



**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.**  
**Белоусов Ю.Б.**  
**Бритов А.Н.**  
**Гуревич М.А.**  
**Джанашия П.Х.**  
**Задионченко В.С.**  
**Белоусов Ю.Б.**  
**Колпаков Е.В.**  
**Оганов Р.Г.**  
**Орлов В.А.**  
**Шевченко Н.М.**

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

Перевод англ. Вихиревой О.В.

ISSN 1560-4071

**Научно-практический  
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Russian Journal of Cardiology**

**№ 1 (51)**

**2005**

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

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

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией.

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

**Подписные ИНДЕКСЫ Российского медицинского каталога:** полугодовой для медработников — **КМ2927**, полугодовой для медучреждений — **КМ2928**.

**Объединенный каталог “Пресса России” — 42432, 42433.**

**Зарубежная подписка:** To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC «МК-Periodica» in your country or to JSC «МК-Periodica» directly: Russia, 129110 Moscow; 39, Gilyarovsky Street, tel. +7 (095) 681-91-37; 681-97-63; fax. +7 (095) 681-37-98, e-mail: info@periodicals.ru, <http://www.periodicals.ru>

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

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

© Российский кардиологический журнал



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### A BREAKTHROUGH ARTICLE

- 5 Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В.,  
Вирин М.М., Ундрицов, В.М., Онищенко П. И.,  
Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю.  
Смертность от основных болезней системы  
кровообращения в России  
(Аналитический обзор официальных данных  
Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ  
и экспертных оценок по проблеме)

- 5 Kharchenko V.I., Kakorina E.P., Koryakin M.V.,  
Virin M.M., Undritsov V.M., Onishchenko P.I.,  
Potievsky B.G., Mikhailova R.Yu.  
Cardiovascular disease mortality in Russia  
(Analytical review of official data from the State  
Statistical Committee, Ministry of Health of the  
Russian Federation, World Health Organization,  
and expert analyses)

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ORIGINAL STUDIES

- 16 Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В.,  
Шварц Ю.Г.  
Сердечная недостаточность и анемия у  
больных острым инфарктом миокарда
- 20 Ефремушкин Г. Г. , Ефремушкина А. А.,  
Акимова А.Г.  
Вариабельность синусового ритма у пациентов  
с инфарктом миокарда в процессе длительной  
поликлинической реабилитации с  
физическими тренировками
- 24 Никифоров В.С., Карпищенко А.И.,  
Свистов А.С., Пастушенков В.Л., Лобанова Е.А.  
Кардиальный тропонин Т у больных  
ишемической болезнью сердца с хронической  
сердечной недостаточностью
- 28 Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г.,  
Гайдукова Н.И., Шогенов З.С., Туев А.В.  
Взаимосвязь структурно-функционального и  
электрофизиологического ремоделирования  
миокарда у больных артериальной  
гипертонией

- 16 Kalyuta T.Yu., Lubeznov R.E., Orlikova O.V.,  
Schwartz Yu.G.  
Heart failure and anemia in patients with acute  
myocardial infarction
- 20 Efremushkin G.G., Efremushkina A.A.,  
Akimochkina A.G.  
Sinus rhythm variability in myocardial infarction  
patients during long-term out-patient  
rehabilitation, including physical training
- 24 Nikiforov V.S., Karpishchenko A.I., Svistov A.S.,  
Pastushenkov V.L., Lobanova E.A.  
Cardiac troponin T in coronary heart disease  
patients with chronic heart failure
- 28 Dzanashiya P.Kh., Poteshkina H.G.,  
Gaidukova N.I., Shogenov Z.S., Tuev A.V.  
Correlation of structural, functional, and electro-  
physiological myocardial remodeling in hyperten-  
sive patients

### ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

### JUVENILE CARDIOLOGY

- 33 Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Неманова Д.И.  
Легочная гипертензия и диастолическая  
функция правых отделов сердца у подростков  
с различной степенью сколиоза

- 33 Enaldieva R.V., Avtandilov A.G., Nemanova D.I.  
Pulmonary hypertension and diastolic function of  
right heart chambers in adolescents with scoliosis

### КАРДИОХИРУРГИЯ

### CARDIOSURGERY

- 37 Минаков Э. В., Ковалев С. А.,  
Белов В. Н., Белова Е. А.  
Качество жизни больных с резистентной к  
медикаментозной терапии фибрилляцией  
предсердий неклапанного генеза

- 37 Minakov E.V., Kovalev S.A., Belov V.N.,  
Belova E.A.  
Quality of life in patients with drug-resistant  
non-valve atrial fibrillation



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- 41** *Гордеев И.Г., Ильина Е.Е., Люсов В.А., Волон Н.А., Бекчиу Е.А., Лебедева А.Ю.*  
Состояние перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем после проведения коронарного шунтирования на фоне лечения кардиопротекторами
- 41** *Gordeev I.G., Il'ina E.E., Lusov V.A., Volov N.A., Bekchiu E.A., Lebedeva A.Yu.*  
Lipid peroxidation and protective antioxidant systems in coronary bypass surgery and cardioprotective therapy
- 
- КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ** **CLINIC AND PHARMACOTHERAPY**
- 47** *Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.*  
Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией
- 47** *Ametov A.S., Demidova T.Yu., Kosykh S.A.*  
New strategies in angioprotective therapy for patients with Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension
- 55** *Кремкова М.М., Грачев А.В., Аляви Б.А.*  
Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q
- 55** *Kremkova M.M., Grachev A.V., Alyavi B.A.*  
Valsartan and lisinopril influence on brachial artery endothelial function in patients with Q-wave acute myocardial infarction
- 60** *Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю., Семке Г.В., Ефимова И.Ю.*  
Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола
- 60** *Afanasyeva N.L., Mordovin V.F., Efimova N.Yu., Semke G.V., Efimova I.Yu.*  
Hypotensive efficacy and cerebroprotective action of beta blocker metoprolol
- 
- МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ** **DIAGNOSTIC METHODS**
- 65** *Котляров А.А., Чукаров М.З., Амелкин Д.А., Чоудри Мухаммад Р.А., Александровский А.А.*  
Опыт применения тест-систем «тропТ сенситив» в отделении интенсивной терапии городской клинической больницы
- 65** *Kotlyarov A.A., Chukarov M.Z., Amel'kin D.A., Choudri Mukhammad R.A., Aleksandrovsky A.A.*  
Test systems «tropT sensitive»: experience of use at intensive therapy unit, city clinical hospital
- 
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ** **FOR CLINICAL PRACTITIONERS**
- 67** *Марцевич С. Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д.*  
Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков?
- 67** *Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D.*  
How can practitioners orient themselves in generics' variety?
- 70** *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.*  
Применение нитратов для профилактики ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения – каким препаратам следует отдать предпочтение?
- 70** *Syrkin A.L., Dobrovolsky A.V.*  
Nitrates for angina episode prevention in patients with stable effort angina pectoris: what medications to choose?



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### LITERATURE REVIEWS

**73** Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н.  
Оценка эффективности реперфузии при  
остром инфаркте миокарда: современные  
концепции и методы

**73** Berschtein L.L., Novikov V.I., Grishkin Yu.N.  
Assessing reperfusion efficacy in acute myocardial  
infarction: modern concepts and methods

**80** Задюонченко В. С., Погонченко И.В.,  
Нестеренко О.И., Холодкова Н.Б.,  
Багатырова К.М.  
Состояние эндотелия и оксид азота при  
сердечной недостаточности

**80** Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V.,  
Nesterenko O.I., Kholodkova N.B.,  
Bagatyrova K.M.  
Endothelium and NO in heart failure

### ЮБИЛЕЙ

### JUBILEE

**88** Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич  
К 60-летию со дня рождения

**88** Abdullaev Aligadzhi Abdullaevich  
To the 60<sup>th</sup> birthday

### ИНФОРМАЦИЯ

### INFORMATION

**89** Российский национальный конгресс  
кардиологов

**89** Russian National Cardiology Congress

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

Издатель: ООО «Силица-Полиграф»

Адрес издательства: 115478, Москва, а/я 509, тел. (095) 323-53-88; факс. (095) 324-22-34, e-mail: nauka@rinet.ru

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

## СМЕРТНОСТЬ ОТ ОСНОВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РОССИИ

(Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме)

Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундринцов, В.М., Онищенко П. И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю.

**Актуальность проблемы – сверхсмертность\* населения России по сравнению с экономически развитыми странами (ЭРС)**

Данные динамики смертности в наиболее развитых странах (Канада, США, Германия и Япония) с 1960 до 1965-1997 гг. показывают, что доля лиц, умирающих моложе 60 лет, рассчитанная в среднем по возрастным группам, в этих странах уменьшилась: мужчин – с 24,6 до 13,5%, женщин – с 13,2 до 7,5%, т.е. почти в 2 раза. В России же, по сравнению с периодом 1958-1959 гг., в 1986-1987 гг. этот показатель снизился: для мужчин – с 33 до 30,6%, для женщин – с 18,1 до 13,1%, а затем, в 1994 г. вырос до 49,9 (мужчины) и до 19,6 (женщины), а к 1999 г. несколько снизился – до 43,3 и 16,6, соответственно [1, 2].

Если сравнить долю не доживающих до 60 лет по крупным регионам мира, то показатель по России сопоставим с уровнем развивающихся стран и существенно ниже, чем в группе развитых стран. По данным 1997 г., доля лиц, не доживающих до 60 лет, в популяции крупных регионов мира представлена следующим образом: весь мир – 25%; развитые страны – 11%; развивающиеся страны – 28%; Россия – 29% [1, 2].

Разрыв между показателями мужской смертности в России и рассматриваемых странах значительно увеличился: если в конце 50-х – начале 60-х годов доля мужчин, не доживающих до 60 лет, в России была выше, чем в Германии и Канаде в 1,4-1,5 раза, а в США и Японии – в 1,3 раза, то в середине 90-х годов превышение упомянутого показателя в России составило, по отношению к США (в 1996 г.), 2,6 раза, к Германии (в 1997 г.) – 3 раза, к Канаде (в 1995 г.) – 3,9 раза, по отношению к Японии (в 1995 г.) – 4,6 раза. Показатель доли женщин, не доживающих до 60 лет, составил 2-кратное увеличение по

отношению к перечисленным странам, вследствие значительного снижения данного показателя в развитых странах за рассматриваемый временной период (35 лет) [1, 2].

Значительный рост смертности в России в 90-е годы не сопрягается с параллельным процессом старения населения (рис. 1). Средний возраст населения России во второй половине XX века был ниже, чем в любом регионе Европы и Японии и лишь немногим меньше, чем в Северной Америке.

Сопоставление общей динамики смертности мужчин и женщин с динамикой смертности доли лиц в возрасте 60 лет и старше за период с 1960 по 1999 г. показывает, что с 1960 по 1975 г. эти показатели изменялись параллельно (рис. 1) [1, 3, 2].

Повышение общего уровня смертности обусловлено, в основном, – на две трети – его ростом в трудоспособном возрасте (мужчины – 16-59 лет, женщины – 16-54 лет) [4]. С 1990 по 1999 г. число мужчин, умерших в рабочем возрасте, выросло на 41,4%, женщин – на 43,3 % [5]. В 1994 г., по сравнению с 1990 г., эти показатели были еще выше: 76 и 56%, соответственно. Причем, новой тенденцией стало увеличение смертности в молодых возрастах. Более всего повысилась смертность в возрастных группах 20-29 лет, 30-39, 40-49 лет (в 1995 г., по сравнению с 1990, – на 61, 75 и 73%, соответственно [6]). Среди всех лиц, умерших в трудоспособном

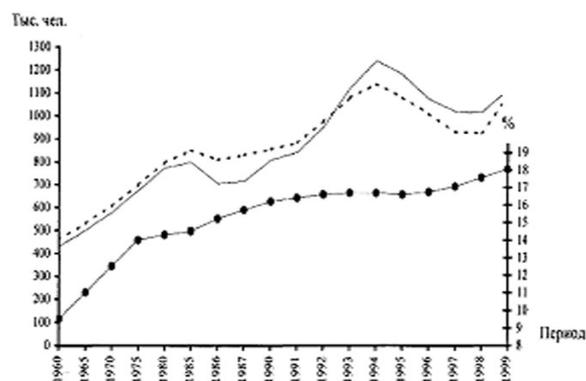


Рис. 1. Число умерших мужчин (—) и женщин (....) и доля лиц в возрасте 60 лет и старше (---) в населении (правая шкала) России (1960-1999 гг.) [1, 3].

