. Долговременное назначение вальсартана таким пациентам обеспечит эффективную первичную профилактику сосудистых осложнений. Для уменьшения массы тела и объема абдоминальной жировой ткани у данной категории больных применение вальсартана следует сочетать с гипокалорийной диетой и дозированными физическими нагрузками.

Выводы

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб:Изд. СПб. ГМУ;1999.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией //Тер.архив.-1998.-№ 12.-с. 19-23.
3. Fridwald W.T., Levy R.J., Fredrickson L.S. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge //Clinical Chem. 1972.-vol. 18.-p. 499-502.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск. «Беларусь»-1982.
5. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of follow-up at 8 years // Eur. Heart J. 1998.-vol. 19.-p. 3-11.
6. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension //Eur. Heart J. 1994.-vol. 15.-p. 1300-1331.
7. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood in adults //Arch intern. Med. 1988.-vol. 148.-p. 36-69.
8. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело.1983.-№ 3.-с. 33-36.
9. Schmith J.B., Jngerman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin, production by human platelet //J. lab. Clin.Med.1976.-vol. 88.-p. 167-172.
10. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл. exper. биологии и медицины.1979.-№ 5.-с. 414-417.
11. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Тер. архив 1998.-№ 12.-с. 19-23.
12. Biggs R., Doyglas A.S., Macfarlane R.G. The formation of the thromboplastin in human blood //J.Physiol.1953.-vol.119.-p. 89-104.
13. Углова М.В., Углов Б.А., Архипов В.В. и др. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях. Куйбышев.- 1982.

Abstract

To assess angiotensin II receptor blocker effects on platelet aggregation in arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS), 34 patients were administered valsartan for 16 weeks. The dynamics of anthropometry parameters, blood lipids, plasma and platelet lipid peroxidation, blood and blood cell antioxidant potential, as well as platelet aggregation was investigated. Statistical analysis included Student and systemic multi-factor analysis methods.

In AH and MS patients, valsartan improved peroxidation syndrome and platelet aggregation.

For weight reduction, valsartan should be combined with non-pharmaceutical methods.

Keywords: Arterial hypertension, metabolic syndrome, platelets, valsartan.

Поступила 20/12-2006

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ВТОРИЧНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У БОЛЬНОГО ГЕМОХРОМАТОЗОМ

Куркина Н.В., Николаев В.И., Котляров А.А., Гераськин А.Е.

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; кафедра госпитальной терапии, Саранск

Кардиомиопатии (КМП) представляют собой неоднородную группу заболеваний миокарда, связанных с нарушением механической и/или электрической функции, которые обычно (хотя и не обязательно) сопровождаются патологической гипертрофией или дилатацией желудочков сердца и обусловлены различными причинами, многие из которых генетические [5]. КМП представляют собой либо самостоятельные заболевания, при которых имеется лишь поражение сердца, либо развиваются в рамках генерализованных системных заболеваний. КМП часто приводят к смертельному исходу или развитию инвалидности, обусловленной прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Вторичная кардиомиопатия может развиваться на фоне болезней накопления, в том числе при гемохроматозе.

Гемохроматоз (пигментный цирроз) — наследственное заболевание, характеризующееся повышением всасывания железа в кишечнике и отложением в органах и тканях железосодержащих пигментов с развитием фиброза.

В настоящее время доказана роль генетических факторов в развитии первичного гемохроматоза. Заболевание развивается в 3-5 случаях на 1000 носителей гена наследственного гемохроматоза и передается по аутосомно-рецессивному типу.

Первичным функциональным дефектом при гемохроматозе является нарушение регуляции захвата железа клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с последующим отложением гемосидерина в печени, поджелудочной железе, сердце и других органах. Возникает клиническая симптоматика цирроза печени, сахарного диабета, вторичной кардиомиопатии.

Мы приводим клинический случай наблюдения больного с подобным заболеванием, у которого на первый план выступали признаки кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности.

Больной Ж., 36 лет, поступил на стационарное лечение в гематологическое отделение в марте 2006 г. с жалобами на общую слабость, колющие боли в области сердца, возникающие независимо от физической нагрузки, иррадиирующие под левую лопатку; увеличение объема живота; отеки ног; одышку при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза: считает себя больным с начала осени 2005 г., когда появилась немотивированная слабость, в это же время после перенесенной вирусной инфекции стали беспокоить боли в области сердца. Спустя месяц отмечает возникновение чувства «распирания» в животе, одышки, появление отеков на ногах. Похудел на 10 кг. 18.11.2005 г. он ехал в поезде, когда у него внезапно появилось чувство удушья. Больной потерял сознание. Был госпитализирован в областную клиническую больницу г. Рязани с диагнозом миокардит.

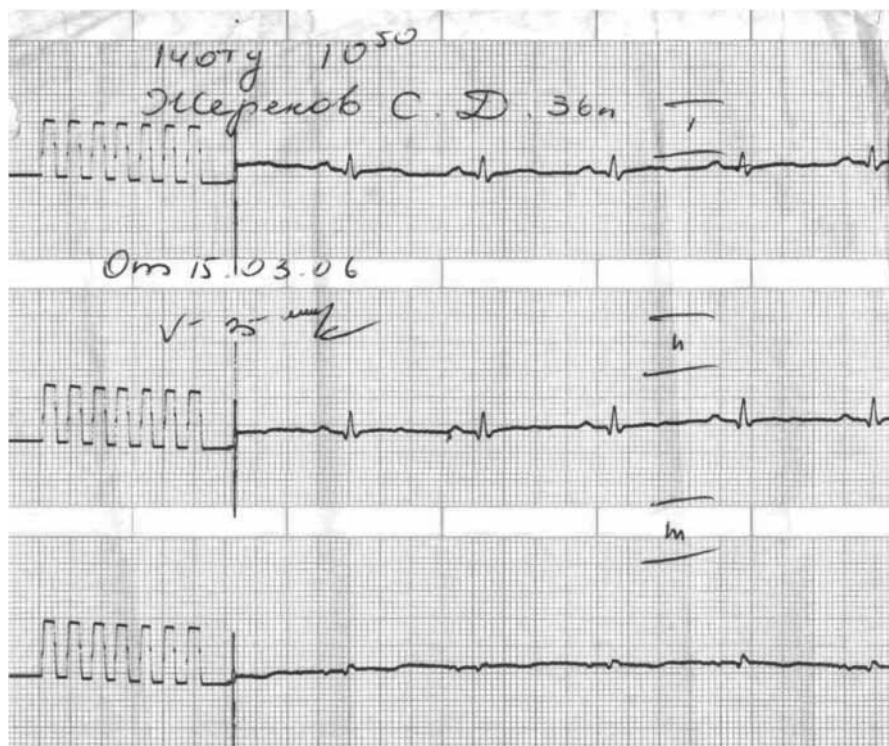
Проведено обследование. Анализ крови: Hb 130 г/л, эр. $4,2 \times 10^{12}/л$, ЦП 0,92, Le $4,2 \times 10^9/л$, эозинофилы 2%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 58%, лимфоциты 37%, моноциты 2%, СОЭ 7 мм/ч. Уровень глюкозы в крови 7,2 ммоль/л, в дальнейшем — 3,4 ммоль/л, АсТ 0,3 ед./л, АлТ 0,9 ед./л, билирубин 15,5 мкмоль/л, остаточный азот 21,0 ммоль/л, мочевины 6,5 ммоль/л, сывороточное железо 43,1 мкмоль/л (N — 13,0-30,0), копропорфирины 69,2 мкг/г (N — 20,0-60,0), ДАЛК 4,2 мг/л (N — 0,3-2,7).

Анализ мочи: удельный вес 1028, белок отсутствует, эпителий 1-2 в поле зрения, лейкоциты 2-3 в поле зрения, слизь.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Единичные желудочковые экстрасистолы. Нарушение метаболических процессов в миокарде. Подъем сегмента ST в большинстве отведений. Через три дня QRST без динамики.

Эхокардиография: левое предсердие — 4,0 см, толщина межжелудочковой перегородки — 1,2 см, толщина задней стенки левого желудочка — 1,2 см; ФВ — 38%. Диастолический размер левого желудочка — 5,9 см. Пародоксальное движение МЖП. Переднезадний размер правого желудочка — 4,1 см. Значительно увеличено правое предсердие (6,4x5,7 см); Vпп — 122 мл. Уплотнение папиллярных мышц. Митральный клапан — без особенностей, регургитация II степени. Аортальный клапан — регургитация I степени, трикуспидальный — III-IV степени. Легочная артерия — 2,8 см. Пульмональная регургитация II степени. В перикарде свободная жидкость до 150 мл.

Заключение: Дилатация преимущественно правых камер сердца. Выраженный гипокинез передней стенки правого желудочка. Признаки перегрузки



правого желудочка, повышенного давления в правом предсердии. Снижение систолической функции левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка рестриктивного типа. Расширение ствола легочной артерии. Выраженная недостаточность ТК, вероятно относительная. Относительная недостаточность МК. Гидроперикард.

УЗИ брюшной полости: печень значительно уплотнена, увеличена, край выступает на 7 см. Поджелудочная железа однородная, плотная, диаметр головки 33 мм. Селезенка 169x90 мм, однородная. Воротная вена 19 мм, селезеночная вена — 11 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенка утолщена до 0,4 см, камней нет. Почки обычных размеров, формы и положения. Чашечно-лоханочная система почек не расширена. В брюшной полости около 5 л жидкости. В правой плевральной полости не менее 400 мл жидкости. Гепатоспленомегалия. Признаки цирроза печени, портальная гипертензия, асцит. Хронический панкреатит. Гидроторакс справа.

Рентгенограмма легких: в нижнем отделе справа гомогенное снижение прозрачности с косой верхней границей до уровня переднего отрезка V ребра. Слева контур диафрагмы ступенчат, синус не дифференцируется за счет жидкости. Сердце увеличено в размерах, широко лежит на диафрагме. Заключение: гидроторакс справа.

Фиброгастродуоденоскопия: Пищевод свободно проходим. Желудок содержит умеренное количество мутной жидкости, мутной желчи. Слизистая желудка отечна, гиперемирована с подслизистыми геморраги-

ями в верхней трети тела желудка. Привратник проходим. Луковица 12-ти перстной кишки без особенностей. Постбульбарный отдел не изменен.

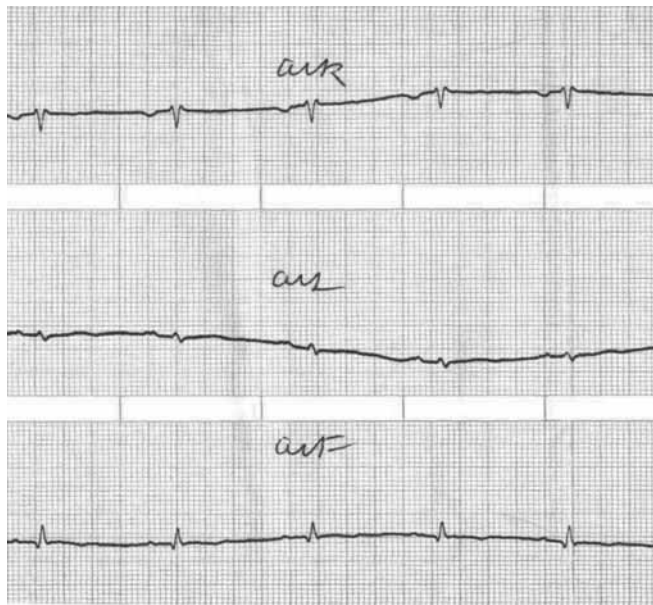
Заключение: Рефлюкс-эзофагит с подслизистыми геморрагиями в теле желудка.

Выставлен клинический диагноз: наследственный гемохроматоз. Вторичный цирроз печени, синдром портальной гипертензии, спленомегалия, асцит, анасарка, правосторонний гидроторакс. Вторичный хронический панкреатит, вторичный сахарный диабет. Вторичная метаболическая кардиомиопатия. Относительная недостаточность трехстворчатого клапана III-IV степени, митрального клапана II степени, клапана легочной артерии. Хроническая сердечная недостаточность III ст., III-IV ФК.

Проводилось лечение: верошпирон, фуросемид, преднизолон в дозе 15 мг/сут, аспаркам, предуктал.

На фоне лечения самочувствие больного значительно улучшилось, исчезли боли в животе и периферические отеки, уменьшилась одышка. На контрольном УЗИ брюшной полости: в брюшной полости уменьшилось количество свободной жидкости до 3 л. Эхокардиография (контроль): ФВ увеличилась до 50%.

После выписки больной поступил на плановое лечение в гематологическое отделение г. Саранска. При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Кожа серовато-землистого цвета. Отмечается пастозность голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторный звук над легкими притуплен в нижних отделах, больше справа. Ды-



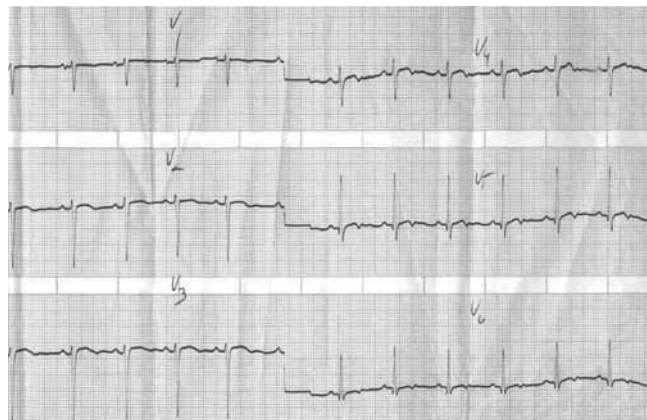
хание везикулярное, резко ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до передней подмышечной линии. Тоны сердца глухие, ритм правильный. ЧСС — 72 в минуту; АД — 110/70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Пальпация печени и селезенки затруднена из-за асцита, перкуторно печень выступает на 6 см из-под края правой реберной дуги. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

В динамике сохранялись высокие показатели сывороточного железа — 43,1 мкмоль/л, нормальные показатели общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) — 47,9 мкмоль/л и латентной железосвязывающей способности сыворотки (НЖСС) — 4,8 мкмоль/л, повышение процента насыщения трансферрина железом (НТ) — 90,1% (N — 25-40%), повышение трансаминаз (АлТ — 2,4 ед./л, АсТ — 0,4 ед./л).