\* «Сверхсмертность, преждевременная смертность, не необходимая, устранимая смертность» – условные термины, и тем более условны возрастные границы их применения. » (В.К. Овчаров и соавт.) [8, 9, 10]. Известные российские демографы – А.Г. Вишневский и В.М. Школьников называют этот феномен «избыточной смертностью» [11, 12].



Рис.2. Динамика смертности населения по основным классам болезней (в % к1990 году) [17].

возрасте, четверть из них (24,8%) пришлось на 1990 г. и 27,1% – на 1999 г., в том числе, мужчин – 41% в 1990 г. и 42% — в 1999 г. Смертность мужчин в рабочих возрастах в 4 раза выше, чем женщин. При сохранении в России и в дальнейшем современного уровня смертности в этих возрастах, из нынешнего поколения 16-летних юношей до 60 лет доживет немногим более половины (54%) [5].

Уровень смертности мужчин в трудоспособном возрасте ныне практически такой же, как и в 1896-1897 гг.: вероятность дожития до 60 лет для 16-летних мужчин составляла, по 50 губерниям Европейской России, около 56%. По оценкам специалистов, ожидаемая продолжительность жизни мужчин, доживших до 20 лет, в современной России такая же, как и 100 лет назад [7].

В связи с необычайно высокой смертностью от болезней системы кровообращения, ученые стали употреблять особый термин – сверхсмертность.

В качестве возрастной границы, особенно в изданиях Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), чаще принимается 65-летний предел преждевременной смертности – критерий, отражающий и закономерности физиологии старения, и экономические традиции занятости. В некоторых работах применяются также 60- и 70-летние пределы для характеристики этого процесса [2]. Существует также такое понятие, как «сверхсмертность мужская» – превышение смертности мужчин над смертностью женщин по основным причинам смерти и от всех причин смерти [10]. Сверхсмертностью можно назвать, например, очень высокую смертность в России по сравнению с экономически развитыми странами [13-15].

С 1991 г. начался рост ежегодного числа умерших и мужчин, и женщин, значительно превышающий

динамику доли лиц в возрасте старше 60 лет. Абсолютное число умерших в каждом году за период 1991-1999 гг. превышало показатели 80-х годов. «Пик» смертности в последнем десятилетии пришелся на 1994 г. В этом году, по сравнению с 1984 г. (отличавшимся наивысшей смертностью в 80-е годы), численность умерших мужчин возросла на 52%, женщин – на 28%, а в 1999 г., по сравнению с 1984 г., показатели для мужчин возросли на 37%, женщин – на 21%.

Из всех приведенных выше данных видно, что в современных условиях в России чрезвычайно обострилась проблема преждевременной смертности мужчин трудоспособного возраста. По оценке эксминистра здравоохранения России Ю.Л. Шевченко, абсолютные значения ежегодных потерь в результате заведомо предотвратимых причин составляют 350-400 тыс. мужчин и 60-80 тыс. женщин [16].

Большую роль в преждевременной смертности населения России играет рекордно высокое и длительное потребление крепких спиртных напитков низкого качества.

Огромный вклад в сверхсмертность населения России по сравнению с экономически развитыми странами (ЭРС) вносят болезни системы кровообращения (БСК) (рис.2.) [17], табл.1-9 [1, 3, 17-18].

Из рис.2 видно, что по сравнению с 1990 годом наибольший прирост смертности произошел от инфекционных и паразитарных заболеваний (+115%); 81% смертности в этом классе болезней приходится на туберкулез – верный маркер социального неблагополучия большей части населения. Смертность от болезней органов пищеварения возросла на 83%, от несчастных случаев, отравлений и травм – на 67%, от болезней системы кровообращения – на 48% (4-

Таблица 1

**Стандартизованные показатели смертности населения России  
по основным классам причин смерти (европейский стандарт)**

Причины смерти	1965	1970	1975	1980	1985.	1990	1993	1995	1998	1999	2002
<b>Мужчины</b>											
От болезней системы кровообращения	45,0	47,5	49,6	50,5	52,3	50,6	48,3	47,8	50,1	50,2	47,0
От несчастных случаев, отравлений от травм	19,8	16,8	16,0	15,2	16,6	18,8	14,8	14,0	15,8	17,0	21,0
От новообразований	12,2	14,0	14,7	15,8	13,3	13,9	18,8	18,0	16,5	14,5	13,0
От болезней органов дыхания	9,2	11,6	10,8	9,8	8,7	6,9	6,7	6,5	5,7	5,9	6,0
От болезней органов пищеварения	2,8	2,6	2,6	2,9	2,8	2,6	2,7	3,1	3,0	3,0	3,0
От инфекционных и паразитарных болезней	4,7	3,2	2,5	2,1	1,7	1,3	1,5	1,7	1,9	2,2	2,0
<b>Женщины</b>											
От болезней системы кровообращения	56,7	59,6	61,8	62,8	65,6	62,5	60,5	59,7	60,9	61,3	65,0
От новообразований	18,0	16,0	5,2	44,4	14,2	16,2	13,5	43,4	14,1	13,8	12,0
От несчастных случаев. Отравлений											
От травм	4,6	5,6	6,3	7,0	6,3	6,4	8,9	8,8	7,8	8,1	7,0
От болезней органов дыхания	7,1	9,8	8,8	6,8	5,7	4,3	3,8	3,5	3,6	3,1	3,0
От болезней органов пищеварения	2,4	2,4	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	2,9	2,6	2,6	3,0
От инфекционных и паразитарных болезней	2,4	1,6	1,3	1,2	0,9	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	2,0

**Примечание:** все население – мужчины и женщины (1965– 2002 гг.) [1, 3, 17-18].

е место по степени прироста показателя), от болезней органов дыхания – на 27% и от новообразований – на 4%. При этом смертность от БСК составляет более половины всех смертей (прирост показателя на 48%), являясь одной из основных причин значительного прироста смертности в России. Таким образом, за анализируемый период времени произошел рост смертности практически от всех основных причин смерти. Что касается смертности от новообразований, то в этом классе смертности одной из причин, казалось бы, отсутствия значимого прироста показателя смертности, является усреднение данных: от новообразований определенной локализации смертность возросла, от других новообразований, примерно в той же степени, снизилась. Рост смертности по основным причинам смерти – слагаемые роста сверхсмертности взрослого населения страны.

**Место БСК в структуре смертности  
взрослого населения России (1990-1999 гг.)**

Данные МЗ и СР РФ и Госкомстата России свидетельствуют о том, что в структуре общей смертности населения БСК продолжают занимать первое место (в 1998 г. -55% от общей смертности населения), злокачественные новообразования – второе (до 1993 г.), несчастные случаи, отравления и травмы (НСОТ) – третье. В 1993-1996 гг. смертность от НСОТ вышла на второе место и превысила показатели смертности от новообразований, в 2002 году смертность от НСОТ вновь выше уровня смертности от новообразований (табл. 1) [1, 3, 17-18].

В структуре смертности населения, представленной в табл.1, у мужчин в 2002 году 47% составляет смертность от БСК, 21% – от НСОТ, 13% – от но-

вообразований; у женщин смертность от БСК составляет 65% от общей смертности. Это связано, в первую очередь, с тем, что в популяции мужчин доживает до 70 лет лишь одна треть, тогда как в популяции женщин – две трети. Смертность от новообразований у женщин (2-я причина смерти) почти в два раза ниже, чем у мужчин, а смертность от НСОТ в три раза ниже таковой у мужчин. Смертность от болезней органов дыхания у женщин в два раза ниже, чем у мужчин. С 1965 года доля БСК в % в структуре смертности женщин возросла значительно: с 56,7% до 65,0%, что связано, в первую очередь, с возросшей когортой женщин старших возрастов, тогда как у мужчин доля смертности от БСК варьирует: 45,0% – в 1965 году, 52,3% – в 1985 году и 47,0% – в 2002 году. (табл 1) [1, 3, 17-18].

Около 75% умерших от НСОТ приходилось на лиц трудоспособного возраста. Пик смертности от всех причин, от БСК, от НСОТ, от новообразований и болезней органов дыхания пришелся на 1994 г., когда по сравнению с 1990 г., показатели смертности увеличились из 39,9%; на 35,6%; на 87,3%; 6,7%; на 37,3%, соответственно (табл. 2). В 1998 г. смертность от новообразований и от болезней органов дыхания фактически вернулась к показателям 1990 г., но показатели смертности умерших от всех причин в 1998 г. превышают показатели 1990 г. на 21,8%; от БСК – на 21,4%; от НСОТ – на 40,3% (табл. 2).

В 2002 году, по сравнению с 1990 годом, число умерших от всех причин выше на 46,1%, от БСК – на 48,3%, от НСОТ – на 76,9%, от болезней органов дыхания – на 20,3%, от болезней органов пищеварения и от инфекционных и паразитарных заболеваний – на 82,8% и на 116,7%, соответственно. То

Таблица 2

**Коэффициенты смертности по причинам смерти**

Причины смерти	1990	1994	1995	1998	1999	2002	Динамика (в %) между		
							1994/1990	1998/1990	2002/1990
Всего умерших от всех причин	1117	1556	1496	1361	1472	1632	+39,9	+21,8	+46,1
В том числе:									
от болезней системы кровообращения	617	837	790	749	816	915	+35,6	+21,4	+48,3
от несчастных случаев, отравлений и травм*	134	251	237	188	206	237	+87,3	+40,3	+76,9
от новообразований	194	207	203	202	205	205	+6,7	+4,1	+5,7
от болезней органов дыхания	59	81	74	57	65	71	+37,3	-3,4	+20,3
от болезней системы пищеварения	29	44	46	38	42	53	+51,7	+31,0	+82,8
от инфекционных и паразитарных болезней	12	20	21	19	25	26	+66,7	+58,3	+116,7

**Примечание:** число умерших на 100 000 населения; все население [1, 3, 17-18].

есть, пиковые, «рекордные» показатели 1994 года в 2002 году стали обыденностью (табл. 2), что очень печально [1, 3, 17-18].

**Структура смертности трудоспособного населения по причинам смерти**

У мужчин смертность от несчастных случаев, отравлений и травм устойчиво занимает первое место как причина смерти: 37,5% от общей смертности в 1990 г.; 40,4% – в 1994 г.; 39,1% – в 1998 г. Смертность от БСК – второе место: 29,0% в – 1990 г.; 29,8% – в 1994 г. и 28,8% – в 1998 г. (табл 3.) [1, 3, 17-18].

У женщин также на первом месте, как причина смерти, смертность от НСОТ: 26,1% от общей смертности в 1990 г.; 33,2% – в 1994 г. и 31,7% – в 1998 г. (табл. 3).

Смертность от БСК: 24,2% от общей смертности

в 1990 г.; 26,2% – в 1994 г. и 23,3% – в 1998 г. (табл. 3). [1, 3, 17-18].

В таблице 4 представлена смертность населения России от болезней системы кровообращения -. результирующие показатели 1992-1998 гг., МКБ-IX [17].

Из таблицы видно, что основной причиной смерти является ИБС – 48,1% от всех больных в 1992 г. (461862 чел.) и 46,8% – в 1998 году (512164 чел.);

– вторая причина смерти – ЦВБ (36,7% от всех БСК в 1992 (352647 чел.) и 38,9% – в 1998г. (425743чел.), т. е. в 1992 и в 1998 гг. от ИБС+ЦВБ умерло 84,8% (814509 чел.) и 85,7% (937847 чел.), соответственно, от всех БСК (табл. 4);

– третьей по величине в структуре смертности от БСК являются болезни артерий, артериол, капилляров (7,8% – 6,5 %);

Таблица 3

**Структура смертности в трудоспособном возрасте по основным классам причин смерти**

Годы Причины смерти	1990	1991	1992	1994	1995	1997	1998	1999	2001	2002
<b>Мужчины</b>										
От несчастных случаев, отравлений и травм	37,5	37,5	41,5	40,4	40,2	39,1	40,4	40,1	39,8	38,7
От болезней системы кровообращения	29,0	28,5	27,7	29,8	28,8	28,8	28,6	28,5	28,9	30,1
От новообразований	18,8	18,2	15,6	11,0	11,1	12,8	12,7	11,1	9,3	8,8
от болезней органов дыхания	4,1	3,7	3,9	5,2	5,1	4,5	4,1	4,6	5,1	5,4
от болезней органов пищеварения	4,1	3,1	3,3	4,2	4,3	4,3	4,0	4,2	4,4	4,8
от инфекционных и паразитарных болезней	2,6	2,6	2,6	3,0	3,3	4,5	4,1	5,0	4,5	4,5
из них от туберкулеза всех форм	2,3	2,3	2,3	2,6	2,9	4,1	3,8	4,5	4,0	3,8
<b>Женщины</b>										
от несчастных случаев, отравлений и травм	26,1	26,9	30,7	33,2	33,2	31,7	31,9	31,0	29,8	29,5
от болезней системы кровообращения	24,2	24,0	23,8	26,2	24,6	23,3	23,6	25,2	26,9	27,8
от новообразований	30,5	29,9	26,8	19,2	20,0	23,9	24,5	22,6	20,2	19,0
От болезней органов дыхания	3,1	2,9	2,7	3,5	3,5	3,3	2,9	3,3	3,7	4,0
От болезней органов пищеварения	3,6	3,5	3,7	5,1	5,3	4,8	4,7	4,8	6,1	6,9
От инфекционных и паразитарных болезней	1,4	1,5	1,4	1,9	2,2	2,4	2,4	2,7	3,0	3,0
Из них от туберкулеза – от всех форм	0,9	0,9	0,8	1,1	1,4	1,6	1,8	1,9	2,0	2,0

**Примечание:** в % от общего числа умерших; все население [1, 3, 17-18].

Таблица 4

## Смертность населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения. Результирующие показатели, 1992-1998 гг.\* по МКБ-1X[17]

Название болезней	Абсолютное число умерших				В процентах к итогу				На 100 тыс. населения			
	1992	1995	1997	1998	1992	1995	1997	1998	1992	1995	1997	1998
Болезни системы кровообращения	960531	1163511	1100340	1094095	100	100	100	100	647,6	792,1	752,9	750,7
Ревматизм	10829	10711	9422	8687	1,1	0,9	0,9	0,8	7,3	7,3	6,5	6,0
Гипертоническая болезнь	12541	17890	16851	17135	1,3	1,5	1,5	1,6	8,4	12,2	11,5	11,8
ИБС	461862	554805	515285	512104	48,1	47,7	46,3	46,8	311,4	377,6	352,6	351,4
В том числе инфаркт миокарда	56176	55938	56346	57457	5,8	4,8	5,1	5,3	37,9	38,1	38,6	39,4
Другие болезни сердца	45294	68851	60291	56832	4,7	5,9	5,5	5,2	30,5	46,9	41,3	9,0
ЦВБ	352647	423331	419652	425743	36,7	36,4	38,1	38,9	237,8	288,2	287,1	292,1
Болезни артерий, артериол, капилляров	74805	84990	75715	70735	7,8	7,3	6,9	6,5	50,4	57,9	51,8	48,5
Прочие болезни системы кровообращения	2553	3133	3081	2859	0,3	0,3	0,3	0,3	1,7	2,1	2,1	2,0

– четвертая причина – инфаркт миокарда (5,8% – 4,8%), табл. 4 ;

– пятая причина – другие болезни сердца (5,9%-4,7%).

– шестая причина – гипертоническая болезнь (1,3%-1,6%);

– седьмая причина – ревматизм (1,1-0,8%) и

– восьмая причина – прочие болезни системы кровообращения – 0,3% от всех БСК (табл. 4) [17, 18, 1].

В 1990 г. смертность от БСК у мужчин на селе была на 16,8% выше, чем в городе, а у женщин – на 49,7%. Прирост смертности от БСК среди городского населения в 1994 году, по сравнению с 1990 годом, составил 39,2%, а среди сельского – 27,7%.

Рост смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) с 1990г. по 1994 г. и у мужчин, и у женщин в городе был небольшим, а в 1998 г., по сравнению с 1994 г., смертность от ОИМ у мужчин снизилась: в городе на 18,0%, на селе – 16,8%, а у женщин – на 6,9% в городе и на 6,7% – на селе, соответственно.

В 2001 году превышение 1990 года сохранилось и составило, по сравнению с 1990 годом, 45,3% в городе и 30,7% на селе [1, 3, 17, 18].

Наиболее значительный прирост смертности от БСК произошел среди трудоспособного населения. С 1990 по 1994 г. прирост показателя составил 78,9% у мужчин и 71,2% – у женщин. Показатели смертности от БСК в 2001 г. превысили аналогичные показатели 1990 г. на 53,4% у мужчин и на 76,6% – у женщин [1, 3, 17-18].

По сравнению с 1990 годом в 1994 году обычные (общие) коэффициенты смертности (ОКС) от ИБС возросли у мужчин и у женщин на 53,0% и 20,9%, а стандартизованные коэффициенты смерт-

ности (СКС) – на 31,5% и 16,9%, соответственно. В 1998 году величины СКС от ИБС превышали уровень 1990 года на 4,4% у мужчин [18], а у женщин были на 0,8% ниже (табл.5).

По сравнению с 1990 годом, в 1994 и в 1998 году ОКС, как и СКС, от ОИМ существенно не изменились, а СКС как у мужчин, так и у женщин и в 1994 году, и в 1998 году незначительно, но снизились (табл. 5).

По сравнению с 1990 годом, в 1994 году ОКС от ЦВБ возросли у мужчин и у женщин на 42,5% и 22,9%, а СКС – на 24,7% и 17,8%, соответственно. В 1998 году величины СКС от ЦВБ превышали уровень 1990 года на 11,1% у мужчин и на 12,5% – у женщин (табл. 5). По сравнению с 1990 годом, в 1994 году ОКС и СКС от гипертонической болезни (ГБ) возросли у мужчин и у женщин в наибольшей степени из всех БСК: ОКС – на 69,2% и 45,7%, а СКС – на 33,7% и 41,4%, соответственно. В 1998 году величины ОКС превышали уровень 1990 года на 33,7% у мужчин и на 41,4% – у женщин, а СКС от ГБ превышали уровень 1990 года на 33,6% у мужчин и на 30,8% – у женщин (табл. 5).

Как видно из табл. 6, в 2002 году, по сравнению с 2001 годом, смертность от всех БСК по стране в целом возросла на 5% и, особенно, от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением – на 16,8%, от ишемической болезни сердца – на 5,6%, от прочих болезней системы кровообращения – на 15,6% (табл. 6) [17].

Как видно из рис.3, в 2002 году, по сравнению с 1999 годом, возросла смертность от БСК (все население, мужчины и женщины) от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением – на 14%, от ишемической болезни сердца – на 13%,

Таблица 5

Коэффициенты смертности населения России от основных БСК в 1990 – 1998 гг.\* (по МКБ – IX) [18]

Вид показателя	Пол	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1998	1997	1994/ 1990 (в %)	1998/ 1990 (в %)	1998/ 1990 (в %)
Ишемическая болезнь сердца													
Обычный	Муж.	279,3	283,6	304,7	381,0	426,6	392,6	366,6	354,2	354,7	+53,0	+27,0	-9,7%
	Жен.	320,9	312,4	317,4	367,1	388,4	364,2	352,8	351,2	348,5	+20,9	+8,6	-4,3%
Стандартизованный	Муж.	457,9	451,8	465,3	556,8	602,5	549,7	509,7	486,7	477,9	+31,5	+4,4	-13,1%
	Жен.	250,5	239,9	241,1	287,1	293,9	271,6	259,3	253,8	248,0	+16,9	-0,8	-8,7%
Инфаркт миокарда													
Обычный	Муж.	49,0	48,4	47,2	51,2	50,8	47,8	47,4	47,1	47,5	+3,7	-3,0	-0,65%
	Жен.	31,1	31,2	29,6	31,0	29,92	29,3	30,0	31,0	32,2	-3,9	+3,5	+9,9%
Стандартизованный	Муж.	68,7	66,7	63,4	67,3	65,3	61,3	60,0	58,9	58,8	-5,0	-14,4	-4,0%
	Жен.	25,0	24,8	23,3	24,3	23,3	22,7	22,7	23,08	23,5	-6,8	+0,8	+3,5%
Цереброваскулярная болезнь													
Обычный	Муж.	160,7	162,9	171,5	203,6	229,4	221,6	215,6	218,0	228,0	+42,5	+37,3	+2,9
	Жен.	287,7	287,9	296,3	329,8	353,5	347,2	341,7	348,3	355,1	+22,9	+23,7	+2,3
Стандартизованный	Муж.	287,3	282,3	288,3	328,7	358,3	340,2	324,4	322,2	319,2	+24,7	+11,1	-6,2
	Жен.	224,4	221,0	225,3	248,5	264,5	257,3	250,4	251,8	252,5	+17,8	+12,5	-1,9
Гипертоническая болезнь													
Обычный	Муж.	6,5	6,3	7,0	8,8	11,0	10,6	9,8	9,6	10,0	+69,2	+33,7	-5,7
	Жен.	9,4	9,6	9,8	11,7	13,7	13,6	12,4	13,2	13,3	+45,7	+41,4	-2,2
Стандартизованный	Муж.	9,2	8,7	8,0	11,6	14,2	13,4	12,4	12,0	12,3	+54,3	+33,6	-8,2
	Жен.	7,8	8,0	8,7	9,5	11,1	11,0	10,3	10,3	10,2	+42,3	+30,8	-7,3

Примечание: \* по данным МЗ и СР РФ (на 100 000 населения; стандарт - Европейский).

от цереброваскулярных болезней – на 10%, а смертность от болезней артерий, артериол и капилляров снизилась на 10% [17].

Динамика смертности населения России в трудоспособном возрасте явление трагическое: у мужчин, по сравнению с 1990 годом, смертность от БСК возросла на 78,7%, от ИБС – на 8%, от ЦВБ – 62,2%, от инфаркта миокарда – лишь на 4,9%.

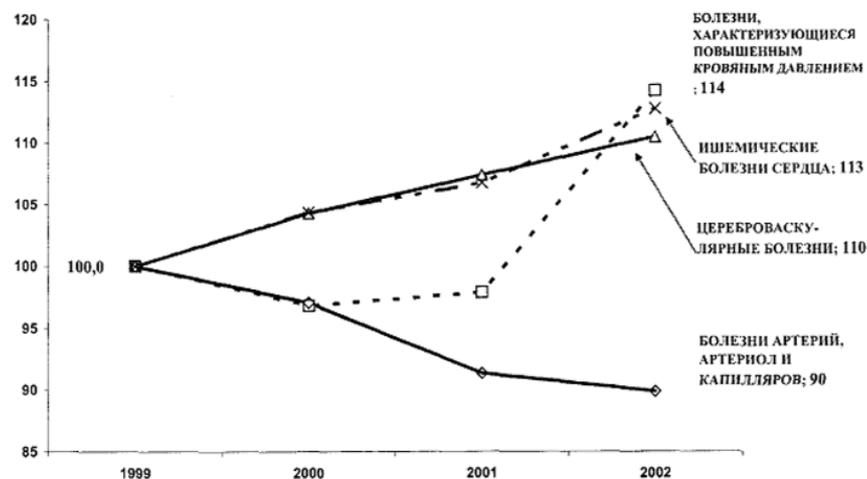


Рис 3. Динамика смертности от некоторых болезней системы кровообращения по МКБ-Х (в процентах к 1999 году) [17].

У женщин прирост смертности за аналогичный период составил: от БСК – на 71,1%, – от ИБС – в 2,1 раза, от ЦВБ – на 34,7%, от острого инфаркта миокарда смертность возросла значительно больше, чем у мужчин -: на 17,2%.