На ЭКГ от 03.2006 г.: синусовый ритм с ЧСС 70 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Изменения в миокарде в виде элевации сегмента ST в отведениях V1-V4, I, II, aVL, диффузно сглаженных и слабо отрицательных зубцов Т. Гипертрофия обоих желудочков.

Во время госпитализации у больного отмечалась остановка сердца, состояние клинической смерти. После проводимых реанимационных мероприятий восстановился сердечный ритм по типу трепетания предсердий. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где на фоне антиаритмических препаратов был восстановлен синусовый ритм, после этого получал кордарон под контролем ЭКГ и ЭКГ-ХМ.

В данном случае в самом начале заболевания проводилась дифференциальная диагностика с миокар-

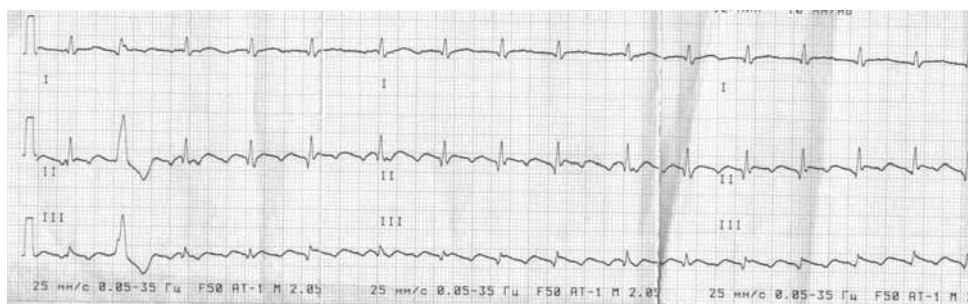


дитом, так как упоминалась связь возникновения болевого синдрома в сердце с перенесенной ранее вирусной инфекцией; боли в сердце носили характерный колющий или ноющий характер; перкуторно отмечалось расширение границ сердца влево, глухость тонов сердца при аускультации; клинические признаки застойной сердечной недостаточности; изменения на ЭКГ (элевация сегмента ST и формирование сглаженного или отрицательного зубца Т в нескольких отведениях, появление желудочковых экстрасистол); кардиомегалия по данным эхокардиографии.

G.E. Burch и N.P. Pasquale в 1964 г. высказали гипотезу о том, что у некоторых пациентов развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) может предшествовать миокардит. Эта теория не потеряла своей актуальности и сейчас. Однако вопрос о том, являются ли эти заболевания различными нозологическими единицами или различными стадиями одного патологического процесса, все еще остается открытым и проблема дифференциальной диагностики миокардита и ДКМП остается нерешенной.

Решающим методом в установлении диагноза гемохроматоза у данного больного стало определение повышенного уровня сывороточного железа и процента насыщения трансферрина железом, высокое содержание копропорфиринов и трансаминаз. Данные эхокардиографического исследования подтвердили наличие признаков метаболической кардиомиопатии, которые при данной патологии носят вторичный характер.

Больному неоднократно проводились гемэкспфузии, специфическая терапия десфералом по схеме в сочетании с антиоксидантами (мексидол, эмоксипин), метаболическая терапия, а также лечение сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ, β -блокаторы, диуретики), так как, по данным литературы, от застойной сердечной недостаточности умирают около 35% больных гемохроматозом. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде купирования проявлений недостаточности кровообращения, уменьшения размеров печени и селе-



зенки (по данным контрольной УЗИ — печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка 146x57 см), снижения показателей сывороточного железа до 25,2 мкмоль/л и насыщения трансферрина железом (НТ) - до 44%.

Таким образом, первичные кардиомиопатии (генетические, негенетические, приобретенные) встречаются сравнительно редко. Чаще приходится сталкиваться со вторичными КМП при которых сердце поражается, как один из многих органов, вовлеченных в системное заболевание.

Литература

1. Инькова А.Н. Неотложная кардиология. ЭКГ, клиника, лечение.-Ростов н/Д: Изд-во «Феникс», 2001.-384 с.
2. Окроков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.1.-М.:Мед. лит., 2002.-560 с.
3. Руководство по гематологии/ Под ред.А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и допол. М.:Ньюдиамед; 2003.
4. Чиркин А.А., Окроков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта.2-е изд.- Минск: Беларусь, 1993.-688 с.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention// Circulation. 2006;113 (14):1807-1816.

В последнее время продолжительность жизни таких пациентов значительно увеличилась. Терпеливое и скрупулезное лечение больных ДКМП позволяет добиться определенных успехов. Так, с помощью терапии ингибиторами АПФ, блокаторами β -адренорецепторов, диуретиками удается продлить жизнь части больных на 8-10 лет. Показательно, что, несмотря на приемлемое самочувствие таких пациентов, эхокардиографические показатели ЛЖ с годами неотвратимо ухудшаются.

Поступила 14/12-2006

СТАТИСТИКА ИНВАЛИДНОСТИ

УРОВЕНЬ ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 10 ЛЕТ (1996-2005 гг.)

Кардаков Н.Л.

ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» МЗ и СР РФ, Москва

Резюме

В статье рассчитан уровень первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения за 1996-2005 гг., в том числе вследствие ИБС и ЦВБ с учетом различных возрастных групп. Анализ показывает значительный рост уровня инвалидности в 2004-2005 гг., особенно в пенсионном возрасте. Эти сведения имеют практическое значение. Источники информации — форма 7 собес бюро медико-социальной экспертизы.

Ключевые слова: первичная инвалидность, уровни, болезни системы кровообращения, десятилетний период.

Первичная инвалидность взрослого населения включает число впервые признанных инвалидами (ВПИ) в течение года. Уровень первичной инвалидности в РФ достаточно высокий и равен 101,9 в 1996 г., несколько снижается до 90,1 в 1999 г. и 94,8 в 2000 г. на 10 тыс. взрослого населения, незначительно увеличивается до 106,8 и 105,4 в 2001-2002 гг. и значительно увеличивается — до 128,0 в 2004 г. и до 157,0 в 2005 г. на 10 тыс. соответствующего взрослого населения.

В структуре первичной инвалидности первое ранговое место за анализируемый период занимает инвалидность вследствие болезней системы кровообращения (БСК). Уровень инвалидности вследствие БСК высокий, однако значительно колеблется: составляет 51,4 в 1996 г., снижается до 39,0 в 1999 г., увеличивается до 51,5-51,0 в 2001-2002 гг. и резко возрастает до 69,9 в 2004 г. и до 85,9 в 2005 г. на 10 тыс. взрослого населения.

В бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ), которым дано право определять инвалидность, имеется четкий учет первичной инвалидности — это форма 7 собес, в которой предусмотрены три возрастные группы:

- * первая возрастная группа (до 44 лет — женщины, до 49 лет — мужчины);
- * вторая возрастная группа (45-54 лет — женщины, 50-59 лет — мужчины);
- * третья возрастная группа (55 лет и старше — женщины, 60 лет и старше — мужчины).

В соответствии с Международной классификацией геронтологов и принятым в России пенсионным возрастом, первая возрастная группа — это инвалиды молодого возраста, вторая группа — инвалиды среднего возраста, третья возрастная группа — инвалиды пенсионного возраста.

Анализ уровня инвалидности вследствие БСК в различных возрастных группах выявил следующие особенности.

Уровень первичной инвалидности у лиц молодого возраста в динамике за 10 лет изменился незначительно, колебался в пределах 7,4-7,8 на 10 тыс. соответствующего населения, в 2001 г. — 8,2 на 10 тыс. соответствующего населения; в 2004-2005 гг. рост не отмечался.

Уровень инвалидности у лиц среднего возраста значительно выше, колебался, в основном, в пределах 51,5-53,7 в 1996-2004 гг. и увеличился до 63,4 в 2005 г. на 10 тыс. соответствующего населения.

Самый высокий уровень инвалидности имеет место у лиц пенсионного возраста и значительно колеблется. Уровень инвалидности вследствие БСК составляет 152,8 в 1996 г., затем снижается до 106,8 в 1999 г., увеличивается до 143,2-143,1 в 2001-2002 гг. и резко возрастает до 220,4 в 2004 г. и до 276,9 в 2005 г. на 10 тыс. соответствующего населения (табл. 1, рис. 1).

Нами рассчитан уровень первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) за 10 лет.

Общий уровень инвалидности вследствие ИБС составляет 19,1 в 1996 г., снижается до 14,8 в 1999 г. и до 16,6 в 2000 г.; увеличивается до 19,6-19,3 в 2001-2002 гг., резко возрастает до 27,8 в 2004 г. и до 33,9 в 2005 г. на 10 тыс. взрослого населения.

Анализ инвалидности в разных возрастных группах показал, что уровень инвалидности в молодом возрасте низкий и незначительно увеличивается с 2,4-2,6 в 1996-1997 гг. до 2,7-2,8 в последующие годы; роста в 2004-2005 гг. не отмечено.

Уровень инвалидности в среднем возрасте выше, однако колеблется незначительно — в основном, в

Таблица 1

**Уровень первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в Российской Федерации
в динамике за 1996–2005 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения)**

Годы	Уровень всей первичной инвалидности (на 10 тыс. взрослого населения)	Уровень инвалидности вследствие болезней системы кровообращения			
		Всего	до 44 лет – женщины, до 49 лет – мужчины	45–54 лет – женщины, 50–59 лет – мужчины	55 лет и старше – женщины, 60 лет и старше – мужчины
1996	101,9	51,4	6,9	51,5	152,8
1997	99,0	47,9	7,4	53,1	137,4
1998	97,6	45,0	7,8	54,3	125,5
1999	90,1	39,0	7,2	49,0	106,8
2000	94,8	43,7	7,8	51,6	123,9
2001	106,8	51,5	8,2	54,9	143,2
2002	105,4	51,0	7,9	52,6	143,1
2003	97,2	45,1	7,6	53,0	123,5
2004	128,0	69,9	7,4	53,7	220,0
2005	157,0	85,9	7,4	63,4	276,9

Таблица 2

**Уровень первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца и цереброваскулярных болезней
в Российской Федерации в 1994–2005 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения)**

Годы	Уровень инвалидности вследствие ИБС				Уровень инвалидности вследствие ЦВБ			
	Всего	в молодом возрасте	в среднем возрасте	в пенсионном возрасте	Всего	в молодом возрасте	в среднем возрасте	в пенсионном возрасте
1996	19,1	2,4	20,7	56,4	19,4	1,8	15,2	61,6
1997	17,1	2,6	21,0	48,0	18,2	1,9	15,9	56,2
1998	16,8	2,8	21,5	46,5	17,4	2,0	15,6	53,6
1999	14,8	2,6	18,9	40,8	15,3	1,8	14,5	46,6
2000	16,6	2,7	19,0	47,7	16,8	2,0	14,8	52,6
2001	19,6	2,8	19,7	56,0	19,2	2,1	15,6	58,3
2002	19,3	2,7	19,2	55,3	19,4	2,1	15,5	59,3
2003	17,1	2,7	19,7	47,4	16,8	2,0	15,8	50,5
2004	27,8	2,7	20,5	88,7	25,0	2,0	16,1	82,4
2005	33,9	2,7	24,9	109,9	30,6	2,1	18,6	102,6

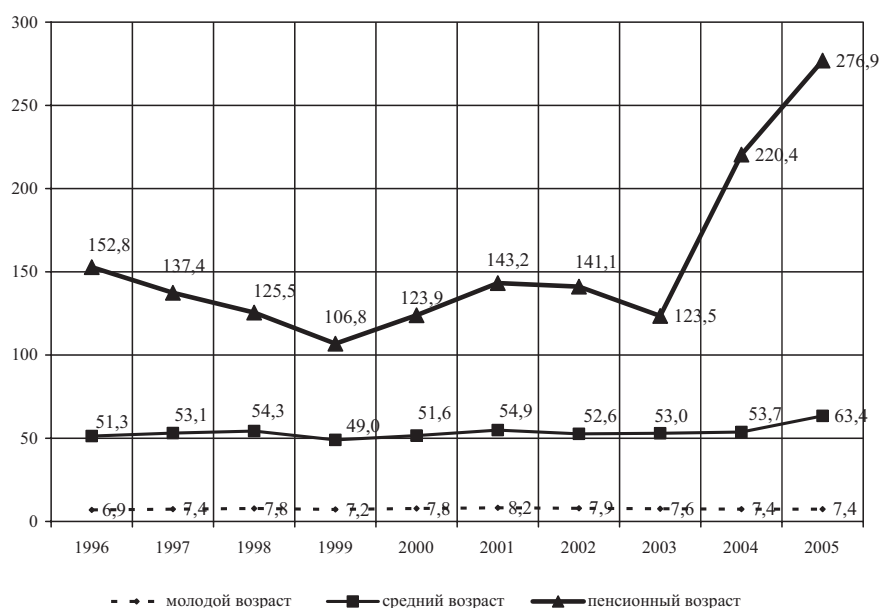


Рис. 1. Динамика первичной инвалидности вследствие БСК в трех возрастных группах соответствующего населения РФ в 1996–2005 гг. (на 10 тыс.).

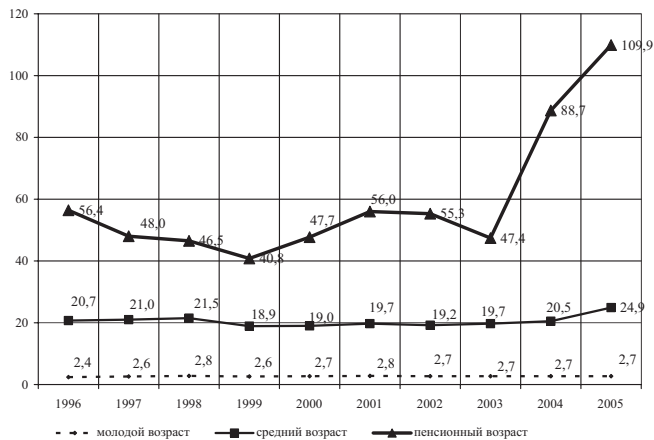


Рис. 2. Динамика первичной инвалидности вследствие ИБС в трех возрастных контингентах РФ в 1996-2005 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).