В 1998 году было отмечено значительное снижение смертности от всех БСК, в 2001-2002 гг. вновь был отмечен значительный рост смертности. В 2002 году показатели смертности от БСК были выше уровня 1990 года: у мужчин – на 65,5%, у женщин -на 91,6% (выше уровня 1994 года). В 2001 году показатели смертности от ИБС у мужчин были на 33,1% выше таковых в 1990 году, у женщин – на 86,3%. Показатели смертности от ЦВБ превышали показатель 1990 года на 41,4% у мужчин и на 53,5% у женщин (выше показателей 1994 года). Смертность от острого инфаркта миокарда в 2001 году у мужчин была на 16,3% ниже уровня 1990 года, а у женщин на 13,8% выше. Во все годы отмечена значительная мужская сверхсмертность от всех форм БСК (табл.7).

Важно отметить, что смертность от ИСХТ и у мужчин, и у женщин в

Таблица 6

## Смертность населения России от болезней системы кровообращения по МКБ –Х [17]

Наименование причин смерти	Коды	2001		2002		2002 г. к 2001 г., в %	уд.вес в данном классе причин, в%
		человек	на 100000 нас.	человек	на 100000 нас.		
Болезни системы кровообращения,	I00-I99	1253102	871,6	1308071	915,4	105,0	100
в том числе:							
острая ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца;	I00-I09	7748	5,4	7215	5,0	92,6	0,6
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением.	I10-I14	26636	18,5	30882	21,6	116,8	2,4
Ишемические болезни сердца,	I20-I25	588681	409,5	618171	432,6	105,6	47,3
в том числе:							
острый инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда;	121-122						
цереброваскулярные болезни,	I60-I69	62097	43,2	63286	44,3	102,5	4,8
болезни артерий, артериол и капилляров;	за искл. 165,166	475163	330,5	485841	340,0	102,9	37,1
прочие болезни системы кровообращения	170-179	71264	49,6	69785	48,8	98,4	5,3
	I26-I28, I30-I51, I50-189, 195-199	83610	58,2	96177	67,3	115,6	7,4

трудоспособном возрасте ежегодно превышает уровни смертности от БСК, а рост смертности от БСК шел пропорционально росту смертности от ИСХТ, причем в большей степени – у женщин (табл.7.).

Особый акцент сделаем на уровнях смертности от инсульта [19-21,17].

По данным городских регистров инсульта (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Красноярск и др.), в 80-е годы частота этого заболевания составляла для городского населения 2,5-3,0, а для сельского – 1,9 на 1000 населения в год. Показатель смертности от инсульта составляет 1,0 на 1000 населения в год.

Согласно анализу данных одного из регистров инсульта (Ижевского) в течение двух лет, в конце 90х годов выявлено 627 больных первичным инсультом (исключались повторные инсульты у одних и тех же больных за текущий год). Среднегодовая частота впервые развившихся инсультов составила 2,5, а смертность от этого заболевания – 1,9 на 1000 населения. В остром периоде заболевания госпитализировано только 50,47% больных. Соотношение геморрагического и ишемического инсультов составило 1:4. Летальность в первые 28 дней была 32%: при геморрагическом инсульте – 69,8% и при ишемическом – 17,3%.

Основываясь на данных регистров инсульта, можно считать, что в России происходит более 300 тысяч инсультов ежегодно. Летальность в острой стадии заболевания составляет 35%. Инсульт представляет существенную проблему и для лиц трудоспособного возраста. Так, в возрастной популяции 25-64 лет г. Москвы его частота составляет примерно 1,0 на 1000 жителей в год. Этот показатель выше у мужчин (1,0-1,9 на 1000), нежели у женщин (0,6 – 1,0 на 1000).

По данным официальной статистики, количество случаев цереброваскулярных заболеваний в 1998 г. увеличилось на 258 тыс. и составило 4453,7 на 100 тыс. взрослого населения – рост на 5,3%, по сравнению с 1997 г.

Возможность улучшения ситуации в этой области здравоохранения связана с интенсификацией оперативного лечения пациентов с церебральными поражениями сосудов, питающих головной мозг. В настоящее время число таких вмешательств составило, согласно данным МЗ и СР РФ, около 16 на 1 миллион всего населения при потребности в 75.

Следует с большой осторожностью относиться к данным официальной статистики смертности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в России. Исследования, выполненные в Москве в рамках программы MONICA, показали, что даже в популя-

Таблица 7

Динамика смертности от болезней системы кровообращения у лиц трудоспособного возраста в России\*

Годы	БСК			ИБС			Инфаркт миокарда			ЦВБ			НСОТ		
	муж.	Жен.	Муж./жен	Муж.	Жен.	Муж./жен.	Муж.	жен	Муж./жен.	Муж.	жен	Муж./жен	Муж	жен	Муж/жен
1990	220,6	47,9	4,6	137,7	16,0	8,6	32,5	2,9	11,2	47,3	17,0	2,8	284,7	51,7	5,5
1992	251,5	54,5		156,6	20,2		30,6	2,9		51,8	18,5		377,0	69,5	
1994	394,6	82,0	4,8	236,6	33,9	7,0	34,1	3,4	10,0	76,7	22,9	3,3	534,4	103,9	5,1
1995	361,9	72,9		211,7	28,1		31,4	2,9		73,2	21,7		505,4	98,4	
1996	322,2	63,1		186,1	22,9		29,8	2,7		67,3	19,9		442,4	85,9	
1997	296,0	56,3		164,0	19,5		28,0	2,7		61,9	19,1		388,4	76,7	
1998	274,4	56,8	4,8	157,4	19,9	7,9	26,8	2,7	9,9	58,7	19,4	3,0	387,4	76,6	6,1
1999	301,5	69,2		168,7	24,2		28,2	3,0		61,8	22,7		423,8	85,1	
2000	331,0	78,0		180,6	27,3		27,9	3,2		66,0	24,9		456,5	89,8	
2001	338,5	84,6	4,0	183,3	29,8	6,2	27,2	3,3	8,2	66,9	26,1	2,6	465,9	94,0	5,0
2002	365,1	91,8	4,0										470,4	97,7	4,8
1994/1990 (%)	+78,7	+71,1		+71,8	+2,1 раз		+4,9	+17,2		+62,2	+34,7		+87,7	+2,0 раз	
1998/1990 (%)	+23,3	+18,5		+14,3	+24,3		-17,5	-6,9		+24,1	+14,1		+36,1	+48,2	
2001/1990 (%)	+55,4	+76,6		+33,1	+86,3		-16,3	+13,8		+41,4	+53,5		+63,6	+81,8	
2002/1990 (%)	+65,5	+91,6											+63,5	+89,0	

Примечание: \* на 100 тыс. населения трудоспособного возраста [ 1].

ции 35-64 лет, в которой данные о причинах смерти можно считать наиболее достоверными, показатели официальной статистики смертности от ЦВЗ примерно на 13% превышают данные о смертности от инсульта, полученные в той же популяции специалистами регистра инсульта [19-21, 17].

Из Государственного доклада «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001го-

ду»[20]: «Вызывают озабоченность высокие цифры больничной летальности. Несмотря на общее снижение доли умерших в стационаре (на 6,8%), по-прежнему остается высоким уровень летальности больных такими заболеваниями, как острый инфаркт миокарда, внутримозговые и другие внутричерепные кровоизлияния. Если в 2001 году доля умерших в стационарах от острого инфаркта мио-

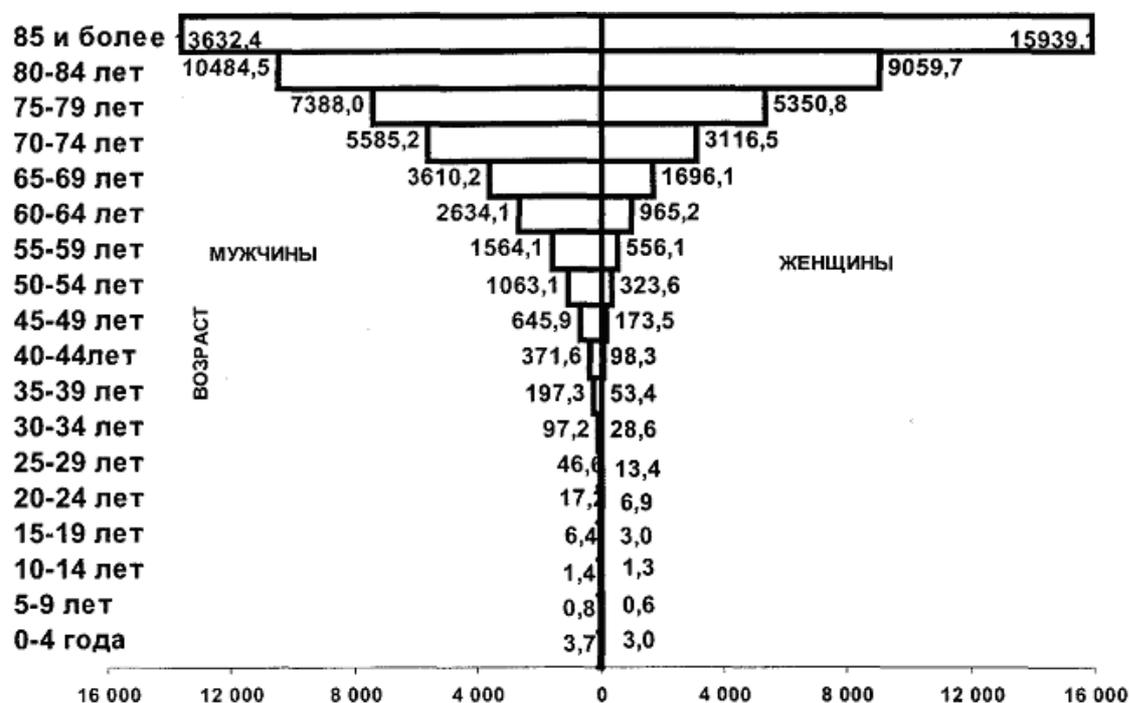


Рис.4. Половозрастные показатели смертности от болезней системы кровообращения в 2002 году по МКБ-X [17].

Примечание: число умерших на 100 000 населения.

Таблица 8

**Возрастные показатели смертности от ишемической болезни сердца,  
цереброваскулярных болезней, инфаркта миокарда [17]**

Смертность от болезней системы кровообращения: удельный вес умерших в 2002 году (%)						
Возраст	От всех болезней системы кровообращения			Ишемической болезни сердца	В том числе: острого инфаркта миокарда	Цереброваскулярных болезней
	Мужчины и женщины	Мужчины	Женщины			
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
15-19	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
20-24	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1
25-29	0,2	0,4	0,1	0,1	0,2	0,1
30-34	0,5	0,8	0,2	0,3	0,3	0,2
35-39	1,0	1,7	0,4	0,9	0,9	0,4
15-39	1,8	3,2	0,8	1,3	1,5	0,8
40-44	2,2	3,8	0,9	2,2	2,7	1,0
45-49	3,5	6,0	1,5	3,8	4,7	1,9
50-54	5,1	8,3	2,4	5,6	7,6	3,3
55-59	3,9	6,0	2,2	4,4	6,0	2,9
40-59	14,7	24,1	7,0	16,0	21,0	9,1
60-64	10,2	14,6	6,5	11,2	13,9	8,8
65-69	11,4	14,3	9,0	12,0	15,3	11,3
60-69	21,6	28,9	15,5	23,2	29,2	20,1
70-74	17,6	18,6	16,8	17,7	19,6	19,2
75-79	17,6	12,8	21,6	17,3	16,5	20,0
70-79	35,2	31,4	38,4	35,0	36,1	39,2
80-84	11,1	6,0	15,4	10,4	7,2	13,0
85 +	15,2	5,9	22,9	13,6	4,9	17,7
80-85+	26,3	11,9	38,3	24,0	12,1	30,7
60-85 + старше	83,1	72,2	92,2	82,2	77,4	90,0.

карда снизилась с 18,4 до 15,3%, то доля умерших от внутримозговых и других внутричерепных кровоизлияний увеличилась с 45,2 до 45,8%. Среди умерших в стационарах от БСК в 2001 году (177324 чел.) доля умерших от острого инфаркта миокарда составила 20,7%, инфаркта мозга – 17,3%, хронической ишемической болезни сердца – 16,7%, внутримозговых и других внутричерепных кровоизлияний – 13,5%.» [20].

Из рис. 4 следует, что смерть от БСК в 3-4– 5 раз чаще отмечается у мужчин, чем у женщин практически во всех возрастах. Наиболее выражено заметное преобладание у мужчин в возрасте 30-74 лет [17]. Картина половозрастной структуры смертности от отдельных БСК – ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, цереброваскулярных болезней – также напоминает приведенную выше [17].

Из табл.8. отчетливо видно, что удельный вес смертей от разных форм БСК нарастает с возрастом. В возрасте 15-39 лет умирают от разных форм БСК от 0,78 – до 3,2% больных, в возрасте 40-59 лет – 7,0% – 21,0%, в возрасте 80-85 лет – 11,9-30,7%, а

во всех старших возрастных группах (60-85 лет) умирает 72,2% – 92,2% [17].

#### Смертность от БСК в регионах России

Наибольшие стандартизованные коэффициенты смертности от ЦВБ у мужчин были в Калининградской области, в Северном и Волго-Вятском регионах, самые низкие коэффициенты – в Москве, Санкт-Петербурге, в Западно-Сибирском и Центрально-Черноземном регионах. Наибольшие стандартизованные коэффициенты смертности от ЦВБ у женщин были в Северном и Волго-Вятском, Дальневосточном регионах, в Калининградской области. Самые низкие коэффициенты были в Западно-Сибирском, Центрально-Черноземном регионах и в Москве [17].

Наиболее высокая смертность от БСК у женщин трудоспособного возраста была отмечена в Северо-Западном ФО, Санкт-Петербурге, видимо по тем же возрастным причинам, что и у мужчин. Что касается высокой смертности населения в Дальневосточном ФО, где доля пожилых людей в возрастной структуре населения одна из самых низких в стране,

Таблица 9  
Показатели смертности\* от основных форм БСК в регионах России у мужчин и женщин трудоспособного возраста в 2000 г (МКБ-Х) [17, 18, 3]

Регионы	Место	От всех причин На 100 тыс. населения		БСК (Класс IX) + на 100 тыс. насел.	БСК, регион/Россия + - %	Место	От всех причин На 100 тыс. населения		БСК (Класс IX) + - на 100 тыс. насел.	БСК, регион/Россия + - %
		1	2				3	4		
МУЖЧИНЫ										
1	2	3	4	4/3(%)		2	3	4	4/3(%)	
Российская Федерация		1055,3	302,3	28,6	-		281,1	68,0	24,2	-
Северо - Западный ФО	1	1107,6	357,9	32,3	+18,4	1	302,6	84,5	27,9	+16,5
Центральный ФО:	2	1123,6	349,1	31,1	+15,4	2	312,1	82,8	26,5	+14,8
Санкт-Петербург	3	999,0	345,0	34,5	+10,5	3	292,0	80,4	27,5	+12,4
Москва	4	965,8	317,0	32,8	+14,7	4	324,5	73,2	22,6	+5,2
Дальневосточный ФО:	5	1066,5	300,4	28,2	-1,9	5	270,0	71,5	26,5	+3,5
Приволжский ФО:	6	1023,4	285,4	27,9	-16,9	6	299,3	63,8	24,6	-4,2
Уральский ФО	7	1035,9	276,1	26,7	-26,2	7	266,3	62,2	23,3	-5,8
Сибирский ФО	8	1123,4	267,1	23,8	-35,2	8	226,0	56,2	24,9	-11,8
Южный ФО:	9	901,8	264,3	29,3	-12,6	9	246,9	54,9	22,2	-13,1
ЖЕНЩИНЫ										

Примечание: \* данные приводятся по мере убывания показателя смертности.

то высокую смертность от БСК в этом регионе можно предположительно связать с высоким распространением алкоголизма среди женщин этого региона. Такое же предположение можно отнести и к Северо-Западному ФО с рекордно высоким уровнем алкогольных психозов среди населения обоих полов.

«Лидерами» по смертности от БСК мужчин трудоспособного возраста среди регионов России в 2000 году были Северо-западный, Центральный ФО, Санкт-Петербург и Москва. Это связано с тем, что в этих регионах самое старое в стране население, и среди мужчин трудоспособного возраста преобладают лица старших возрастных групп, приближающиеся к пенсионному возрасту.

Следует отметить, что смертность мужчин и женщин трудоспособного возраста за десятилетие (1991-2000), по сравнению с предыдущим (1981-1990), выросла на 37,2% и 27,1%, а по сравнению с позапрошлым десятилетием (1961-1970) – на 77,4% у мужчин и на 21,8% – у женщин) [1].

Наименьшая смертность от БСК была отмечена у мужчин в Южном и Сибирском ФО с наиболее молодым населением и с преобладанием молодежи среди лиц трудоспособного возраста.

Резюмируя вышеизложенное, можно обоснованно заявить, что с 1990 года по 2002 год произошел значительный рост смертности всего населения от БСК – на 48,3%, и превысил показатели 1994 года на 9,3% (табл. 2, рис. 2). а в трудоспособном возрасте у мужчин, по сравнению с 1990 годом, в 1994 году прирост смертности составил 78,7%. В 1998 году произошло снижение показателя смертности – до 23,3%, по сравнению с 1990 годом, а в 2002 году показатель 1990 года был превышен на 65,6%, а показатель 1994 года был лишь на 8,1% выше (табл. 7). У женщин прирост аналогичных показателей составил 71,1%, 18,5%, и 76,6 %, соответственно. Можно констатировать, что в 2001-2002 гг. уровни смертности от основных форм БСК, кроме инфаркта миокарда, были близки к показателям сверхсмертности в 1994 году, а у женщин он был превышен по уровням смертности от всех БСК и стал обыденной повседневностью (табл. 7).

Кроме того, на основе официальных данных, мы вынуждены признать, что болезни системы кровообращения в современной России как у мужчин, так и у женщин трудоспособного возраста занимают, как причина смерти, второе место., Среди всего взрослого населения страны и, особенно, у лиц старших возрастных групп болезни системы кровообращения – основная причина смерти, которая ныне, можно сказать, принимает характер эпидемии и подтверждает грустный термин сверхсмертности населения страны.

Приведенные в настоящем обзоре данные согласуются с мнением отечественных авторов, которые дают ценные сравнительные характеристики смертности от БСК в

Таблица 10

## Смертность\* от сердечно-сосудистых заболеваний в ряде европейских стран в 1990-1992 гг. [22]

Страна	Смертность, стандартизованная по возрасту для лиц 45-74 лет			
	Мужчины	Превышение показателя в России (раз)	Женщины	Превышение показателя в России (раз)
Швеция	576	2,33	220	2,99
Норвегия	642	2,09	237	2,77
Финляндия	837	1,60	297	2,21
Россия	1343	-	657	-

**Примечание:**\* количество смертей на 100 000 населения в год.

России с учетом гендерного фактора: “В отличие от других индустриально развитых стран, Россия печально отличается динамикой сердечно-сосудистой смертности в течение последних 30-40 лет. Если в странах Западной Европы, Северной Америки, в Австралии смертность от ССЗ снизилась на 50%, то в России она прогрессивно нарастала, что привело к то-

му, что уже в 1990-1992 гг. в России смертность от ССЗ как у мужчин, так и у женщин оказалась в 2-3 раза выше, чем в Скандинавских странах” [22] (табл.10).

Реальные и мнимые причины значительного превышения смертности в России по сравнению с экономически развитыми странами будут рассмотрены нами в последующих работах.

## Литература

1. Демографический ежегодник России 2000: Статистический сборник. Официальное издание. — М.: Госкомстат России. — 2002 г. и 1993-1999 гг.
2. World Population Prospects. The 1998 Revision. Vol. 1. 2. United Nations. New-York, 1999.
3. Российский статистический ежегодник. Статистический сборник. Официальное издание. -М. Госкомстат России. 2002 г. и 1994- 2001 гг.
4. Бруй Б.П., Казеева.// Вопросы статистики, 1996-. №12. с.18-24.
5. Антонова О.И. и др. О демографической ситуации в РФ на период структурной перестройки и стабилизации экономики// Вопросы статистики, 1997- № 12. с.53-56.
6. Бруй Б.П. Збарская И А., Волков А.Г. О современном состоянии и прогнозе смертности населения Российской Федерации // Вопросы статистики. 1996 - №3, с.22-28.
7. Андреев Е.М, Дарский Л.Е, Харькова Т.Л. Демографическая история России: 1927-1959. М.: Информатика, 1998, 187 с .
8. Овчаров В.А., Быстрова В.А. Смертность. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Петровского Б.В.
9. Овчаров В.А. Преждевременная смертность в возрастных коэффициентах смертности. Регионарные проблемы здоровья населения России. Отв. Ред. В.Д.Беляков-Москва-ВИНИТИ.-1993.- С 136-160.
10. Бирюков В.А. Сверхсмертность мужская. Демографический энциклопедический словарь. М., Советская энциклопедия, 1985.
11. Вишневский А.Г. Смертность. Демографический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 1985..с.409-413.
12. Вишневский А.Г., Школьников В.М. Смертность в России: главные группы риска и приоритеты действия .-М.,1997.-84с.( научные доклады / Моск. Центр.Карнеги; Вып. 19).
13. Харченко В.И, А.С. Акопян, Р.Ю. Михайлова, А.Ю. Михайлов
14. Харченко В.И., Михайлова Р.Ю., Онищенко П.И. Показатели продолжительности жизни населения России в сравнении с другими странами // Проблемы прогнозирования. МАИК «Наука-интерпериодика» М., 2001, №1, 78-92.
15. Харченко В.И. Сверхсмертность населения России в сравнении со смертностью населения развитых стран. Лекции по актуальным проблемам медицины под. ред проф. Л.Е.Цыпина и др. РГМУ, Москва 2002, с. 237-247.
16. Шевченко Ю.Л. Врач и государство, здравоохранение и нравственность, медицина и право. Доклад Министра Здравоохранения РФ на III Всероссийском съезде врачей. М, 1999.
17. Смертность населения Российской Федерации- 2002 год.( Статистические материалы) Официальное издание. М., Минздрав РФ, 2003. С.187 и 1991-2001гг.
18. Социальное положение и уровень жизни населения России. Госкомстат России. Официальное издание. Статистический сборник.М.,2002-453 с. и 1998-2001гг.
19. Варакин Ю.А., Верещагин Н.В., Арабидзе Г.Г. и др. Артериальная гипертония и профилактика инсульта. Краткое руководство для врачей. Универсум Паблишинг. М., 1996, с.54.
20. Государственный доклад « О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году». Минздрав России. РАМН. М., 2002.
21. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. а также в . 1991, 1992, 1995, 1997, 1998, 1999 гг. (статистические материалы). — М. — Минздрав РФ. // Тер. архив, 2004 - №8, с.75-78.
22. Перова Н.В., Оганов Р.Г. Пути модификации пищевых жиров в антиатерогенной диете// Тер. Архив., 2004 - №8 с. 75 – 78.

Поступила 3/08-2004

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В., Шварц Ю.Г.

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов

## Резюме

*Проанализирован госпитальный этап болезни 150 больных с инфарктом миокарда, из них женщин – 54. Средний возраст мужчин составил 59,6±1,1, женщин – 69,2±1,1 лет. Все больные получали тромболитическое лечение. Из исследования исключались пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями и кровотечениями в анамнезе. Определялось количество эритроцитов и уровень гемоглобина в капиллярной крови при поступлении. Учитывалось развитие смертельного исхода, острая сердечная недостаточность, а также признаки дисфункции левого желудочка по данным эхокардиограммы перед выпиской. Анемия была выявлена у 42 лиц. У умерших от кардиогенного шока отмечался наиболее низкий уровень гемоглобина (128,6±4,1 g/L), по сравнению с уровнем гемоглобина у умерших от других причин (135,3±5,7 g/L) и выживших (133,1±1,2). Наличие анемии было независимым фактором, повышающим риск развития «поздней» госпитальной смерти (Odds ratio = 4,7; p<0,05), а фракция выброса при выписке находилась в прямой зависимости от уровня гемоглобина при поступлении (t=2,34; p<0,05).*

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, анемия, гемоглобин, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка.