пределах 19,0-21,5 в 1996-2004 гг., но в 2005 г. увеличивается до 24,9 на 10 тыс. соответствующего населения.

Уровень инвалидности в пенсионном возрасте значительно выше, колеблется в пределах 46,5-56,4 в 1996-2003 гг. и резко увеличивается до 88,7 в 2004 г. и до 109,9 в 2005 г. на 10 тыс. соответствующего населения.

Сведения об уровне и динамике инвалидности вследствие ИБС в различных возрастных группах представлены в табл. 2 и рис. 2.

Был также рассчитан уровень инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ). Общий уровень инвалидности колебался в пределах 17-19 в 1996-2003 гг., увеличился до 25,0 в 2004 г. и до 30,6 в 2005 г. на 10 тыс. взрослого населения.

Уровень инвалидности вследствие ЦВБ у лиц молодого возраста низкий, колеблется в пределах 1,8-2,1 на 10 тыс. соответствующего населения и не увеличивается в 2000-2005 гг.

Уровень инвалидности в среднем возрасте гораздо выше, колеблется в пределах 14,5-15,8 в 1996-2003 гг., незначительно увеличивается до 16,1 в 2004 г. и до 18,6 в 2005 г. на 10 тыс. соответствующего населения.

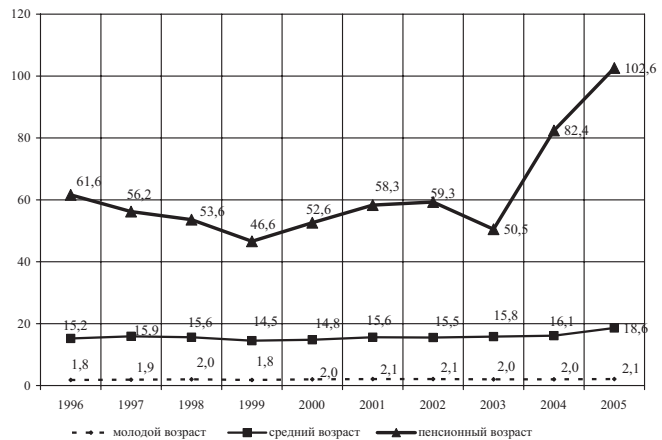


Рис. 3. Динамика первичной инвалидности вследствие ЦВБ в трех возрастных контингентах РФ в 1996-2005 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения)

Имеет место высокий уровень инвалидности в пенсионном возрасте, который в 1996 г. был равен 61,6, снизился до 46,6 в 1999 г., увеличился до 58,3-59,3 в 2001 и 2002 гг. и резко возрос до 82,4 в 2004 г. и до 102,6 в 2005 г. на 10 тыс. соответствующего населения.

Сведения об уровне и динамике инвалидности вследствие ЦВБ в различных возрастных группах представлены в табл. 2 и рис. 3.

В 1996-2003 г. уровень инвалидности вследствие ЦВБ был выше, чем вследствие ИБС, а в 2004-2005 гг. произошла инверсия — уровень инвалидности вследствие ИБС превысил таковой вследствие ЦВБ.

В заключение следует отметить, что инвалидность вследствие БСК высока, особенно вследствие ИБС и ЦВБ в пенсионном возрасте.

Представленные данные подтверждают тот факт, что законодательные акты влияют на уровень инвалидности (Федеральный закон от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ), способствуя выявлению последней. Инвалидность в пенсионном возрасте — это социальная и геронтологическая проблема, которая требует принятия мер со стороны государственных органов Российской Федерации — в частности, органов здравоохранения и социальной защиты.

Abstract

The author calculated age-specific primary disability rates due to cardiovascular disease (including coronary heart disease and cerebrovascular pathology) for the period of 1996-2005. In 2004-2005, disability increased significantly, especially in retired population, that has an important practical value. Form Seven of Medico-Social Expertise Bureau was used as primary information source.

Keywords: Primary disability, levels, cardiovascular disease, 10-year period.

Поступила 28/09-2006

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ПИКАМИЛОНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КВАТЕРНИДИНА ПРИ ОСТРОМ ОККЛЮЗИОННО-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА

Котляров А.А., Фомичева Е.Д., Моисеева И.Я., Бабин В.В.

Мордовский государственный университет им Н.П.Огарева, кафедра госпитальной терапии, Саранск;
Пензенский государственный университет, кафедра общей и клинической фармакологии

Изменение электрофизиологических параметров сердца под влиянием антиаритмиков обеспечивает их основной фармакологический эффект — лечение и профилактику нарушений ритма сердца. Однако эти электрофизиологические эффекты могут носить не только антиаритмический, но и аритмогенный характер. В связи с этим нами была проведена серия экспериментов на кошках для изучения влияния метаболита пикамила на активность антиаритмика кватернидина и его электрофизиологические эффекты при ишемических и реперфузионных поражениях сердца.

Цель работы — оценить влияние профилактического введения кватернидина и его комбинации с пикамилоном на электрофизиологические параметры сердца и течение аритмий при острой ишемии миокарда.

Задачи исследования:

- изучить изменение электрофизиологических параметров сердца при острой ишемии миокарда;
- оценить электрофизиологические эффекты кватернидина (2,7 мг/кг) и его комбинации с пикамилоном (10 мг/кг) при окклюзии коронарной артерии и последующей реперфузии;
- исследовать влияние на гемодинамику и антиаритмическую активность антиаритмика и его комбинации с пикамилоном.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 18 кошках массой 2,2-3,1 кг. Все манипуляции осуществлялись под общим наркозом с использованием этиламала натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно и внутривенно. Исследуемыми препаратами были: Кватернидин - 0,5% раствор в ампулах по 5 мл производства ООО «Фармсинтез» и Пикамилон 10% раствор в ампулах по 5 мл производства ОАО «Биохимик». Препараты изучались в дозах, составляющих 5% от LD₅₀, соответственно 2,7 и 10 мг/кг.

Для изучения антиаритмического действия нами была выбрана модель воспроизведения желудочковых аритмий 15-минутной окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии и ее последующей реперфузией на кошках. Параллельно оценивали из-

менение электрофизиологических и гемодинамических параметров.

Противоаритмическая активность при острых окклюзионных и реперфузионных аритмиях. Учитывали количество животных в серии с желудочковыми экстрасистолами, спонтанной и индуцированной при электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков (ЖТ/ФЖ).

Измерение электрофизиологических параметров. Оценивали ЧСС (по длительности интервала PP на электрокардиограмме) и время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) — автоматизм синусового узла; длительность интервалов P, PQ и QRS по чреспищеводной электрограмме — проводимость; продолжительность эффективных рефрактерных периодов предсердия (ЭРПП), атриовентрикулярного узла (ЭРПАВУ) и желудочка (ЭРПЖ) — рефрактерность; величину порогов возбуждения предсердия (ПП) и желудочка (ПЖ) — возбудимость [2].

Измерение гемодинамических параметров. У подопытных животных производили катетеризацию бедренной артерии. Уровень артериального давления определяли при помощи датчиков давления «Бентли» на самописце фирмы «Уго Базиль» [1,2].

Изучаемые параметры оценивали через 5, 10 и 15 минут после пережатия нисходящей ветви левой коронарной артерии и сразу после реперфузии. Изменения электрофизиологических и гемодинамических параметров оценены в процентах по отношению к исходному уровню.

Результаты

В контрольной серии опытов ишемия сопровождалась повышением автоматической активности синусового узла (по сравнению с интактными животными) [3], улучшением внутрижелудочковой проводимости, укорочением эффективных рефрактерных периодов предсердия и желудочка, повышением возбудимости желудочков, то есть повышались аритмогенные свойства миокарда. В контрольной серии опытов желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) были зафиксированы у всех животных. Спонтанные парок-

Таблица 1

Влияние кватернидина в комбинации с пикамилоном на показатели автоматизма синусового узла и проводимости при острой окклюзии коронарной артерии ($M \pm m$, % от исходных значений)

Регистрируемые параметры	Время, мин	Контроль ОКА	Кватернидин 2,7 мг/кг	Кватернидин 2,7 мг/кг + пикамилон 10 мг/кг
Интервал PP, %	5	117±2*	132±8*•	117±2*
	10	108±1*	137±12*•	122±1*•
	15	107±2*	142±11*•	126±1*•
	Реперфузия	-	146±10*	#133±2*
ВВФСУ, %	5	114±3*	-	-
	10	108±3*	-	-
	15	108±7	137±4*•	121±2*•
	Реперфузия	-	142±5*	••125±2*
Интервал P, %	5	98±3	100±2	102±2
	10	95±5	100±1	103±4
	15	95±5	100±4	101±7
	Реперфузия	-	100±2	108±9
Интервал PQ, %	5	107±4	123±9*	••106±0,3*
	10	104±2	128±12*•	109±2*
	15	100±0	134±10*•	••112±1*•
	Реперфузия	-	138±8*	#0119±2*
Интервал QRS, %	5	94±3	100±6	107±3*•
	10	94±3	101±14	110±3*•
	15	88±2*	107±16	115±5*•
	Реперфузия	-	112±10	117±3*

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; • - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$; # - отличие реперфузии по сравнению с 15-ю минутами окклюзии при $p < 0,05$; •• - отличие от аналогичных значений в серии с кватернидином при $p < 0,05$.

сизмы желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков (ЖТ/ФЖ) отмечались у 4 животных в серии; пароксизмы ЖТ/ФЖ удалось спровоцировать при проведении электростимуляции желудочков во всех экспериментах

Профилактическое введение кватернидина предупреждает некоторые аритмогенные электрофизиологические изменения в сердце, вызываемые острой окклюзией коронарной артерии. При профилактическом введении антиаритмика в дозе 2,7 мг/кг ($n=6$) окклюзия коронарной артерии (ОКА) сопровождалась достоверным удлинением интервала PP на 32, 37, 42% по сравнению с исходным значением через 5, 10 и 15 минут соответственно. Указанные значения превышали аналогичные в контрольной серии опытов (табл. 1). ВВФСУ увеличивается на 37% по сравнению с исходным уровнем через 15 минут после ОКА ($p < 0,05$). Длительность зубца P достоверно не изменяется. Интервал PQ увеличивается на 23, 28, 34% по сравнению с исходным ($p < 0,05$) и достоверно превышает аналогичные значения в контроле. Продолжительность комплекса QRS на фоне введения кватернидина достоверно не отличается от исходных и контрольных значений. На фоне введения препаратов нами была также оценена динамика изучаемых параметров сердца после восстановления коронарного кровотока. Реперфузия сопровождалась достоверным увеличением, по сравнению с исходным уровнем, следующих параметров: PP

— на 46%, ВВФСУ — на 42%, PQ — на 38% (табл. 1).

Таким образом, профилактическое введение кватернидина сопровождается угнетением автоматизма синусового узла и замедлением АВ проведения как на фоне окклюзии коронарной артерии, так и после реперфузии (табл. 1).

Комбинированное введение кватернидина с пикамилоном также сопровождается достоверным увеличением параметров, характеризующих автоматизм синусового узла (PP, ВВФСУ) по сравнению с исходными значениями. Но угнетение автоматизма синусового узла выражено слабее, чем после введения одного антиаритмика, так как длительность интервала PP и ВВФСУ увеличиваются менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, за исключением длительности интервала PP после реперфузии (33%) (табл. 1). Комбинация антиаритмика с метаболическим препаратом не влияет на длительность P. Интервал PQ увеличивается на 6, 9, 12% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) после окклюзии и на 19% — после реперфузии ($p < 0,05$). Указанные изменения достоверно менее выражены, чем при введении только антиаритмика. Окклюзия коронарной артерии приводит к улучшению желудочковой проводимости, что может способствовать появлению реэнтри-волн в миокарде и, как следствие, желудочковым аритмиям. После введения кватернидина внутрижелудочковая проводимость не улучшается, но и не отличается от конт-

Таблица 2

Влияние кватернидина в комбинации с пикамилоном на показатели рефрактерности и возбудимости миокарда при острой окклюзии коронарной артерии ($M \pm m$, % от исходных значений)

Регистрируемые параметры	Время, мин	Контроль ОКА	Кватернидин 2,7 мг/кг	Кватернидин 2,7 мг/кг + пикамилон 10 мг/кг
QT, %	5	112±3*	134±6*•	123±1*•
	10	111±3*	150±6*•	••131±1*•
	15	104±3	161±5*•	••140±2*•
	Реперфузия	-	164±5*	#151±2*•
ЭРП предсердия, %	5	72±3*	-	-
	10	78±2*	-	-
	15	80±1*	120±2*•	116±2*•
	Реперфузия	-	118±3*	116±1*
ЭРП желудочка, %	5	87±5*	-	-
	10	79±4*	-	-
	15	85±9*	134±5*•	135±5*•
	Реперфузия	-	139±5*	139±6*
Порог возбуждения предсердия, %	5	98±2	100±0	100±0
	10	98±2	100±0	100±0
	15	99±2	100±0	100±0
	Реперфузия	-	100±0	100±0
Порог возбуждения желудочка, %	5	93±2*	100±0	100±0
	10	93±3*	100±0•	100±0•
	15	97±4	100±0	100±0
	Реперфузия	-	100±0	100±0

Примечание: * - отличия достоверны по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$; • - отличие от контроля достоверно при $p < 0,05$; # - отличие реперфузии по сравнению с 15-ю минутами окклюзии при $p < 0,05$; •• - отличие от аналогичных значений в серии с кватернидином при $p < 0,05$.

рольных значений. Комбинированное введение антиаритмика с пикамилоном сопровождается достоверным, но не более, чем на 30%, удлинением комплекса QRS по сравнению с исходным уровнем (табл. 1).

Кватернидин в исследуемой дозе увеличивает длительность интервала QT по сравнению с исходным уровнем на 34, 50, 61% через 5, 10, 15 минут, соответственно, после окклюзии ($p < 0,05$). Интервал QT на фоне введения антиаритмика больше аналогичного параметра в контрольной серии. После реперфузии QT увеличивается на 64% по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Указанные изменения превышают 30%-й уровень, что считается фактором риска развития полиморфных желудочковых тахикардий. При комбинированном использовании кватернидина с пикамилоном длительность QT также достоверно превышает исходные и контрольные значения, но через 10 и 15 минут после окклюзии интервал QT был достоверно меньше, чем в серии с антиаритмиком (табл. 2).