Анемия считается одним из существенных факторов, способствующих развитию сердечной недостаточности [1]. При остром инфаркте миокарда низкий уровень гемоглобина может являться экстракардиальным фактором, усиливающим ишемию и провоцирующим систолическую дисфункцию сердца. Анемия в сочетании с пожилым возрастом, сердечной недостаточностью и большим числом сопутствующих заболеваний отягощает отдаленный прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда, однако отношение врачей к данной проблеме нельзя назвать адекватным [6]. Хорошо известно, что, как распространенность анемии [6, 3], так и летальность от инфаркта миокарда в России в настоящее время существенно выше, чем в странах Запада [7]. Нельзя исключить, что такое совпадение вполне закономерно. Однако, исследований, касающихся взаимосвязи анемии и развития различных проявлений сердечной недостаточности в госпитальный период инфаркта миокарда в «эру тромболизиса», практически нет.

## Материалы и методы

В исследование были включены 142 больных, последовательно поступивших в первые 6 часов развития инфаркта миокарда, сопровождающегося подъемом сегмента ST, в кардиологическое отделение клинической больницы №3 СГМУ в 1999-2002 гг. Дополнительно проанализированы истории болезней 9 умерших пациентов с инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию в 1997-1998 годах. Всего проанализированы данные о 150 пациентах, из которых мужчин было 96, средний возраст – 59,6±1,1 лет,

женщин – 54, средний возраст – 69,2±1,1 лет. Диагноз инфаркта миокарда подтверждался повышенным уровнем креатинфосфокиназы – более чем в два раза. В исследование не включались больные, имевшие признаки других хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественные новообразования, туберкулез, кровотечения в анамнезе, противопоказания к введению стрептокиназы. Во всех случаях назначался аспирин, проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой в дозе 1500000 ЕД, с последующей стандартной антикоагулянтной терапией [15, 10] путем внутривенной инфузии в течение 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. При отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости с первых суток инфаркта назначались бета-блокаторы и ингибиторы АПФ. По дополнительным показаниям назначались нитраты (45% больным), амиодарон и другие средства. Учитывались длительность анамнеза ИБС, наличие перенесенных инфарктов, артериальной гипертензии. Судьба больных прослеживалась в течение 30 дней с момента поступления. В стационаре фиксировались класс сердечной недостаточности по Killip при поступлении, рецидивы инфаркта по стандартным критериям [4], развитие летального исхода, его причина и время наступления. Умерших по сроку наступления летального исхода разделили на две группы: на умерших в первые 24 часа пребывания в стационаре, и умерших позже этого срока («поздняя» смерть) [10]. До начала тромболитической терапии осуществлялся забор крови на гематологический анализ, по которому судили о количестве эритроцитов и

Таблица 1

## Уровень гемоглобина и эритроцитов в зависимости от исхода у больных с острым инфарктом миокарда (M±m)

Показатель № гр.	Благоприятный исход		Летальный исход			
	(n=114)	(n=36)	В первые 24 часа (n=16)	Позже 24 часов (n=20)	Кардиогенный шок (n=25)	Другие причины (11)
Гемоглобин, г/л	133,1±1,2	129,9±2,5	137,1± 3,2	119,8± 5,4*	128,6±4,1**	135,3±5,7
Эритроциты, x 10 <sup>12</sup> /л	4,10±0,06	4,02±0,13	4,24±0,17	3,84±0,11*	3,92±0,14	4,16±0,16

**Примечания:** \* – достоверные отличия (p<0,05) группы 4 от групп 3 и 1; \*\* – достоверные отличия (p<0,05) группы 5 от группы 6.

гемоглобина. Кроме того, учитывались результаты еще 2-х заборов крови в течение первых 3-х суток нахождения в клинике. В случае развития геморрагических осложнений, результаты исследования крови после кровотечения в работе не использовались. При анализе взаимосвязи показателей «красной» крови и ранних осложнений инфаркта учитывались данные, полученные до начала лечения, в остальных случаях использовались результаты усреднения трех анализов. При этом мы исходили из возможного сгущения крови в первые часы инфаркта [3]. В соответствии с критериями ВОЗ, анемией считалось количество гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин. Активные вмешательства по поводу анемии, выявленной при поступлении, за время госпитализации не предпринимались. Трансторакальная эхокардиограмма регистрировалась на аппарате ACUSON 120 XP/10 через 13-15 дней после поступления. В данной работе для анализа использовались диаметр левого предсердия (ДЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), фракция изгнания (ФИ) которая рассчитывалась на основании модифицированного метода Simpson. Для сравнения групп пациентов использовался многофакторный дисперсионный анализ. Для оценки прогностической роли анемии применяли многомерный линейный и логистический регрессионный анализ. Для оценки «независимого» влияния анемии в модели учитывались возраст, пол, наличие перенесенного инфаркта, диабет, артериальная гипертензия, Killip-класс.

### Результаты

Длительность анамнеза у исследованных больных ИБС составляла в среднем 5 лет. Инфаркты миокарда в прошлом имели 47 больных, артериальную гипертензию – 119 (79%), сахарный диабет был у 14 пациентов. У 35 (23%) больных отмечались явления острой сердечной недостаточности (Killip III-IV) при поступлении. За время наблюдения рецидив инфаркта развился у 15 больных. Среди последовательно поступивших больных умерло 27(19%). Из общего числа умерших (36 – 100 %) от кардиогенного шока умерло 25 (69,4 %) больных, от разрыва миокарда – 5 (13,8 %), от геморрагического инсульта – 2 (5,5 %), от ишемического – 1; у 3 пациентов смерть наступила при

явлениях быстро развившейся электромеханической диссоциации и асистолии, вскрытие в этих случаях не проводилось.

Анемия выявлена у 42 (28%) больных. Среди мужчин анемией страдали 28 человек, среди женщин – 14, при том, что условная граница «нормы» у женщин ниже. Наличие анемии достоверно не зависело от возраста. Почти у всех больных анемию можно было охарактеризовать как «легкую». По основным исходным клиническим характеристикам больные с анемией не отличались от остальных пациентов. Среднее количество эритроцитов у женщин было ниже нормы (3,99 ± 0,12), а гемоглобина – ближе к нижней границе нормы (125,3 ± 1,6 г/л). У мужчин количество эритроцитов и гемоглобина находилось ближе к нижней границе нормы (4,19 ± 0,04 и 136,4 ± 1,5 г/л, соответственно), то есть значительное число больных имели «пограничный» уровень изучаемых показателей. Значения фракции выброса колебались от 26,0% до 81,0% и, в среднем, составляли 46,5±12,7%. Конечный диастолический размер левого желудочка – от 3,15 см до 7,40см, среднее значение – 5,44±0,77см. Изучаемые показатели крови не зависели также от наличия в анамнезе инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Степень левожелудочковой недостаточности по Killip при поступлении, развитие реинфаркта не были связаны с уровнем гемоглобина и эритроцитов. У больных, умерших после 24 часов пребывания в стационаре, уровень гемоглобина и эритроцитов при поступлении был достоверно ниже, чем у больных, умерших в первые часы пребывания в стационаре, или у оставшихся в живых (табл. 1). При этом сохранялись выявленные межполовые различия: во всех подгруппах женщины имели более низкие показатели, чем мужчины. При анализе причин смерти оказалось, что относительно низкий средний уровень гемоглобина отмечался у пациентов, умерших от кардиогенного шока, по сравнению с уровнем гемоглобина у больных, умерших от других причин (табл. 1).

По результатам логистического регрессионного анализа наличие у пациента анемии, наряду с пожилым возрастом, достоверно (p<0,05) повышало шансы развития «позднего» летального исхода в стационаре (Odds ratio = 4,3; 95% доверительный интервал

от 1,2 до 15,0). В отношении летального исхода, реинфаркта и развития острой сердечной недостаточности за все время наблюдения существенного «влияния» анемии не выявлено. Линейный многомерный регрессионный анализ показал отчетливую зависимость фракции выброса при выписке от уровня гемоглобина при поступлении ( $t=2,34$ ,  $p=0,02$ ). Кроме того, из учитываемых показателей на ФИ влиял Killip-класс, что вполне закономерно. В отношении КДР, ДЛП такой зависимости не установлено.

### Обсуждение

В нашем исследовании летальность была несколько выше, чем в аналогичных по составу и лечению больших зарубежных клинических испытаниях [10], что может быть связано с хорошо известным фактом достоверно большей смертности пациентов с острым инфарктом миокарда в российских клиниках [5], чем в клиниках «западных» стран [7, 10]. Структура причин смерти, в сравнении с данными отечественных авторов, существенных особенностей не имела [4, 5]. Кроме того, больные гипертонией значительно чаще встречались в нашем исследовании, чем в подобных по критериям включениях [10], что также могло повлиять на летальность. По остальным основным клиническим и эхокардиографическим характеристикам наши пациенты существенных особенностей не имели [7, 10]. Следует учитывать и тот факт, что в нашем исследовании эхокардиография проводилась только выжившим пациентам и сопоставление не вполне корректно.

Частоту анемии среди обследованных с инфарктом миокарда можно считать весьма высокой (28,08 %), хотя и вполне сопоставимой с ее распространенностью среди коронарных больных в нашей стране, по данным других авторов [3]. Среди американцев с острым инфарктом миокарда анемия встречается немного реже – в 10,2% случаев, но не является казуистикой [6].

По полученным результатам невозможно судить, как долго больные страдали анемией, и какова ее этиология. У пациентов пожилого и старческого возраста, каковые преобладали среди наших пациентов, в возникновении анемии принимает участие сочетание различных патогенетических и этиологических факторов [2]. Следует отметить, что во многих случаях уровень гемоглобина при поступлении был близок к нижней границе нормы. Так как в первые часы в 25,8–54 % случаев нефатального инфаркта миокарда и у 80 % больных с летальным исходом развивается эритроцитоз [4], то близкие к нижней границе нормы показатели гемоглобина и эритроцитов могут быть проявлением имевшейся до инфаркта легкой анемии. Можно полагать, что при сниженном уровне эритроцитов и гемоглобина повышенный риск смерти после первых суток пребывания в стационаре связан с перенапряже-

нием и последующим срывом компенсаторных механизмов. Кроме того, анемия способствует значительным нарушениям тканевого метаболизма, микроциркуляции и механизмов гемостаза [8, 14], что также обуславливает ассоциацию анемии и фатального кардиогенного шока. Таким же образом, очевидно, может объясняться и взаимосвязь сниженного уровня гемоглобина со сниженной фракцией выброса. Однако некоторые авторы считают сочетание анемии и сниженной сократительной способности миокарда «свойством» пожилого возраста у пациентов, перенесших инфаркт [11]. В нашем случае регрессионный анализ позволил выявить независимое от возраста и других клинических характеристик «влияние» анемии на фракцию выброса. Кроме того, значимой зависимости уровня гемоглобина и эритроцитов от возраста нами не выявлено. В этой связи установленная взаимосвязь гемоглобина и ФИ представляется не случайной, хотя пока нет оснований делать однозначный вывод о причинно-следственных взаимоотношениях. Нет пока и оснований рекомендовать активное лечение легкой анемии в острый период инфаркта миокарда, так как польза от введения эритроцитарной массы была получена лишь у больных с критическим снижением гематокрита [12], а сочетанное использование эритропоэтина и препаратов железа было эффективным у небольшой группы больных с хронической сердечной недостаточностью [1]. Доказательства эффективности подобного рода вмешательств у больных с острым инфарктом миокарда пока не получены. Более того, перегрузка железом считается весьма существенным фактором, способствующим прогрессированию атеросклероза и повышающим риск инфаркта [9, 13].

Несмотря на отсутствие полной ясности в отношении этиологии анемии и возможных путей ее коррекции у больных острым инфарктом миокарда, следует отметить, что сниженный уровень гемоглобина и эритроцитов явно связан с госпитальной летальностью при остром инфаркте миокарда. Последнее может иметь прикладное значение для прогноза исходов заболевания.

### Выводы

1. У большого числа больных острым инфарктом миокарда уровень гемоглобина и эритроцитов находится ниже средних значений, и достаточно часто встречается анемия.
2. Низкий уровень гемоглобина у больных инфарктом миокарда может являться прогностически неблагоприятным признаком в отношении «поздней» госпитальной смерти, и фатального кардиогенного шока.
3. Наличие анемии в остром периоде инфаркта миокарда ассоциируется с относительно сниженной систолической функцией левого желудочка при завершении госпитального этапа лечения.

### Литература

1. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 5. — С. 224 — 228.
2. Дэнхэм М.Дж., Чанарин И. Болезни крови у пожилых: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1989. — 352 с.
3. Кузьмин В.П. Гомеостаз при остром нарушении коронарного кровообращения (1970-2000 гг) и пути улучшения диагностики на догоспитальном этапе: Автореф. ...канд. мед. наук. — Самара, 2003. — 23 с.
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда: 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 466 с.
5. Зубкова А.А. Ближайшие и отдаленные последствия тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда: Автореф. ...канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2003. — 21 с.
6. Al Falluji N., Lawrence-Nelson J., Kostis J.B., et al. Myocardial Infarction Data Acquisition system (MIDAS #8) Study Group. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction // Am Heart J. — 2002. — Vol. 144, — P. 636-41.
7. Antman E., Cooper H., McKinlay S. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomized controlled trial // Lancet. — 2002. — Vol. 360, -P. 1955-1963.
8. Boneu B., Fernandez F. The role of the hematocrit in bleeding // Transfus Med Rev. — 1987. — Vol. 1, № 3. — P. 182-185.
9. De Valk B., Marx J.J. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease // Arch Intern Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 1542.
10. Kleiman N.S., White H.D., Ohman E.M., et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 2658-2665.
11. Kupari M., Lindroos M., Iivanainen A.M., et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study // J Intern Med. — 1997. — Vol. 241. — P.387-394.
12. Goodnough L.T., Bach R.G. Anemia, Transfusion, and Mortality // The New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 345. — P.1272-1274.
13. Salonen J., Nyysönen K., Korpela H. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men // Circulation. — 1992. — Vol. 86. — P. 803-811.
14. Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B., London G.M. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels // Nephrol Dial Transplant. — 2000. — Vol. 15. — P. 14-18.
15. White H. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO-2) Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P.1855-1863.

### Abstract

*In-hospital management of myocardial infarction was analyzed for 150 patients (54 women). Mean age was 59,6±1,1 years for men, and 69,2±1,1 years for women. All participants underwent thrombolysis. Patients with severe associated pathology and hemorrhage in anamnesis were excluded from the study. Red blood cell count and hemoglobin (Hb) level in capillary blood were measured at admission. Death, acute heart failure, left ventricular dysfunction (by echocardiography criteria) were registered. At discharge, anemia was observed in 42 participants. Individuals, who died from cardiogenic shock, had lowest Hb levels (128,6±4,1 g/l), comparing to participants, who died from other causes (135,3±5,7 g/l), and survivors (133,1±1,2 g/l). Anemia was an independent predictor of middle-term in-hospital mortality (odds ratio 4,7; p<0,05). Pre-discharge ejection fraction was directly linked to Hb level at admission (t=2,34; p<0,05).*

**Key words:** Acute myocardial infarction, anemia, hemoglobin, heart failure, left ventricular dysfunction.

Поступила 16/06-2004

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СИНУСОВОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ПРОЦЕССЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ФИЗИЧЕСКИМИ ТРЕНИРОВКАМИ

Ефремушкин Г.Г., Ефремушкина А.А., Акимочкина А.Г.

Алтайский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ, Барнаул

### Резюме

*Исследована вариабельность сердечного ритма методом кардиоинтервалографии у 49 больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в процессе физических тренировок на этапе поликлинической реабилитации в течение года. В основной группе (25 человек) контролируемые физические тренировки проводились с мощностью нагрузки 50-60% от исходной пороговой 2 раза в неделю, в группе сравнения (24 человека) реабилитация включала дозированную ходьбу с индивидуально рассчитанной скоростью шагов. Пациенты обследовались в начале реабилитации, через 3, 6 и 12 месяцев. Лечение больных ИМ с применением длительных контролируемых физических тренировок снижало уровень симпатических и стабилизировало парасимпатические влияния, уменьшало степень напряжения регуляторных механизмов организма. Кроме того, физические тренировки стабилизировали вегетативный тонус и нормализовали вегетативную реактивность за счет уменьшения гиперсимпатикотонии. Исключение физических тренировок из реабилитационного комплекса приводило к значительному уменьшению количества больных с нормальной вегетативной реактивностью.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, длительная амбулаторная реабилитация, контролируемые физические тренировки, вегетативный тонус, стабилизация.

Изменения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных ИБС связаны с её функциональным состоянием. Снижение вегетативной регуляции, особенно её парасимпатического компонента, зависит от степени коронарной недостаточности и снижения сократительной функции миокарда и может служить прогностическим показателем течения болезни. Так, низкая вариабельность ритма сердца (ВРС) является предиктором внезапной сердечной смерти у данного контингента больных. [5, 2]. В то же время известно, что адекватная физическая тренировка позволяет восстановить регуляцию сердечного ритма у больных ИБС, повысить относительную роль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а характеристики ритма сердца могут служить мерой контроля качества тренировочного процесса [4]. Проведенные до настоящего времени исследования отражали изменения ВРС, оцененные у больных инфарктом миокарда (ИМ) в ранние сроки (медиана 12) [2], на протяжении года в одной и той же группе больных ИМ (медианы – 3, 21, 370 дней) на фоне медикаментозной терапии [6]. Вместе с тем, данных об изменениях ВРС у пациентов ИМ в процессе длительных физических тренировок нам обнаружить в литературе не удалось, что и послужило основанием для проведения данной работы.

Целью настоящего исследования было изучение влияния длительных контролируемых физических тренировок на активность различных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) у больных ИМ. Тренировки проводились в соответствии с протоколом кооперативной программы Государственного научно-исследовательского Центра Профилактической Медицины МЗ

и СР РФ (Российское исследование физических тренировок поликлинической реабилитации пациентов с острым коронарным инцидентом).

### Материал и методы

В исследование включено 49 больных через  $8,0 \pm 2,18$  недель после перенесенного ИМ; из них мужчин – 47(96%), женщин – 2 (4%), средний возраст –  $51,9 \pm 8,89$  лет. Передняя локализация ИМ была у 25 больных (51%), задне-нижняя – у 24 (49%). Недостаточность кровообращения 1 функционального класса по NYHA имела у 8 больных (16%). Гипертоническая болезнь 2 степени очень высокого риска зарегистрирована у 11 больных (22%), 3 степени очень высокого риска – у 15 (31%), сахарный диабет 2 типа – у 1 больного (2%).

Все пациенты получали стандартную терапию, в соответствии с Российскими рекомендациями 2001 г. по ведению больных с острым коронарным синдромом, включающую дезагреганты (у 100% больных), статины (у 14%), бета-блокаторы (у 82%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (у 59%), нитраты (у 49%).

Методом рандомизации пациенты были разделены на две репрезентативные по всем изучаемым параметрам группы: основную – 25 больных, которым назначались длительные контролируемые физические тренировки (ФТ) и медикаментозное лечение; группу сравнения – 24 человека, которым проводились дозированная ходьба и медикаментозная терапия. В обеих группах наблюдение проводилось 12 месяцев.

Больные основной группы во время занятий тренировались по протоколу кооперативного исследования

Таблица 1

Динамика показателей кардиоинтервалографии у больных ИМ в процессе длительной поликлинической реабилитации с физическими тренировками ( $M \pm m$ )

Показатели КИГ	Время обследования			
	В начале n1/n2 (25 / 24)	Через 3 месяца n1/n2 (24 / 16)	Через 6 месяцев n1/n2(24 / 21)	Через 12 месяцев n1/n2(15 / 7)
Мо (лежа) (сек)	0,93±0,02/0,89±0,02	0,91±0,03/0,82±0,02*	0,92±0,03/0,85±0,02	0,91±0,04/0,79±0,04*
Мо (проба)(сек)	0,80±0,02/0,80±0,01	0,79±0,02/0,75±0,03	0,79±0,02/0,77±0,03	0,78±0,04/0,70±0,05
АМо (лежа)(усл.ед.)	32,72±2,74/34,33±2,08	29,39±2,75/42,25±2,72*#	28,50±2,52/39,19±3,09*	27,87±2,98/42,57±3,70*
АМо (проба)(усл.ед.)	28,48±1,92/32,58±2,29	27,35±1,72/33,00±4,51	31,00±3,06/34,57±2,61	24,00±1,90/38,29±5,60*
DX лежа (сек)	0,16±0,02/0,19±0,05	0,18±0,04/0,19±0,07	0,29±0,07/0,23±0,06	0,15±0,03/0,07±0,01
DX проба (сек)	0,14±0,02/0,19±0,03	0,16±0,02/0,11±0,01	0,18±0,04/0,14±0,03	0,13±0,01/0,08±0,01
ИН1 (усл.ед.)	230,12±59,16/202,82±34,45	167,59±33,63/308,46±57,68*	164,90±42,65/270,93±48,88	265,30±137,70/436,62±164,03
ИН2 (усл.ед.)	195,04±28,55/166,39±25,85	164,28±28,17/299,02±65,59*	235,58±61,32/341,32±72,69	161,83±37,06/310,32±63,74
ИН2/ИН1	2,36±0,62/1,73±0,75	1,96±0,53/1,84±0,73	2,79±0,68/2,85±1,01	1,61±0,50/0,91±0,29
ИВР (усл.ед.)	400,48±98,97/384,26±54,62	290,73±55,91/493,51±78,81*	268,75±64,35/423,10±72,05	433,35±197,82/730,48±180,45
ВПР(усл.ед.)	11,57±2,02/11,64±1,50	9,68±1,29/13,67±1,89	9,84±1,81/12,50±1,94	14,44±4,82/22,05±5,67
ПАПР(усл.ед.)	36,53±3,43/41,52±2,90	33,09±3,33/52,88±4,57**	325,57±3,74/48,76±4,66*	31,71±4,44/54,99±5,74*

**Примечание:** числитель - показатели основной группы, знаменатель - показатели группы сравнения;

n1- число больных основной группы, n2- число больных группы сравнения;

\*- различие достоверно (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ) по сравнению со значением в числителе;

#- различие достоверно (# -  $p < 0,05$ ) по сравнению со значением в начале исследования.

РИФТ ПРОКИ, мощность нагрузки составляла 50–60% от исходной пороговой. Артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС) контролировались перед тренировкой и через 3 минуты после её окончания. Кроме того, больные основной группы два раза в неделю занимались самостоятельно в домашних условиях с использованием демонстрационного фильма на видеокассете (фильм создан под ред Д. М. Аронова и В. Б. Красницкого).

В группе сравнения физическая реабилитация проводилась с применением дозированной ходьбы с индивидуально рассчитанной, по данным предварительной велоэргометрии, скоростью шагов, с периодами ускорений, под контролем ЧСС.

Всем пациентам проводилась кардиоинтервалография (КИГ) до и после клиноростатической пробы (КОП) в начале исследования, спустя 3, 6 и 12 месяцев. Регистрация ЭКГ и КОП осуществлялась в одно и то же время суток в промежутке с 9.00 до 13.00 ч. Обработка кардиоинтервалограмм производилась «вручную». Оценивались как отдельные показатели ВРС, так и индексы Баевского [1, 4].

Для статистической обработки показателей использовали пакет программ SPSS 11.0. Для сравнения средних величин выполнялся непарный t-тест Стьюдента с поправкой по Йетсу; достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Показатели представлены как  $M \pm m$ .