Таким образом, метаболический препарат может уменьшать аритмогенное действие кватернидина.

Профилактическое введение антиаритмика и его комбинации с пикамилоном приводит к одинаковому достоверному увеличению длительности эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков по сравнению с исходными и контрольными значениями (табл. 2). Величина порога возбуждения

предсердий и желудочков после введения исследуемых препаратов не отличается от исходных значений. Однако через 10 минут после окклюзии порог возбуждения желудочков был достоверно больше, чем аналогичный показатель в контрольной серии (табл. 2).

Профилактическое введение кватернидина (2,7 мг/кг) ($n=6$) предотвратило возникновение фатальных аритмий (ФЖ/ЖТ) у экспериментальных животных. Одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) регистрировались у всех животных, парные и полиморфные ЖЭС — у одной кошки. На фоне комбинации кватернидина с пикамилоном ($n=6$) также не зарегистрировано появление ФЖ/ЖТ. ЖЭС выявлены у 5 животных. Таким образом, антиаритмик и его комбинация с метаболическим препаратом пикамилоном достоверно уменьшает вероятность появления фатальных аритмий после окклюзии и реперфузии коронарной артерии.

Окклюзия коронарной артерии сопровождается развитием артериальной гипотензии. АД снижается на 42-37% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Профилактическое введение кватернидина и его комбинация с пикамилоном не предотвращает, но и не усугубляет гипотензивное действие ишемии на сердце. АД на фоне введения антиаритмика снижается на 45-32%, при профилактическом использовании кватернидина с пикамилоном - на 34-24%.

Выводы

1. Профилактическое введение кватернидина (2,7 мг/кг) и его комбинации с пикамилоном (10 мг/кг) достоверно уменьшает вероятность появления ФЖ/ЖТ после окклюзии и реперфузии коронарной артерии. Применение препаратов не усугубляет гипотензивное действие ишемии.

2. Антиаритмический эффект кватернидина сопровождается угнетением автоматизма синусового узла, замедлением проведения по атриовентрикулярно-

му узлу и выраженным удлинением интервала QT.

3. Применение кватернидина в комбинации с пикамилоном сопровождается ослаблением негативного действия антиаритмика: угнетающего влияния последнего на автоматизм синусового узла, отрицательного дромотропного воздействия на атриовентрикулярный узел.

4. При комбинированном использовании кватернидина с пикамилоном имеет место достоверное уменьшение длительности интервала QT.

Литература

1. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000;352 с.
2. Фисенко В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.:ИИА Ремедиум, 2000:398с.
3. Котляров А.А. Метаболическая кардиопротекция - эффективный метод профилактики побочных эффектов противоаритмических средств. Саранск: Изд-во Красный Октябрь. 2004.- 160с.

Поступила 19/10-2006

МЕТОПРОЛОЛ ТАРТРАТ И СУКЦИНАТ: ОТ РАЗЛИЧИЙ В СОСТАВЕ СОЛИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии, Москва

Одним из современных направлений развития фармакологии является разработка инновационных технологий новых лекарственных форм уже известных лекарственных препаратов. Интерес к этому направлению связан, прежде всего, с тем, что производство новых лекарственных форм не требует долговременных инвестиций, необходимых в случае создания качественно нового лекарственного средства и, соответственно, не сопряжено со значительными рисками. Кроме того, при создании новых форм профиль эффективности лекарственного средства уже изучен, так же, как и определены показания к его назначению. В данном случае разработка новой лекарственной формы является способом улучшения, прежде всего, фармакокинетических характеристик препарата, вариативностью которых, как правило, объясняется повышение эффективности лекарственного средства и улучшение профиля его переносимости. Фармакодинамические характеристики, как известно, являются константой и определяются исключительно химическим строением молекулы.

Формы «ретард»

Первые технологии «ретард» (от лат. *retardo*- препятствующий, замедляющий) появились в 1970–80 годах XX века. Цель разработки этих технологий заключалась в создании таких систем доставки лекарственного вещества, которые бы обеспечивали равномерное поступление препарата в просвет пищеварительного тракта и, соответственно, приводили бы к поддержанию равномерной концентрации препарата в крови. Такой фармакокинетический профиль, с одной стороны, приводил бы к повышению эффективности препарата, а, с другой стороны, предупреждал бы развитие побочных эффектов на фоне быстрого всасывания препарата и создания его пиковых концентраций в крови. Согласно разработанной технологии, раствор препарата помещался в капсулу, из которой он равномерно выделялся за счет осмотического градиента на фоне поступления жидкости внутрь капсулы. Эта схема легла в основу одной из первых технологий осмотического насоса OROS. Позже начали создаваться ретардные технологии с послойным покрытием таблеток слоями высоковязкой гидроксипропилметилцеллюлозы. В центре такой таблетки находится активное вещество (вещества), покрытое

одним или более слоями полимера, контролирующего скорость диффузии лекарственного вещества. Во время растворения набухающий барьер утолщался, но не разрушался, тогда как постепенно распадающийся барьер открывал внутреннее ядро таблетки, что приводило к контролируемому выделению действующего вещества. Не так давно были созданы сфероидальные системы для орального применения с использованием частиц с контролируемым выходом лекарства. Шарообразные частицы диаметром 1–2 мм, содержащие действующее вещество, покрытые специфичным для лекарственного вещества полимером, обеспечивали контролируемый выход препарата. Причем контролируемое выделение препарата началось тогда, когда растворимый полимер смывался в среду, жидкость входила в ядро сферы, растворяла его, после чего лекарство начинало диффундировать [1,2,3]. В настоящее время известны различные модификации технологий ретард (табл. 1).

Качественно новый виток интереса к технологиям производства лекарственных форм с различными системами доставки лекарственного вещества произошел после того, как стало известно, что новые формы не только могут улучшать основные характеристики препарата, но и самостоятельно осваивать новые нозологические ниши.

Формы метопролола. Метопролол – селективный блокатор β_1 -адренорецепторов (β -АР) без внутренней симпатомиметической активности со слабым мембраностабилизирующим действием, принадлежит к группе жирорастворимых β -адреноблокаторов. Вследствие низкой растворимости в воде, в составе фармакологического препарата метопролол содержится в виде соли. Обычные таблетированные формы метопролола с немедленным высвобождением (IR-immediate release) содержат хорошо растворимую соль тартрата (растворимость в воде составляет > 700 мг/мл при 37°C), в то время как формы метопролола с замедленным (SR-sustained release) и контролируемым высвобождением (CR-controlled release) содержат менее растворимые соли фумарата и сукцината, соответственно (растворимость фумаратной и сукцинатной соли в воде составляет ~ 300 мг/мл) [4,5].

Первоначально были произведены две лекарственные формы с использованием технологии матрич-

Таблица 1

Технологии ретард

Название технологии	Расшифровка	Значение
ER, XL	Extended release	Длительное высвобождение ЛВ
SR	Sustained release	Постепенное высвобождение ЛВ
CR	Controlled release	Контролируемое высвобождение ЛВ
CD	Controlled delivery	Контролируемая доставка ЛВ
Durules	Durules	Постепенное высвобождение ЛВ и равномерное поступление ЛВ в кровь
GITS	Gastrointestinal therapeutic system	Гастроинтестинальная терапевтическая система
OROS	Gastrointestinal therapeutic system	Гастроинтестинальная терапевтическая система
ZOK	Zero-order-kinetics	Кинетика нулевого порядка

ных полимеров, которые содержали метопролол в дозе 200 мг в виде тартратной соли (таблетки Slow Lopresor® и Betalok Durules®). Чуть позже появилась лекарственная форма метопролола с системой выделения активного вещества OROS®, в которой метопролол содержался в виде фумаратной соли [4].

В исследованиях различных лекарственных форм метопролола с замедленным высвобождением (SR) было показано, что, несмотря на изменение ряда фармакокинетических параметров, требования, которым должна отвечать идеальная ретардная технология препарата, так и не были достигнуты. Было установлено, что плато плазменной концентрации метопролола на стадии равновесной концентрации может и не образоваться. Кроме того, оставались достаточно высокими колебания между показателями C_{max} и C_{min} («пик-спад»), что отражает показатель флюктуации препарата [5].

В начале 1990-х годов на фармакологическом рынке появилась лекарственная форма метопролола с усовершенствованной системой доставки лекарственного вещества, созданная по технологии CR/XL ZOK (Controlled release/Extended release Zero-order-kinetics). В составе этой лекарственной формы метопролол содержался в виде сукцинатной соли. Таблетка метопролола сукцината CR/XL (Беталок ЗОК, Астра Зенека, Швеция) содержит спрессованные сферические гранулы препарата, окутанные этилцеллюлозной полимерической мембраной, которая контролирует высвобождение препарата из гранул. После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузная камера, обеспечивая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение 20 часов, независимо от pH и других физиологических изменений; 100-миллиграммовая таблетка содержит 95 мг метопролола сукцината, который по активности эквивалентен 100 мг метопролола тартрата [6,7,8].

Сравнительные исследования по изучению фармакокинетических параметров различных форм метопролола выявили четкие различия в основных фармакокинетических характеристиках (табл. 2) [9].

Фармакокинетические параметры, полученные на стадии равновесной концентрации, при применении метопролола сукцината CR/XL в дозе 50-400 мг однократно в сутки и метопролола тартрата в форме таблеток IR в различных режимах дозирования выявили четкие различия в показателях максимальной концентрации (C_{max}), минимальной концентраций (C_{min}), а также площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) и индекса флюктуации (FI).

Как было показано, C_{max} была значительно ниже при применении метопролола CR/XL, чем метопролола IR, причем разница в величине C_{max} между двумя препаратами была максимальной при применении доз 50 мг и 100 мг и наименьшей — при применении препаратов в суточной дозе 400 мг. Величина C_{min} была значительно выше для CR/XL формы в дозах 50 и 100 мг, равнозначной — при 200 мг, и ниже — в дозах 300-400 мг, чем для формы немедленного высвобождения [10].

Согласно M.Gurpy 2004[], соль растворяется перед всасыванием, и только свободный метопролол является активным ингредиентом. Таким образом, если это утверждение верно, соль не должна влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препарата, и различия в эффективности лекарственных препаратов объясняются особенностями ретардных технологий. В большинстве исследований, которые проводились на раннем этапе, использовался метопролола тартрат. Именно эта соль показала эффективность метопролола в снижении смертности больных артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. Позже появились метопролола сукцинат и метопролола фумарат [11]. Соли обеспечивают разную фармакокинетику и изменяют скорость всасывания препарата в кровь. Однако эффективность препарата обуславливается плазменной концентрацией метопролола. Поэтому разработка ретардных технологий позволяет нивелировать эффект соли.

Исследования, проведенные на здоровых добровольцах, показали, что применение ретардной технологии OROS, содержащей метопролола фумарат, при-

Таблица 2

Фармакокинетические характеристики препаратов метопролола с различной системой доставки лекарственного вещества

Параметр	MET CR/XL 100 № (метопролола сукцинат)	MET 100 I (метопролола тартрат)	MET SR 100 i (метопролола тартрат)
C max (nmol/L)	136-163	722	207
T max (h)	3,2-7,3	1,3	2,8
C min (nmol/L*h)	40-67	24	12
AUC (24) (nmol/L*h)	1994-3068	4645	2184
Коэффициент флюктуации (%)	79-125	470	231

Примечания: № метопролол 100 мг в форме с контролируемым высвобождением CR/XL; I метопролол 100 мг обычного высвобождения; i метопролол 100 мг в форме с замедленным высвобождением.

водит к достижению относительно стабильных плазменных концентраций при однократном ежедневном приеме лекарственной формы метопролола — ER/OROS [12,13]. Sandberg et al. (1993) была доказана биологическая эквивалентность метопролола ER/ZOK и метопролола ER/OROS [14].

Подтверждением приоритетного значения концентрации метопролола в крови в реализации его клинических эффектов являются результаты многочисленных крупных клинических исследований по оценке эффективности применения метопролола тартрата и колоссальный опыт длительного применения препарата в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, согласно результатам J.Herlitz et al. (1999), при оценке влияния на смертность больных, перенесших инфаркт миокарда, двух солей метопролола сукцината и тартрата, было выявлено, что независимо от соли, метопролол снижал смертность после инфаркта миокарда на 34 % ($p < 0,001$) [14].

Эти данные стали предпосылкой для разработки de novo ретардной формы метопролола тартрата (Эгиллок Ретард), в основе которой лежит технология CD/ERT — Controlled Delivery/Extended Release Tablett — с контролируемым, длительным высвобождением лекарственного вещества. Действующим веществом препарата является соль винной кислоты — метопролола тартрат, превращающая липофильную молекулу метопролола в растворимое основание.. Цель разработки состояла в том, чтобы создать такую ретардную форму метопролола тартрата, которая бы имела in vivo сопоставимые фармакокинетические свойства с ранее произведенной формой метопролола сукцината с контролируемым высвобождением (Беталок ЗОК). Однако, в отличие от использованной в производстве Беталока ЗОК технологии прессования сферических гранул, содержащих активное вещество, форма метопролола тартрата с замедленным высвобождением -Эгиллок Ретард- создана на основе матричных технологий как монолитная структура. Матрице-образующее вещество составляет окись полиэтилена, именно этот агент контролирует высво-

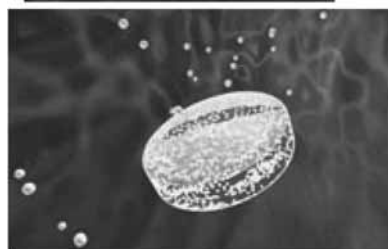
бождение препарата в водной среде. В контакте с водой действующее вещество растворяется и диффундирует через гелевый слой, образовавшийся в таблетке. Таким образом, степень высвобождения метопролола зависит от степени набухания полимера и эрозии таблеток (рис).

Доказательная база клинических исследований метопролола. Доказательства эффективности метопролола тартрата в снижении смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском были получены в различных исследованиях: MAPHY, GMT, SMT, MIAMI, MDC [15-19].

В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) была проведена оценка влияния метопролола и диуретиков на общую смертность у пациентов с артериальной гипертонией. 3234 мужчин в возрасте 40-64 лет в течение 5 лет получали лечение метопрололом ($n=1609$) или гидрохлортиазидом ($n=1625$). В результате проведенного исследования было выявлено, что общая смертность у пациентов в группе с метопрололом была на 48 % ниже, чем в группе, получавшей диуретики. Кроме того, метопролол на 24% предупреждал риск развития коронарных катастроф у больных с АГ и на 30% предотвращал развитие внезапной смерти [15].



гелевая оболочка способствует равномерно набуханию матрицы



набухшая полимерная матрица медленно высвобождает гранулы с метопрололом (технология медленного высвобождения обеспечивает стойкий уровень активного вещества в плазме в течение суток).

В двойном слепом, плацебо- контролируемом исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial) проводилась оценка влияния метопролола на летальность и частоту возникновения желудочковых аритмий после инфаркта миокарда. В исследование был включен 301 пациент с острым инфарктом миокарда в возрасте до 70 лет; 154 пациента получали метопролол в дозе 150 мг в сутки, 147 больных — получали плацебо. Наблюдение осуществлялось с 11 по 18 день от начала инфаркта миокарда с последующими 3 годами лечения метопрололом. В результате проводимого лечения было выявлено, что метопролол снижал смертность от всех причин за 3 года на 34%, а от ИБС — на 23% в сравнении с плацебо [16].

В исследовании GMT (Goteborg Metoprolol Trial) оценивалось влияние метопролола тартрата на величину инфаркта миокарда и частоту возникновения желудочковых аритмий. 1395 пациентов с острым инфарктом миокарда в возрасте 47–75 лет получали лечение метопрололом. Начальная доза препарата составила 15 мг в/в, в течение первых двух суток по 50 мг каждые 6 часов с увеличением дозы до 200 мг с 3-х суток. Длительность наблюдения составила 3 месяца. Метопролол на 50% снизил летальность среди пациентов высокого риска после инфаркта миокарда. Особенно эффективным метопролол был у больных с сердечной недостаточностью [17].

Исследование MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) было проведено с целью изучения влияния метопролола на смертность больных с первых 15 дней от начала заболевания до 1 года. 5778 пациентов с острым инфарктом миокарда (средний возраст 60 лет) были включены в двойное слепое, плацебо — контролируемое исследование. Согласно протоколу исследования, в первые сутки инфаркта миокарда 2877 пациентов получали метопролол в начальной дозе 15 мг в/в. В течение первых двух суток больные принимали препарат каждые 6 часов по 50 мг, а, начиная с 3-х суток, метопролол назначали по 200 мг в день. Проведенное исследование выявило, что метопролол в дозе 200 мг снижает смертность у больных с острым инфарктом миокарда и высоким риском осложнений на 29% [18].

MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group) стало первым крупным исследованием по изучению применения β -блокаторов у пациентов с ХСН. 383 пациента с фракцией выброса не более 20% (III–IV степень сердечной недостаточности) были разделены на две группы и получали метопролола тартрат в дозе 100–150 мг ($n=194$) или плацебо ($n=189$) в течение 18 месяцев. Через 18 месяцев лечения метопролол показал тенденцию к снижению летальности на 34% ($p=0,058$), достоверно снижал количество госпитализаций и улучшал качество жизни у пациентов с

дилатационной кардиомиопатией в сравнении с плацебо ($p=0,04$) [19].

Однако приведенные результаты крупных клинических исследований касаются обычной формы метопролола тартрата, для которой, как известно, характерен период полувыведения средней продолжительности. В то время как для ретардных форм — метопролола сукцината (CR) и метопролола тартрата (Эгилок ретард) — характерен улучшенный фармакокинетический профиль, что создает предпосылки для большей эффективности препарата в сравнении с обычной лекарственной формой.

Имеются многоцентровые исследования по изучению эффективности ретардной формой метопролола тартрата (Эгилок ретард). В ряде исследований оценивалась антигипертензивная эффективность метопролола ретард в сравнении с традиционными таблетками метопролола и в сравнении с атенололом.

В исследование Carruthers et al. (1990), было включено 78 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в возрасте от 31 до 72 лет. Согласно протоколу было запланировано мультицентровое, рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с 4-недельным слепым периодом. После 6 недель плацебо пациенты получали либо метопролол ретард в дозе 100 мг однократно в сутки, либо обычный метопролол по 50 мг $\times$ 2 раза/сутки в течение 8 недель. Клиническая эффективность оценивалась по достижению целевого уровня АД. В результате лечения было установлено, что по эффективности Эгилок ретард в дозе 100 мг однократно в сутки идентичен обычному эгилоку в дозе 50 мг дважды в сутки [20].

В исследовании по изучению сравнительной эффективности метопролола ретарда и атенолола с участием 192 пациентов с мягкой и умеренной АГ в возрасте от 35 до 65 лет было выявлено, что метопролол ретард в 89% случаях приводил к нормализации уровня целевого АД, в то время как атенолол — только в 74% [21].

В перекрестном рандомизированном исследовании у 30 больных артериальной гипертензией сравнивалась эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия — тартрата (Эгилок-ретард) и сукцината (Беталок-3ОК). Длительность поочередного применения их составляла 6 недель, дозы — 50–100 мг один раз в сутки, перерыв между двумя фазами исследования — 10–14 дней. После 6-недельной терапии Эгилоком-ретард и Беталок-3ОК систолическое АД снизилось на 15,7 и 15,2 мм рт. ст. соответственно, диастолическое — на 8,0 и 4,5 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — на 4,1 и 4,3 в минуту. Различия в эффективности двух препаратов оказались недостоверными. Целевого АД удалось достичь у 56 и 48% больных, получавших Эгилок-ретард и Беталок-

ЗОК, соответственно. Частота нежелательных явлений была выше при лечении метопролола сукцинатом ($p=0,003$), хотя все они были несерьезными. Таким образом, по эффективности и безопасности Эгилор-ретард у больных артериальной гипертензией не отличался от метопролола сукцината пролонгированного действия [22].

Заключение

Вопрос о роли соли в составе препарата остается предметом научных дискуссий. Однако действующим веществом препаратов метопролола в виде различных солей является исключительно метопролол, и лишь его фармакокинетические параметры определяют фармакодинамический эффект препарата. Эффективность метопролола тартрата по влиянию на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний была показана в ряде крупных плацебо-контролируемых исследований и не вызывает сомнений. Основным недостатком обычного метопролола тартрата является относительно короткий период полувыведения, и это позволяет пред-

положить, что увеличение длительности его действия за счет ретардных технологий могло бы привести к дополнительному улучшению результатов лечения.

Таким образом, преимущества пролонгированных форм препаратов метопролола связаны как с особенностями фармакокинетического профиля, способствующего поддержанию равномерной концентрации препарата в крови, так и с более стабильным бета-блокирующим эффектом препаратов. В нативном состоянии соль метопролола влияет на скорость всасывания и определяет фармакокинетические характеристики препарата, однако использование ретардных технологий с длительным высвобождением лекарственного вещества позволяет модифицировать фармакокинетический профиль метопролола тартрата (Эгилора ретард) и нивелировать роль соли. Это создает значительные перспективы для дальнейших исследований в области ретардных технологий для повышения эффективности медикаментозного лечения и улучшения контроля за течением сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Theeuwes F. Elementary osmotic pump// J Pharm. Sci. 1975;64,1987-1991
2. Corrigan O.I. The biopharmaceutical drug classification and drugs administered in extended release (ER) formulation// Adv. Exp. Med. Biol. 1997;423,111-128
3. Медведев О.С., Медведева Н.А. Hi-Tech таблетки — почему и зачем?// Трудный пациент. 2005; №6.
4. A.Sandberg, MSc, B.Abrahamsson, C.-G.Regardh et al. Pharmacokinetic and Biopharmaceutical Aspects of Once Daily Treatment with metoprolol CR/ZOK: A Review Article // J Clin Pharmacol 1990; 30: S2-S16
5. Lee YT, Liao, Wong EC et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulation of metoprolol in healthy Chinese subjects.
6. Johnsson G, Jordo L, Lundborg P, et al. Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers
7. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets// Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl): S9
8. Hogan JE. Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology// Drug Dev Ind Pharm. 1989;15(27):975-999.
9. A. Prakash, A. Markham Metoprolol: A Review of its Use in Chronic Heart failure// Drugs 2000 Sep; 60(3): 647-678.
10. Lucker P, Moore G, Wiselgren I, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses// J Clin Pharmacol 1990; 30 (Suppl): S17-27.
11. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER») // Российский кардиологический журнал, 2006, №2(58), 67-72.
12. Warrington SJ, Barclay SP, John VA. et al. Comparison of single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two metoprolol Oros systems with different initial zero-order release rates// Br J Clin Pharmacol. 1985;19 Suppl 2:225S-230S.
13. Sandberg A, Abrahamsson B, Svenheden A. et al. Steady-state bioavailability and day-to-day variability of a multiple-unit (CR/ZOK) and a single-unit (OROS) delivery system of metoprolol after once-daily dosing// Pharm Res 1993 Jan;10(1):28-34.
14. J.Herlitz, M.Dellborg, B.Karlson et al. Similar Risk Reduction of Death of Extended-Release metoprolol Once Daily and Immediate-Release Metoprolol Twice Daily During 5 Years After Myocardial Infarction// Cardiovasc Drugs and Therapy 1999;13:127-135.
15. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study// Am J Hypertens 1991; 4: 151-8.
16. Stockholm Metoprolol Trial// J Am Coll Cardiol 1985.
17. Hjalmarson et al. Goteborg Metoprolol Trial// Am. J. Cardiol 1997;13:40J-44J.
18. MIAMI Metoprolol In Acute Myocardial Infarction //Eur. Heart. J. 1985;6:199.
19. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [see comments] // Lancet -1993;342:1441-6.
20. Carruthers, R Shearer, W Taylor, and M Moore A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily, in mild to moderate hypertension// J Clin Pharmacol 1990 30: 61.
21. Klein G, Berger J, Olsson G. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for uncomplicated hypertension// J Clin Pharmacol 1990;30: S72-S77.
22. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Л. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилора ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2005, 3, 35-40.

Поступила 10/04-2007

ЛЕКЦИИ

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ
НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИИ**

Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э., Седов А.Н.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета последиplomного образования

Проблема профилактики и лечения тромбозов является актуальной для современной медицины. Тромбоэмболии сосудов разной локализации занимают во всех странах важное место среди причин инвалидизации, смертности и сокращения средней продолжительности жизни населения. Нарушения свертываемости крови играют существенную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, ухудшения микроциркуляции и других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов, согласно современным представлениям, включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, морфо-функционального состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев гемостаза и др. [2,6].

В последние годы значительно возросло число исследований по вопросам лекарственной регуляции функции гемостаза. Процесс гемостаза обеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и в зависимости от конкретных условий преобладает одна из них. При этом может возникать либо повышенная кровоточивость, либо распространенный тромбоз. Оба состояния требуют медикаментозной коррекции.

Лекарственные средства заняли прочное место в комплексной терапии тромбоэмболических и геморрагических состояний, нарушений микроциркуляции. Получены эффективные соединения, снижающие агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Выявлены новые антикоагулянты, фибринолитические, прокоагулянты вещества. Открылись новые возможности в связи с прогрессом в изучении метаболизма непредельных жирных кислот, в частности, арахидоновой кислоты, установлением свойств простагландинов и лейкотриенов. Активно изучаются структуры и функции рецепторов форменных элементов крови, противотромботических свойств стенки сосудов. Предположение о значимости сосудистого фактора в формировании тромба получило не только морфологическое подтверждение, в частности в связи с изучением атеросклероза, но и

было обосновано на молекулярно-клеточном уровне в связи с изучением тканевых факторов свертывания различного происхождения, содержащихся в интиме и адвентиции сосудов, тромбоцитах и моноцитах, являющихся компонентами цитокиновой системы.

Достигнуты значительные успехи в развитии теоретических представлений о механизмах функционирования системы гемостаза и совершенствовании подходов к антитромботической терапии. В конце XX века определена ведущая роль тромбоцитов в патогенезе артериального тромбоза, изучен их рецепторный аппарат. Расшифровка механизмов регуляции гемостаза обнаружила принципиальную роль тромбоцитов, тканевого фактора и дисфункции эндотелия в развитии артериального тромбоза. Основным пусковым механизмом активации свертывания является экспозиция тканевого фактора в области повреждения эндотелия. Эндотелию принадлежит основная роль в регуляции гемостаза. Именно эти клетки определяют направленность действия ключевого фермента системы гемостаза — тромбина, образующегося в результате активации свертывания, системы противосвертывания и фибринолиза. Под действием тромбина формируется фибриновая сеть. Этот фермент участвует также в регуляции роста клеток и тонуса сосудов.

Совершенствуются методы исследования гемостаза. Определены коагуляционные факторы риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Морфологические и клинко-ангиографические исследования, определившие тромботическую природу острых коронарных синдромов, убедительно доказали взаимосвязь атеросклероза и тромбоза, послужили созданию концепции атеротромбоза.

Выяснение механизмов тромбообразования, антикоагулянтного и фибринолитического процессов привело к созданию препаратов, воздействующих на различные звенья коагуляции. Современная антитромботическая терапия представлена тремя классами препаратов: тромболитиками, ингибиторами агрегации тромбоцитов и антикоагулянтами. Тромболитики оказывают прямое действие на тромбы, активируя тромболитическую систему. Ингибиторы агрегации (деагре-

Классификация антитромботических препаратов

Антикоагулянты	
Непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар)	Снижают образование четырех факторов свертывания крови: VII, IX, X, II, а также протеинов C и S
Нефракционированный гепарин	В комплексе с антитромбином III ингибируют тромбин и Ха фактор
Низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксин, фраксипарин и др.)	В комплексе с антитромбином III ингибирует преимущественно Ха фактор
Тромболитические препараты	
Стрептокиназа	Активация плазминогена в кровотоке
Тканевой активатор плазминогена (актилизе)	Активирует плазминоген, связанный с фибрином
Проурокиназа (пуrolаза)	Локальная активация плазминогена на поверхности тромба
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	
Абциксимаб (Рео-Про)	Ингибируют IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов
Фрамон	Ингибирует циклооксигеназу-1
Аспирин	Ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, снижает образование тромбоксана A2
Производные тиенопиридина (тиклид, плавикс)	Ингибирует АДФ-стимулируемую активацию IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

ганты) блокируют агрегацию тромбоцитов. Антикоагулянты ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка. На сегодняшний день антикоагулянты в ряду противотромботических средств являются наиболее распространенной и широко применяемой группой препаратов. Это вещества, снижающие свертываемость крови, используются в медицине для предупреждения возникновения тромбов в сосудах, а также для прекращения роста уже возникших. Растворение сгустка происходит за счет эндогенных или вводимых извне препаратов, активизирующих фибринолитические ферменты.

В настоящее время для продолжительного снижения свертываемости крови в клинической практике применяются антикоагулянты непрямого действия - оральные антикоагулянты (ОАК). Необходимо отметить, что профилактика и терапия тромбозов непрямыми антикоагулянтами начала использоваться врачами в первой половине прошлого столетия (в СССР инициаторами их применения были Кушелевский Б.П., Лукомский П.Е. и Чазов Е.И.). В последние десятилетия их применение стало очень ограниченным, что было связано, с одной стороны, с широким внедрением в практику антикоагулянтов прямого действия, а с другой — с недостаточно полноценным лабораторным контролем терапии ОАК и неотработанностью оптимальных доз этих препаратов, что приводило к появлению большого числа весьма серьезных геморрагических осложнений.

В последние годы интерес к использованию в меди-

цинской практике ОАК возродился, чему способствовали следующие обстоятельства:

1. Стало очевидным, что при многих видах патологии необходима пролонгированная (в течение 3-12 мес. и более), а в ряде случаев — и пожизненная антикоагулянтная терапия.

2. Разработка новой эффективной методологии мониторинга дозировок на основе использования стандартизированных по чувствительности к ним тромбопластинов и учета действия препаратов данной группы не на обычный протромбиновый индекс, как это делалось еще до недавнего времени, а на международное нормализованное отношение (МНО), что значительно снизило риск развития геморрагических осложнений у больных, получающих ОАК.

3. Создание методики контроля за действием ОАК по исследованию не плазмы, полученной из венозной крови, а цельной капиллярной крови с помощью специальных коагулометров, в том числе по одной из разработанных методик [7].

4. В ряде рандомизированных международных исследований последних лет (ASPECT, APRICOT-2; OASIS-2, WARIS II, SPORTIF III и др.) установлено, что кумарины в умеренных и практически безопасных дозах (МНО 2,0-3,0) высоко эффективны и при необходимости длительной или пожизненной антикоагуляции пока незаменимы [6,9]. В большом числе сравнительных исследований было показано, что при вторичной профилактике тромбозов в условиях правильного мониторингирования эффективность этих препаратов не

уступает таковой при использовании гепаринов, но существенно облегчает проведение продолжительного лечения, в том числе и в домашних условиях, при несравненно большей экономичности такой терапии.

5. При многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при мерцательной аритмии и после операций на коронарных сосудах и клапанах сердца, а также после хирургических вмешательств у ортопедических, онкологических больных и при многих других клинических ситуациях необходима длительная антикоагулянтная профилактика и терапия, которая пока может быть реализована только приемом ОАК. Таким образом, актуальность проблемы лечебно-профилактического применения ОАК очевидна.

ОАК (антивитамины К) — производные оксикумарина, индандиона — конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, чем тормозят активирование последнего в организме и прекращают синтез К — витаминзависимых плазменных факторов гемостаза — II, VII, IX, X, причем вначале снижается активность факторов VII и X. Витамин К (от немецкого «*sagulation*») является стимулятором образования в печени протромбина (II фактор) и еще трех факторов, участвующих в его активации (VII, IX, X). Механизм действия витамина К связан с его участием в процессах пострибосомального превращения полипептидных предшественников факторов свертывания в собственно плазменные факторы. Под влиянием витамина К у предшественников протромбина появляется способность связывать ионы кальция, при этом эпоксиредуктаза обеспечивает обратимый переход витамина К в К-эпоксид. ОАК блокируют эпоксиредуктазу и, выключая обратимую трансформацию витамина К, нарушают биосинтез вышеуказанных факторов свертывания крови [11]. Образующиеся в отсутствие витамина К протеины не взаимодействуют с ионами кальция и не обладают прокоагулянтной активностью. В медицинской практике показаниями к применению витамина К являются патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом и гипопротромбинемией. Кумариновые антикоагулянты вызывают гипопротромбинемию, угнетая γ -карбоксилирование белка-предшественника витамина К. Состояние недостаточности витамина К (ниже 70% от нормального уровня) можно отличить от гипопротромбинемии, связанной с заболеваниями печени, путем измерения некарбоксилированных предшественников протромбина, которые накапливаются в плазме крови.

Механизм действия варфарина

Варфарин (кумадин, мареван) обладает высокой антикоагулянтной активностью. Эффект начинается через 12-16 часов, его максимум достигается через 48-72 часа. При отмене варфарина содержание протромбина возвращается к исходному уровню через нес-

колько дней. Среди производных с одним 4-оксикумариновым циклом следует упомянуть изученный Jurgens (1953) маркумар, который по антикоагулянтным свойствам практически аналогичен варфарину. Так, максимум действия при однократном введении маркумара наступает через 48-72 часа. Убывая, эффект постепенно снижается и свертываемость крови нормализуется на 3-4 день.

Синкумар (аценокумарол, тромбостоп) в отличие от варфарина начинает действовать через 10-12 часов, максимальный антикоагулянтный эффект развивается через 24-48 часов. Он имеет меньшую тенденцию к кумуляции и менее токсичен. После отмены препарата содержание протромбина восстанавливается на 2-4 день. Синкумар выводится через 48-72 часа, таким образом эффект наступает быстро, но сохраняется непродолжительное время, что позволяет отнести препарат к короткодействующим средствам с незначительно выраженным кумулятивным эффектом по сравнению с другими препаратами этой группы.

На сегодняшний день в мире наиболее широко применяются производные монокумарина — варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nicoumadin, Sincumar), что обусловлено их оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью. Варфарин является препаратом выбора, обеспечивая более стабильное воздействие на процесс свертывания крови, чем аценокумарол.

Показания

Назначение антикоагулянтов при кардиоваскулярной патологии показано при инфаркте миокарда, артериальных и венозных эмболиях, тромбоэмболиях, коагулопатиях потребления, а также с лечебно-профилактической целью при ишемической болезни сердца, аритмиях, артериитах и тромбоартериитах и наличии факторов риска: атеросклероза, ожирения, полиглобулии и т.д. ОАК нашли также применение и в сердечно-сосудистой хирургии [4,16,22]. Они используются как в пре-, так и в послеоперационном периоде. Показаниями к назначению антикоагулянтов после операции служат фибрилляция предсердий, оперативные вмешательства на венозных и магистральных сосудах. К числу патологических состояний, при которых назначается антикоагулянтная терапия, относятся протезирование клапанов сердца, проведение эндокардиальной стимуляции сердца, аритмии и митральный стеноз с постоянной или пароксизмальной формами мерцательной аритмии [19].

ОАК оказывают терапевтический эффект при некоторых неврологических и кожных заболеваниях, острой нейропатии и остром панкреатите, дистрофии сетчатки и при многих других патологических состояниях, этиология, патогенез либо симптоматика которых связаны с гиперкоагуляционными сдвигами

системы гемостаза [17]. Вследствие наличия тесной корреляции между сердечно-сосудистой патологией и нарушениями гемостаза антикоагулянтная терапия приводит к снижению частоты тромбоэмболических осложнений (ТЭО), способствует ограничению зоны инфаркта, уменьшает показатели ранней и поздней смертности от инфаркта миокарда.

Беспрерывное длительное применение варфарина показано при пароксизмальной или постоянной мерцательной аритмии, особенно атеросклеротического генеза, и в случаях наличия внутрисердечного тромбоза, высокой угрозе эмболических мозговых инсультов [18,21]. Длительное применение варфарина в комплексе с селективными β -блокаторами показано также при гипертрофической кардиомиопатии, поскольку тромбоэмболии наряду с прогрессирующей сердечной недостаточностью являются главным осложнением этого заболевания [5].

В комплексной терапии острого инфаркта миокарда варфарин вместе с малыми дозами аспирина (75-160 мг/сут) или более широко действующими антиагрегантами (тиклопидин, плавикс) может назначаться вслед за тромболитиками и (или) после начальных введений низкомолекулярного гепарина (НМГ) и пентасахаридов (арикстра) [12,15]. С этой же целью указанная терапия используется вслед за ангиопластикой и шунтированием сосудов. Добавление варфарина к аспирину (МНО=2,0-2,5) и монотерапия варфарином (МНО=2,0-3,0) имеют преимущества у больных с острым коронарным синдромом [8]. Варфарин существенно дешевле стоимости клопидогреля, что также немаловажно для пациентов. У больных с искусственными клапанами сердца преимущество имеет комбинированная терапия (варфарин+аспирин, варфарин+ тиклопидин), особенно у больных после протезирования митрального и аортального клапанов с постоянной формой мерцательной аритмии [10].

Непрямые антикоагулянты противопоказаны при исходно сниженной активности факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагических диатезах, при повышенной проницаемости сосудов, при беременности, нарушении функции печени и почек, язвенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перикардитах, бактериальном эндокардите, злокачественной артериальной гипертензии, неопластических процессах. Осторожность необходимо соблюдать в раннем послеродовом периоде, у пожилых людей, при заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, синдроме мальабсорбции, приеме антибиотиков. Не должны применяться ОАК (в отличие от гепаринов) при остром и подостром ДВС-синдроме любого происхождения (особенно инфекционно-септического), поскольку для этого синдрома характерно снижение уровня в плазме бел-

ков С и S, синтез которых ингибируется непрямыми антикоагулянтами. Назначение варфарина противопоказано при недавно перенесенном (6 мес. до начала лечения) геморрагическом инсульте, а также при недавних желудочно-кишечных кровотечениях, особенно повторяющихся, при гематурии.

Побочные эффекты ОАК терапии

Несмотря на положительные аспекты применения, антикоагулянтная терапия не лишена осложнений и побочных эффектов, к которым относятся кровоизлияния (>1%), редко - васкулит, диарея, повышение активности печеночных ферментов, экзема, некроз кожи и других тканей вследствие локальных тромбозов, выпадение волос. Наиболее серьезным осложнением при лечении ОАК являются кровотечения (частота которых, по результатам крупных исследований, колеблется от 9% до 26,5%), связанные не только с изменением свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров [20]. В случаях кровоточивости и возникновения кровотечения, как при выраженной гипокоагуляции, так и при нормальных лабораторных показателях, для восстановления полноценного гемостаза ОАК немедленно отменяются и назначается витамин К. Тенденция к кровотечению имеется при язвенных поражениях ЖКТ, при заболеваниях мочевого и дыхательной систем. При лечении ОАК может отмечаться головная боль, тошнота, аллергические реакции.

Все геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии подразделяются согласно данным Баркагана З.С.(1980, 1988), а также данным многоцентрового исследования Fihn и соавт. (1993) и 6-го АССР американского консенсуса (2000) на следующие группы [1]:

1) *Минимальные*, куда включаются микрогематурия, появление петехий и синячков на травмируемых одеждой, мочалкой или манжетой для измерения АД участках кожи, положительная проба Кончаловско-Румпель-Ледео;

2) *Малые* - более выраженная синячковость, видимая на глаз гематурия (окраска мочи в розовый цвет), умеренные носовые кровотечения без анемизации;

3) *Большие*, характеризующиеся обильными гемморрагиями: профузными желудочно-кишечными, почечными (нередко с коликой и отхождением сгустков крови) или носовыми кровотечениями, ретроперитонеальными и внутричерепными кровоизлияниями, требующими срочной госпитализации больных и интенсивной терапии.

Геморрагии могут провоцировать некоторые сочетания лекарственных средств. Так, геморрагический эффект ОАК возрастает при их сочетании с препаратами гормонов щитовидной железы, анаболическими стероидами, нестероидными противовоспалительны-

ми средствами, трициклическими антидепрессантами, ПАСК, амиодароном, клофибратом, хинидином, глюкогоном, антидиабетическими сульфонидами, цитостатиками, химиотерапевтическими средствами (сульфаниламиды длительного действия, препараты пенициллинового ряда, тетрациклины).

При правильно налаженном лабораторном контроле частота минимальной и малой кровоточивости при терапевтическом применении варфарина в прошлом составляла около 4%, а в наши дни, в связи со снижением применяемых доз препарата и улучшением контроля, до 1-2%, а больших геморрагий — лишь 0,1%.

Применение варфарина требует систематического контроля дозировки, что необходимо для подбора и поддержания оптимальной дозы препарата во избежание развития геморрагических осложнений, либо, наоборот, получения недостаточной гипокоагуляции. Необходимо уделять особое внимание и тактике антикоагулянтной терапии, которая предполагает сочетанное использование антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого (кумарины) типа действия. После 2-10 дней терапии гепарином за 2 дня до его отмены назначают препарат из группы ОАК с учетом сроков достижения терапевтической концентрации. Гепарин отменяется постепенно и его назначение прекращается при достижении терапевтического диапазона МНО от 2,0 до 3,0. Необходимо периодически определять АЧТВ (должно удлиниться, но не более чем в 1,5-2 раза), фибриноген и число тромбоцитов в течение первого месяца терапии. Большее увеличение АЧТВ чревато геморрагическими осложнениями. Сочетание кумаринов с антиагрегатными препаратами позволяет снизить дозу ОАК, не уменьшая клинический эффект. С осторожностью и в меньших дозах препарат должен применяться у больных старше 70-75 лет. Убедительных данных о том, что в старческом возрасте частота геморрагических осложнений при приеме варфарина выше, чем у людей среднего возраста, в литературе нет, но следует учитывать, что элиминация кумаринов из крови у стариков замедлена, поэтому у них МНО следует поддерживать на уровне 1,4-1,7. Из других осложнений, изредка возникающих под влиянием кумаринов, заслуживают упоминания кожные некрозы, развитие которых наблюдается обычно между третьим и восьмым днями приема препарата. Это осложнение связано с избыточной депрессией протеина С (ПрС) в первые дни приема варфарина, вследствие чего тромбируются микрососуды кожи. Такое осложнение обычно возникает у людей с нераспознанным наследственным дефицитом этого антикоагулянта. Оно требует прекращения приема варфарина и трансфузий свежзамороженной плазмы, либо внутривенных введений концентрата ПрС.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии достигается точным соблюдением методики применения лекарств. Она предполагает учет показаний и противопоказаний к назначению того или иного препарата, определение индивидуальной чувствительности, выбор адекватной схемы лечения и постоянного контроля показателей гемокоагуляции.

Реакция организма на антикоагулянт весьма вариабельна, она зависит от многих факторов: дозы препарата, пола и возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени, почек и т.д. Лечение ОАК должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением с обязательным контролем содержания в крови протромбина и других факторов свертывания крови. Систематически проводят также анализы мочи для раннего выявления возможной гематурии. Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы ОАК определяются не ранее, чем через 8-12 часов, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней (табл.1). Этот факт объясняется различным временем полужизни в крови II, VII, X факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов С и S.

Активное вещество варфарин представляет собой рацемическую смесь изомеров, которые метаболизируются в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений, реабсорбирующихся из желчи. Выводится почками. S-изомер является более активным и быстрее метаболизируется, чем R-изомер. Метаболизм происходит при участии изоферментов цитохрома P450.-2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 и 3A4, 2C9. Период полувыведения в среднем составляет 40 ч, в терминальной фазе — приблизительно 1 неделю. Клиренс R-изомера обычно составляет половину от клиренса S-изомера при близких значениях объема распределения, период полувыведения R-изомера (37-89ч) больше, чем у S-изомера (21-43ч). Исследования с радиоактивной меткой показали, что после однократного приема внутрь около 92% варфарина выводится с мочой в виде метаболитов и только небольшое количество — в неизменном виде. Препарат быстро всасывается, максимальная концентрация в крови отмечается через 1,5 часа после приема; связывается с белками плазмы (97-99%) и быстро накапливается в печени. Эффект начинается через 12 часов — 3 суток, его оптимальное противосвертывающее действие наблюдается на 3-й-5-й день.

Лабораторный контроль ОАК состоит в необходимости достижения и поддержания на оптимальном уровне гипокоагуляционного эффекта этих препаратов при минимизации риска развития геморрагических осложнений. Последние должны строго учитываться лечащим врачом и регистрироваться в медицинских документах (истории болезни, амбулаторной

Таблица 1

Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина

Особенности	Варфарин
Время полужизни	30-80
Путь выведения	Почки (92% с мочой в виде метаболитов)
Время достижения оптимальной гипокоагуляции (сут.)	3-5
Биодоступность (%)	95
Связь с белками плазмы (%)	97-99
Концентрация в плазме (мкг/мл)	1-5
Абсорбция (%)	ЖКТ (97-98), кожа
Метаболизм	печень
Реабсорбция	желчь
Стартовая доза (мг)	2,5-5
Поддерживающая доза (мг)	2,5-10

Примечание: с увеличением возраста пациента повышается чувствительность к варфарину.

карте, карте учета дозирования и действия антикоагулянтов). Определение индекса протромбина тест по Квику недостаточно для выявления сдвигов, произошедших в свертывающей системе крови. Для стандартизации результатов определения протромбинового времени (ПВ) в 1983 году ВОЗ рекомендовано использовать международное нормализованное отношение (МНО; International Normalized Ratio), которое учитывает влияние используемого тромбопластина на величину ПВ, а для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ; International Sensivity Index) [13].

$$МНО = (ПО)^n$$

где ПО=ПВ пациента/ ПВ контрольной нормальной плазмы

n-величина МИЧ используемого тромбопластина.

Протромбиновое время (ПВ) — высокочувствительный и простой скрининговый тест, который отражает состояние внешнего пути коагуляционной системы и рекомендуется для:

- мониторинга терапии оральными антикоагулянтами;
- диагностики наследственных и приобретенных коагулопатий;
- диагностики заболеваний печени.

ПВ повышено при: болезнях печени, дефиците витамина К, внутрисосудистом свертывании, циркуляции антикоагулянта, массивных трансфузиях варфарина. Кровотечения в три раза чаще имеют место у пациентов с МНО 3,0-4,5, чем у пациентов с МНО 2,0-3,0. Тест наиболее чувствителен в отношении выявления дефицита факторов свертывания, зависящих от витамина К: II, VII, IX и X. Он также чувствителен в отношении установления дефицита фактора V. Не чувствителен к дефициту фибриногена, гепарин не оказывает влияние на тест. Определение ПВ используется при мониторинге терапии варфарином; при болезнях печени ПВ быстро реагирует на изменение

печеночной функции, так как период полужизни факторов II и VII короток (часы). Протромбиновое время в норме — 11-15с, опасно ≥ 30 с. Тест определения ПВ мало чувствителен к снижению факторов VII, IX, X до 50% нормы, но значительно более чувствителен к легкому снижению двух или более факторов. Таким образом, пациенты, начинающие получать варфарин или страдающие болезнями печени, могут иметь повышенное ПВ без значительных дефектов коагуляции на уровне организма. Величина протромбинового индекса (ПИ) может варьировать в зависимости от характеристик используемого тромбопластина. В одном образце крови, используя тромбопластины с разными МИЧ, можно определить сильно отличающиеся величины ПИ, что лежит в основе большинства геморрагических осложнений при терапии ОАК.

Зависимость величины протромбинового индекса от характеристики используемого тромбопластина

Образец	Целевое значение	Характеристика тромбопластинов (МИЧ)		
плазма больного, получающего ОАК	МНО 2,0-3,0	МИЧ=1 33-50%	МИЧ=1,8 56-67%	МИЧ=2,8 67-77%
		Протромбиновый индекс (%)		

МИЧ указывается в аттестате для каждой серии реагента. Чем выше значение МИЧ, тем менее чувствителен тромбопластин к изменению содержания компонентов протромбинового комплекса и тем больше может быть ошибка результата протромбинового теста. Тромбопластины с МИЧ $\geq 2,0$ лучше вообще не использовать. Наиболее оптимальным является использование тромбопластинов с МИЧ не более 1,5. Это означает, что МИЧ должен превышать индекс чувствительности эталонного образца, МИЧ которого близок к 1,0, не более, чем в полтора раза.

Оценка результатов протромбинового теста с помощью МНО позволяет контролировать эффектив-

ность и безопасность применения ОАК. Величина МНО прямо пропорциональна степени достигнутой антикоагуляции. Терапевтический уровень антикоагуляции, при котором имеет место оптимальное соотношение эффективности лечения и риска кровотечений, достигается при $MNO=2,0-3,0$. Для удобства расчетов МНО предложены номограммы (J.Hirsh, V.Fuster, 1994). В соответствии со значениями МНО, различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (от 2,5 до 3,5), средний (от 2,0 до 3,0), низкий (от 1,6 до 2,0).

При выборе тактики лечения необходимо определять степень риска ТЭО, частота которых связана с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Перед назначением ОАК необходимо сделать общий анализ мочи и крови (включая подсчет тромбоцитов), определить ПВ, АЧТВ, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, гамма-ГТТ) и почек (креатинин). Эти исследования могут выявить противопоказания к приему ОАК или факторы риска кровотечений – такие, как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность.

Терапию ОАК рекомендуется начинать с поддерживающих доз: 2,5–5 мг для варфарина, 0,75–3 мг для маркумара, 1–4 мг для синкумара. Более низкие стартовые дозы показаны лицам старше 60 лет, пациентам с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект ОАК [14]. Препарат (варфарин или синкумар) принимается один раз в день в фиксированное время после еды. Контроль МНО проводится через 8–10 часов после приема препарата, на 3-е сутки, далее – каждые 2 дня до получения результатов МНО дважды в терапевтическом диапазоне. Алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО – через 5–10 дней, второе – через 2 недели, третье – через 3 недели, четвертое и все последующие – через 4 недели (месяц). Кроме контроля МНО и анализов мочи в течение первого месяца, терапия ОАК ничего не требует. В дальнейшем коррекция дозы варфарина проводится с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью полезно учитывать суммарную недельную дозу препарата (от 27,5 до 42,5 мг).

Внеочередное определение МНО должно быть выполнено при:

- изменении дозы ОАК или переходе на другой препарат;
- появлении жалоб на повышенную кровоточивость (носовые и маточные кровотечения, кровоточивость десен, появление гематом, гематурия);
- после перенесенных острых инфекций, при наличии диареи;

- при изменении или дополнении терапии другими лекарственными средствами (например, барбитураты, антибиотики и др.)

Причинами увеличения протромбинового времени могут быть как эндогенные факторы (карцинома, коллагенозы, сердечная недостаточность, диарея, дефицит витамина К, лихорадка, нарушение функции печени), так и экзогенные факторы (алкоголь, индометацин, хинидин и др.).

Причинами уменьшения протромбинового времени также являются как эндогенные факторы (гиперлипидемия, гипотиреозидизм, некоторые злокачественные заболевания), так и экзогенные факторы (диуретики, галоперидол, пероральные контрацептивы и др.).

При избыточной гипокоагуляции или повышенной кровоточивости дозу варфарина уменьшают или отменяют препарат на 1–2 дня под контролем ежедневной коагулограммы до получения терапевтического значения МНО, далее – ежемесячно. Больные при обострении ИБС, прогрессировании недостаточности кровообращения, выраженной гематурии, обострении язвенной болезни и др.) должны госпитализироваться. Геморрагические осложнения при длительном приеме варфарина и поддержании МНО не выше 3,0 крайне редки и в большинстве своем ограничиваются минимальными или малыми кровотечениями. Установлена зависимость между возрастом пациента и переносимостью препарата: с увеличением возраста достоверно ($p < 0,05$) растет частота побочных эффектов, развитие геморрагических осложнений. Также имеется связь между возрастом и антикоагулянтной активностью варфарина, снижение которой у больных старше 65 лет связано с особенностями метаболизма и переносимости препарата, поэтому у таких больных следует придерживаться низкого уровня гипокоагуляции (МНО 1,6 – 2,0). Прием варфарина во избежание геморрагических осложнений нельзя сочетать с употреблением клюквенного сока в связи с потенцированием действия варфарина при его употреблении. Как известно, клюквенный сок содержит антиоксиданты, ингибирующие активность цитохрома P450, а варфарин метаболизируется преимущественно изоформой CYP2C9 цитохрома P450.

Выявлен генный полиморфизм, который определяет различную чувствительность пациентов к варфарину [3]. Это значит, что предварительное генетическое исследование даст возможность избежать геморрагических осложнений и сделать прием препарата более безопасным. Индивидуальная чувствительность к варфарину генетически детерминирована и тесно связана с микросомальным энзимом семейства P450 – CYP2C9. Идентифицированы полиморфизмы гена CYP2C9 и выявлены аллельные варианты –

Таблица 2

Средние дозы варфарина и значение МНО ($M \pm m$)

Диагноз	Варфарин мг/сутки	МНО	Варфарин мг/сутки + аспирин	МНО	Варфарин мг/сутки + тиклопидин	МНО
ОКС	6,4±0,3	2,7±0,03	3,3±0,3	2,3±0,02		
Вторичная профилактика ИБС	5,9±0,4	2,7±0,05	3,75±0,2	2,1±0,03		
ИКС	6,1±0,3	2,9±0,03	5,0±0,3	2,4±0,03	5,4±0,3	2,76±0,02
ПМК	6,3±0,3	3,0±0,03	5,0±0,3	2,52±0,02	5,6±0,3	2,83±0,03
ПАК	5,9±0,3	2,86±0,03	4,75±0,6	2,37±0,04	5,3±0,4	2,69±0,02
ПМАК	6,1±0,3	2,81±0,02				
ПТК	5,6±0,5	2,63±0,04				
МА	4,4±0,3	1 год 2,28±0,08 2 год 2,34±0,07	3,75±0,4	2,3±0,06		
ТЭЛА и ТГВ	5,3±0,3	2,45±0,03	3,4±0,3	2,35±0,06		
Кава-фильтры	5,0±0,3	2,51±0,04	4,4±0,3	1,97±0,03		

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром, ПМК – протезирование митрального клапана, ПАК – протезирование аортального клапана, ПМАК – протезирование митрального и аортального клапанов, ПТК – протезирование трикуспидального клапана.

CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu), которые снижают каталитическую активность фермента по сравнению с диким типом – CYP2C9*1 (Arg144/Ile359). Время (дни) достижения терапевтического уровня МНО и средние поддерживающие недельные дозы варфарина составляют у больных с CYP2C9*3 аллелем для *1/*1 генотипа – 43,7(±2,2) мг/нед против 31,9(±2,3) мг/нед для *1/*2 генотипа, $p=0,007$; и 22,8(±3,5) мг/нед для *1/*3 генотипа, $p=0,002$. Время достижения целевого значения МНО увеличено у больных с диким генотипом (5,40±0,45 дня) в сравнении с носителями *2 и *3 аллелей (4,22 ±0,64 дня и 2,75±1,03 дня соответственно), $p=0,038$. Полиморфизмы гена CYP2C9 встречаются в российской популяции у 32% больных, получающих варфарин. Тестирование полиморфизмов гена CYP2C9 может выявлять пациентов с высокой чувствительностью к препарату – кандидатов для более низкой дозы варфарина и частого мониторинга, особенно в начале терапии.

К факторам риска кровотечений относятся:

- возраст старше 65 лет;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения;
- артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 110 мм рт. ст.);
- цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- злокачественные опухоли;
- алкоголизм;
- совместно принимаемые медикаменты (аспирин более 300 мг в сутки, гепарин, ингибиторы тромбоцитарных рецепторов).

Если во время терапии ОАК возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, значе-

ние МНО, уточнить режим приема препарата и прием иных лекарств.

Оптимизация доз варфарина

Для снижения риска ТЭО следует проводить комплексную оценку системы гемостаза, включающую МНО, количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с целью последующей коррекции антикоагулянтной терапии и определения показаний к назначению дезагрегантов. Для уточнения функционального состояния системы гемостаза и прогнозирования его изменений необходим комплекс методов, включающих проведение коагуляционных, реологических и биохимических исследований крови, а также поиск лабораторных предикторов геморрагических осложнений, дополняющих определение МНО при контроле антикоагулянтной терапии варфарином. Средние значения МНО у больных с ОКС и искусственными клапанами сердца (ИКС) составляют 2,8; у больных с мерцательной аритмией (МА) – 2,3; у больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозом глубоких вен (ТГВ) – 2,4 (табл.2). Необходимо также подчеркнуть, что возможность общения пациентов с врачом по телефону, позволяющая оперативно изменять дозу варфарина под контролем МНО и при необходимости корректировать другие факторы риска, повышает эффективность антикоагулянтной терапии и качество жизни пациента.

Режим дозирования варфарина строго индивидуален. Отношение доза/ответ различается у отдельных больных. Чувствительность больных к ОАК значительно варьирует, что обусловлено как индивидуальными особенностями больных, так и их взаимодействием со многими лекарственными препаратами,

Таблица 3
Алгоритм стартового лечения варфарином

Дни	МНО (в 9.00-10.00)	Дозы варфарина мг/сут (прием в 17-19 часов)	Коммен- тарии
1-й день	Исходное МНО	2,5-5	
3-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	5,0 2,5-3,75 1,25-2,5	*
5-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	7,5 6,25 2,5-5,0	*
7-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	7,5 5-7,5 2,5-5,0 2,5	
14-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,4 2,5-3,5 >3,5	7,5-8,75 7,5 5-6,25 1,25-5	*
месяц	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,4 2,5-3,5 >3,5	7,5-10 5,0-7,5 2,5-7,5 1,25-5	**

Примечание: * при хорошей переносимости и отсутствии геморрагических осложнений уменьшить дозу на 10%; ** уменьшить дозу на 20%.

которые могут как усиливать, так и ослаблять антикоагулянтное действие.

При МНО менее 1,5 доза увеличивается на 10-20%, при МНО от 1,5-1,9 — на 5-10%, при МНО от 2,0-3,0 — доза не меняется; при МНО от 3,1 до 3,9 — снижается на 5-10%, при МНО от 4,0-4,9 необходимо пропустить прием препарата на 1-2 дня и последующую дозу уменьшить на 10%, при МНО >6,0 — пропустить прием препарата в течение 2-х дней с уменьшением дозы на 15% и дальнейшей ее коррекцией каждые три дня до получения уровня МНО дважды в терапевтическом диапазоне (табл.3). При терапевтическом уровне МНО (2,0-3,0) достигается оптимальное соотношение профилактики тромбоэмболий и риска кровотечений. Имеется наличие прямой зависимости развития кровотечений от интенсивности антикоагуляции: опасно повышение МНО выше 4,0.

У больных с кровотечениями имеют место более высокие средние и максимальные значения МНО, а также чаще регистрируется бессимптомное повышение МНО, отмечается разброс значений МНО от измерения к измерению. Нестабильная антикоагуляция рано или поздно проявляется у больных кровотечением, кроме того, необходимо исключить повышенную чувствительность к факторам, усиливающим антикоагуляцию (злоупотребление алкоголем,

самостоятельный прием НПВС и др. препаратов). В части случаев кровотечения возникают на фоне адекватной антикоагуляции, т.е. не все случаи развития геморрагических осложнений можно объяснить повышением уровня антикоагуляции. Фактором, способствующим развитию кровотечений, является прием пациентом более трех классов сердечно-сосудистых препаратов одновременно, что, вероятнее всего, обусловлено невозможностью прогнозировать взаимодействие нескольких групп лекарственных препаратов.

Комбинация варфарина и аспирина снижает риск развития системных эмболий, но способствует некоторому увеличению геморрагических осложнений. Необходимо сокращать дозу варфарина у бессимптомных пациентов, имеющих МНО >3,3 или увеличенный риск кровотечений; при умеренно увеличенном МНО избегать уменьшения дозы варфарина больше, чем на 20%; для оценки переносимости варфарина, выраженности побочных эффектов ежемесячно определять клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови (АСТ, АЛТ, gГТТ, креатинин, мочевины), коагулологические показатели крови, МНО.

Максимальная частота геморрагических осложнений регистрируется в 1-й месяц терапии, причем за первые полгода происходит 3/4 всех геморрагий, зафиксированных в течение года, что, вероятно, связано с передозировкой варфарина в начале терапии при подборе дозы препарата.

К угрожающим жизни кровотечениям относят: внутричерепное кровоизлияние, а также кровотечения, сопровождающиеся большой кровопотерей (Нт менее 20%), которые приводят к необратимым состояниям - инсульт, инфаркт миокарда и др. Серьезными кровотечениями считают желудочно-кишечные, выраженную гематурию, кровохарканье.

К малым кровотечениям относят: носовые, геморроидальные кровотечения, кровоточивость десен, микрогематурию, подкожные гематомы, симптоматическую анемию, хронические кровопотери. Учитывают факторы, повышающие риск кровотечений: возраст больных, интенсивность антикоагуляции, сопутствующую терапию.

Предикторами развития кровотечений при длительной терапии варфарином является одновременный прием больным трех и более лекарств, бессимптомное повышение МНО более 4,0 и широкий разброс его значений (величина σ — среднее квадратическое отклонение показателя МНО >1). Первые месяцы лечения обычно сопряжены с большим риском кровотечений (до 3%) вследствие неустойчивого уровня коагуляции при подборе дозы препарата.

При кровотечении следует отменить препарат и немедленно приступить к внутривенному введению ви-

тамина К (конаксион) в дозе 5-10 мг со скоростью 1 мг/мин [23]. Нормализация ПВ происходит в течение 6 часов. В последующие дни витамин К назначается по 5 мг. С целью профилактики кровотечений витамин К (фитоменадион) назначают внутрь по 1-2 мг. Также назначают препараты группы витамина Р, аскорбиновую кислоту, при массивных кровотечениях вводят свежзамороженную плазму (75-150 мл).

Передозировка. Оптимальный уровень лечения лежит на границе развития кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурию, кровоточивость десен и т.п., если он не имеет «местных» причин для кровотечения, например, мочекаменную болезнь, серьезной опасности от такого кровотечения нет до тех пор, пока протромбиновое время составляет более 5%. В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок.

Антидот. В случае значительного кровотечения можно назначить небольшие дозы витамина К до восстановления коагулянтной активности. При жизнеугрожающих кровотечениях необходимо немедленное переливание концентрата факторов протромбинового комплекса или свежзамороженной плазмы, или цельной крови.

Таким образом, непрямыми антикоагулянтами являются препаратами выбора в профилактике и лечении тромботических и тромбоэмболических осложнений, требуют строгого лабораторного контроля состояния свертываемости крови (МНО ежемесячно), назначаются по индивидуальным схемам с учетом особенностей организма, течения патологического процесса, а также реакции на тот или иной препарат. Преимущество варфарина перед другими ОАК обусловлено его более низкой токсичностью и длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ 30-80 часов), что обеспечивает оптимальную продолжительность антикоагулянтного эффекта и возможность однократного приема препарата. С увеличением возраста пациента отмечается изменение антикоагулянтной активности варфарина, что связано с количеством и употреблением других лекарственных препаратов, с их взаимодействием, с ослаблением ферментативных систем и реакции организма, вследствие чего замедляется абсорбция ЖКТ, нарушается связь с белками, снижается скорость биотрансформации препаратов в печени. В результате чаще развиваются побочные эффекты, выше риск передозировки не прямых антикоагулянтов. Тяжелые тромбоэмболии связаны с колебаниями индивидуального МНО около средних значений: при МНО < 2,0 риск повторных ИИ существенно увеличивается.

Пациентам с ОКС, мерцательной аритмией, инфарктом миокарда и заболеваниями периферических артерий следует отдавать предпочтение варфарину и его комбинации с аспирином при высоком риске раз-

вития тромбоэмболий. Необходимо определение исходных показателей системы гемостаза для оценки риска осложнений и выбора индивидуальной тактики лечения. Больным с высоким риском ТЭО показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Больным с механическими ИКС - пожизненная терапия с целью профилактики ТЭ, источником которых является тромбированная поверхность протеза клапана. У больных, перенесших венозный тромбоз, длительность терапии зависит от соотношения риска повторных эпизодов и геморрагических осложнений (от 3 до 6 мес.), а в ряде случаев продолжается пожизненно.

Выводы

1. Варфарин является эффективным препаратом для профилактики тромбозов, обладает управляемым уровнем гипокоагуляции (минимизация возможности геморрагических осложнений при редком лабораторном контроле — определение МНО ежемесячно). Различное отношение доза/эффект конкретного больного, отличия в фармакокинетике (всасывание, метаболизм, клиренс) и фармакодинамике (реакция со стороны системы свертывания) требует учета возраста, исходного состояния гемостаза, взаимодействия варфарина с другими лекарственными средствами, влияющими на его антикоагулянтную активность.

2. Средняя доза варфарина, обеспечивающая терапевтические значения МНО, а также частота возникновения побочных эффектов связаны с возрастными особенностями пациентов — тенденция увеличения малых геморрагий. У пациентов до 65 лет достижение оптимальной гипокоагуляции наблюдается на 7-14 день, старше 65 лет — на 14-21 день терапии варфарином. Стартовая доза варфарина зависит от возраста, цели назначения, необходимости комбинации его с дезагрегантами.

3. Комбинированная терапия (варфарин+аспирин) наиболее эффективна у больных с высоким риском тромбообразования и угрозой ишемических событий (ПрС < 0,7, РФМК > 4 г %, САТ > 3,5 отн.ед., повышение фибриногена, С-РБ, наличие факторов риска ≥ 2), имеет преимущества у больных с инфарктом миокарда при отсутствии разницы в числе серьезных геморрагических осложнений. Длительный прием не сопровождается значимым возрастанием частоты геморрагий.

4. У больных с неклапанной фибрилляцией предсердий достоверными факторами риска ишемических кардиоэмболических нарушений мозгового кровообращения являются: снижение фракции выброса менее 50%, наличие в анамнезе ТЭЛА и/или тромбоза глубоких вен. С целью профилактики ТЭО необходим постоянный прием варфарина.

5. Терапия варфарином под контролем МНО обеспечивает предупреждение рецидивов венозных тромбозов в 100% случаев. Последствия ТГВ и ТЭЛА жизнеопасны и включают инвалидизирующие проявления хронической легочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и определяют необходимость длительного применения высоких доз антикоагулянтов, что сопряжено с опасностью геморрагических осложнений, поэтому требуют оценки угрозы развития ТГВ и ТЭЛА и отношения «польза-риск» при профилактическом назначении варфарина.

6. Риск артериальных тромбозов повышен у больных с обширным или передним инфарктом миокарда, тромбом в полости левого желудочка, сохраняющейся МА и трепетанием предсердий. Для профи-

лактики этого осложнения в ранние сроки инфаркта миокарда (как минимум в первые 48 час.) проводится постоянная в/в инфузия гепарина, затем индивидуально для каждого больного принимается решение о продолжении п/к введения гепарина, назначении варфарина или продолжении приема аспирина. При наличии тромба в полости левого желудочка после гепаринотерапии показан прием варфарина в течение 3-6 месяцев (МНО $2,5 \pm 0,03$), при этом гепарин отменяют не ранее, чем достигнуты терапевтические значения МНО, которые должны сохраняться при повторном определении с интервалом как минимум в 24 часа.

7. Необходимо учитывать, что около 20% больных могут быть резистентны к варфарину и для достижения терапевтического уровня МНО им требуются большие дозы препарата.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.-М.: Ньюдиамед-АО.- 2001.- С.296.
2. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральными антикоагулянтами // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000.- №4(4). - С.16-22.
3. Вавилова Т.В., Кадинская М.И. Контроль качества лабораторных коагулологических исследований - путь к объективной оценке состояния системы гемостаза //Лабораторные аспекты диагностики нарушений гемостаза. СПб. - 1998.-С.69-75.
4. Лечение оральными антокоагулянтами. Проект рекомендаций: Материалы УП Национальной конференции «Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза». //Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.-2002.- №1. Приложение 1.-С.5-21.
5. Методические рекомендации. Лечение оральными антикоагулянтами/ Под ред. проф. Лазебника Л.Б. и проф. Бокарева И.Н. Москва.2003.
6. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. /Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва.- 1999.-С. 296-299.
7. Тараненко И.А., Момот А.П. Лабораторный контроль за терапией антикоагулянтами непрямого действия при исследовании капиллярной крови/ Современные методы диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новосибирск - 2001.- С.164.
8. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis // JAMA.1999.-V.282.- P.2058-2067.
9. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction // Lancet.1994.-V.343.-P.499-503.
10. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant // Circulation.- 1996; 94: 2113-2116.
11. Choonara I.A., Malia R.G., Haynes B.P. et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin //Br J Clin Pharmacol.- 1988; 25: 1-7.
12. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction // Lancet.-1997.-V.350.- P.389-396.
13. Eckman M.H., Levine H.J., Pauker S.G. Effect of laboratory variation in the prothrombin-time ratio on the results of oral anticoagulant therapy. //N.Engl.J.Med.-1999; 329: 696-702.
14. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy //Ann. Intern. Med.-1997.- V.126.- P.133-136.
15. Huller M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.- 2002;347: 964-974.
16. Levine M.N., Hirsh J., Gent M. et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis //Thromb. Haemat.-1995.-V.74.- P. 606-611.
17. Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M. et al. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke //N. Engl. J. Med. -2001.- V.345.- P.1444-1451.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study // Lancet. 1994.- V.343.-P.687-691.
19. Turpie A. G. Antithrombotic therapy following heart valve replacement // Thromb Haemost 1997, 78(1): p.382-385.
20. The Veterans Administration Cooperative Study Program Trial. Combination, hemotherapy and mortality prevention (CHAMP) rates of major hemorrhage. Poster presented at: 39th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; March 12-17, 2000. Anaheim, CA, 2000.
21. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease at increased risk. The medical research council's general practice research framework // Lancet 1998; 351:233 41.
22. Turpie A.G. Anticoagulants in acute coronary syndromes // Am J. Cardiol, 1999 Sep 2, 84(5A), 2M-6M.
23. White R.H., Mc Kittrick T, Takakuwa J, et a. Management and prognosis in life - treating bleeding during warfarin therapy //Arch intern Med.- 1996.-V.156.- P.1197-1201.

Поступила 20/02-2007