### Результаты и обсуждение

В начале исследования у всех больных было зарегистрировано повышение центрального контура регуляции ритма сердца (ИН1) и высокий уровень функционирования симпатического звена ВНС (АМо) по срав-

нению с парасимпатическим влиянием DX (табл.1). Индекс вегетативного равновесия (ИВР), определяющий соотношение симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности, в основной и группе сравнения исходно был значительно увеличен, что свидетельствовало о преобладании симпатических влияний. Вегетативный показатель ритма (ВПР), составляющий в норме  $6,1 \pm 0,3$  [3], у включенных в исследование пациентов превышал данную величину в среднем на 90%, что отражало смещение вегетативного баланса в сторону симпатической регуляции. По данным КОП, динамика исходного вегетативного тонуса на изменение функционального состояния (ИН2/ИН1) в начале исследования отличалась большой вариабельностью в обеих группах, о чем свидетельствовал значительный размах стандартного отклонения. Преобладание симпатического влияния подтверждалось наличием высокого уровня показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР) у всех больных. Наблюдаемое нами повышение симпатического тонуса у пациентов после недавно перенесенного ИМ согласуется с данными других авторов [4].

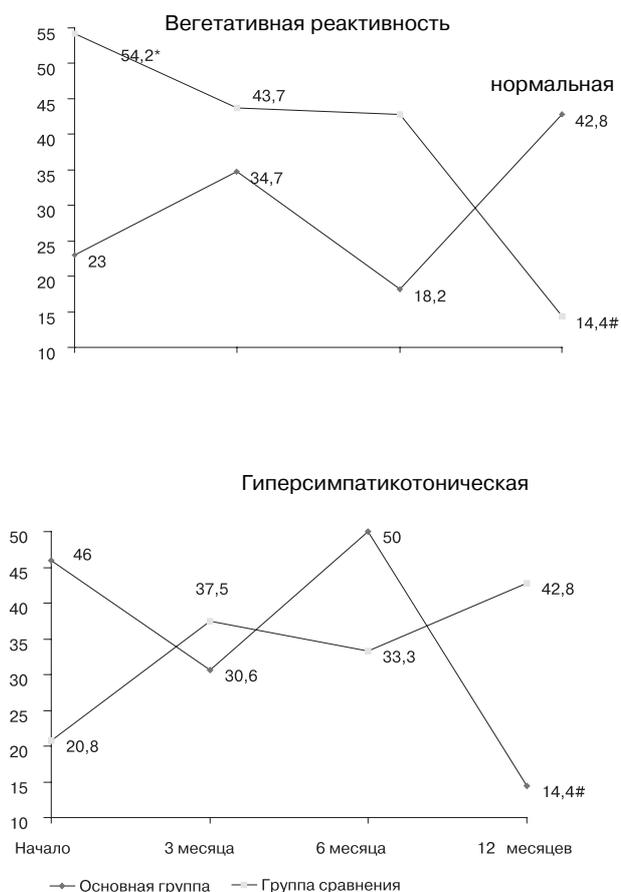
Через 3 месяца реабилитационных мероприятий в основной группе изменений всех оцениваемых показателей и индексов, по сравнению с их значением в начале исследования, не наблюдалось. В группе сравнения к этому же сроку увеличилась АМо, характеризующая активность симпатического отдела ВНС, на 23,2% ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении показателей между группами оказалось, что в основной группе величина Мо была больше (на 10%,  $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения, что отражало высокую активность парасимпатического звена ВНС, а показатели АМо1 – на 43,9%, ИН1 – на

Таблица 2

Вегетативный тонус у больных ИМ в процессе длительной поликлинической реабилитации (в %)

Типы вегетативного тонуса	Время обследования			
	В начале n1/n2 26 / 24	Через 3 месяца n1/n2 23 /16	Через 6 месяцев n1/n2 22 / 21	Через 12 месяцев n1/n2 14 / 7
Эйтония	31 /16,6	30,5 /12,5	18,5 /19	28,5 /0
Ваготония	11 / 8,4	8,6 /12,5	27 /9,5	7 /14,3
Симпатикотония	15 /25	17,4 /6,25	22,7/ 9,5	7 /0#
Гиперсимпатикотония	43 / 50	43,5/ 68,75	31,8 /62	57,5/ 85,7#

Примечание: числитель - показатели основной группы, знаменатель - показатели группы сравнения;  
n1- число больных основной группы, n2- число больных группы сравнения;  
#- различие достоверно ( p<0,05) по сравнению со значением в той же группе в начале лечения.



**Рис.** Динамика количества больных ИМ (в %) с различной вегетативной реактивностью в процессе длительной (до 12 мес) поликлинической реабилитации.

\* – различие достоверно (p<0,05) по сравнению со значением в основной группе;

# – различие достоверно (p<0,05) по сравнению со значением в той же группе в начале исследования.

84%, ИН2 – на 82%, ИВР – на 69,7% (p<0,05), ПАПР – на 59,5% (p<0,01) были меньше, что свидетельствовало о более низкой активности симпатического отдела ВНС, чем в группе без ФТ. Спустя 6 месяцев, в обеих группах значимых изменений показателей и индексов

по сравнению с началом исследования не произошло. Однако, в основной группе наблюдалась тенденция к смещению вегетативного баланса в сторону преобладания парасимпатической регуляции, так как значения АМо1 – на 21,7%, ПАПР – на 37,2% стали ниже, чем в группе сравнения (p<0,05). Через 12 месяцев от начала исследования изучаемые величины ВСР в обеих группах существенно не изменились. Но, если в основной группе показатели Мо, ИВР были стабильными, а АМо, ПАПР имели тенденцию к снижению, то в группе сравнения, напротив, сохранялась тенденция к уменьшению Мо и увеличению АМо, ИВР, ПАПР. При этом, в основной группе показатели, характеризующие активность симпатического отдела ВНС (АМо(леж), АМо(проба)), были ниже таковых в группе сравнения на 30% и 34%, соответственно (p<0,05). Кроме того, в группе с реабилитацией ФТ параметры, определяющие возрастание роли парасимпатического звена ВНС, стали больше, чем в группе без ФТ – Мо (леж) – на 24%, ПАПР- на 61,9% (p<0,05) (табл.1). Таким образом, если в группе больных ИМ с ФТ на протяжении 12 мес. сохранялись и даже несколько улучшились параметры ВСР, то в группе сравнения к концу 3 месяца наблюдения уменьшились вагусные влияния, снизилась роль автономного и увеличилось значение центрального механизмов регуляции. Более высокие, по сравнению с показателями основной группы, значения АМо в группе без ФТ на протяжении всего исследования (3, 6, 12 мес) свидетельствуют об усилении симпатических влияний, а, как известно, повышение тонуса симпатической нервной системы вызывает перестройку в режиме работы системы кровообращения. При этом автономный контур регуляции ритма сердца не может в полной мере обеспечить управление кровообращением, и данную функцию берет на себя ЦНС [3], что находит свое отражение в более высоких значениях ИН1 у пациентов группы сравнения, относительно основной группы, через 3 месяца исследования.

Распределение больных в зависимости от исходного типа вегетативного тонуса (табл. 2) осуществлялось на основании значения индекса напряжения (ИН1), полученного при записи КИГ в положении лежа. При

значении ИН1 менее 30 усл.ед. вегетативный тонус считали ваготоническим, от 30 до 90 усл.ед. – эйтоническим или нормальным, от 91 до 160 усл.ед. – симпатикотоническим, более 160 усл.ед. – гиперсимпатикотоническим и расценивали его как дезадаптацию, стресс. В начале реабилитации в основной и группе сравнения наблюдались значительные расстройства вегетативного тонуса: гиперсимпатикотония – в 43 и 50% случаев; симпатикотония – в 15 и 25%; эйтония – в 31% и 16,6%, что не отрицает наличия вегетативной дисфункции; ваготония – в 11% и 8,4%, соответственно. По мнению ряда авторов [1, 3], при вегетативной дистонии возможен нормальный показатель ИН1 из-за сочетания ваго- и симпатикотонии, и характер вегетативной дисфункции определяется по совокупности клинических данных. В основной группе через 3, 6 и 12 месяцев исследования изменений в распределении пациентов по типам вегетативного тонуса не произошло. В группе сравнения к 3 и 6-му месяцам соотношение ваготоников, эйтоников, симпато- и гиперсимпатикотоников не изменилось, а к 12-му – увеличилось число гиперсимпатикотоников (на 25,7%;  $p=0,05$ ) за счет уменьшения симпатикотоников (на 25%;  $p<0,05$ ).

После проведения больным КОП, позволяющей выявить скрытую дисфункцию ВНС и степень адаптации сердечно-сосудистой системы к случайным или постоянно действующим агрессивным факторам, определялся тип вегетативной реактивности (ИН2/ИН1). Эта проба провоцирует раздражение симпатических нервов и позволяет получить адекватные данные о вегетативной регуляции при изучении коротких отрезков ритмограммы [1, 3, 4]. Значения вегетативной реактивности с учетом исходного вегетативного тонуса в пределах от 0,5 до 3 усл.ед. прини-

мались за нормальные, асимпатикотония – менее 1,1-0,5 усл.ед., гиперсимпатикотония – выше 1,2-3 усл.ед. В начале исследования в основной группе пациентов с нормальной вегетативной реактивностью было на 31,2% ( $p<0,05$ ) меньше, чем в группе сравнения, количество гипер- и асимпатикотоников не различалось. Под влиянием физических тренировок в основной группе через 3 и 6 месяцев вегетативная реактивность сохранялась на исходном уровне, а к концу 12-го – количество гиперсимпатикотоников снизилось на 31,6% ( $p<0,05$ ) (рис.). В группе сравнения к 3-му и 6-му месяцам изменений не произошло, а через год количество пациентов с нормальной вегетативной реактивностью уменьшилось на 39,8% ( $p<0,05$ ) за счет увеличения числа пациентов с гипер- и асимпатикотонией (табл.2, рис.). Таким образом, использование длительных (до 12 месяцев) ФТ у больных ИМ позволяет нормализовать их вегетативную реактивность, в основном, за счет уменьшения доли гиперсимпатикотоников.

#### Выводы

1. Комплексное лечение больных ИМ с применением длительных контролируемых физических тренировок снижает уровень симпатических и стабилизирует парасимпатические влияния, уменьшает степень напряжения регуляторных механизмов организма.

2. У больных ИМ длительные (до 12 месяцев) физические тренировки стабилизируют вегетативный тонус и нормализуют вегетативную реактивность за счет уменьшения гиперсимпатикотонии. Исключение физических тренировок из реабилитационного комплекса приводит к значительному уменьшению количества больных с нормальной вегетативной реактивностью.

#### Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М: Наука 1984. - 95 с.
2. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А., Бурак Т.Я., Самохвалова М.В., Шабров А.В. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. - 2002. - № 5. - с.13-18
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. // -М.: Медицина - 1998. - 740с.
4. Рыбыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ variability ритма сердца // Кардиология - 1996. - №10. - с. 87-97.
5. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Variability ритма сердца при остром коронарном синдроме: значение для оценки прогноза заболевания // Кардиология - 1997. - №2. - с.61-69.
6. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Изменения variability ритма сердца, оцененной за короткое время в стандартных условиях у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология - 1999. - №5. - с. 4-11.

#### Abstract

*Heart rate variability was measured by cardiointervalography in 49 individuals with acute myocardial infarction (MI), during systematic physical training as a component of the out-patient rehabilitation program. Follow-up period lasted for one year. In the main group (n=25), controlled physical training sessions, with workload of 50-60% from baseline level, took place twice a week. In the control group (n=24), rehabilitation program included dosed walking, with individually calculated pace velocity. Participants were examined at baseline, 3, 6, and 12 months later. Chronic physical training decreased sympathetic tonus and stabilized parasympathic tonus, normalized the work of body regulatory mechanisms. Moreover, physical training stabilized autonomic tonus and reactivity, due to declined sympathicotony. Absence of physical training resulted in significantly reduced number of patients with normal autonomic reactivity.*

**Keywords:** Myocardial infarction, long-term out-patient rehabilitation, controlled physical training, autonomic tonus, stabilization.

Поступила 09/09-2004

## КАРДИАЛЬНЫЙ ТРОПОНИН Т У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Никифоров В.С., Карпищенко А.И., Свистов А.С., Пастушенков В.Л., Лобанова Е.А.

Военно-медицинская академия, кафедра военно-морской и общей терапии,  
кафедра клинической биохимии, Санкт-Петербург

### Резюме

Обследовано 45 больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью I-IV ФК. Уровень кардиального тропонина Т (кТнТ) у больных ишемической болезнью сердца с выраженной ХСН (III-IV ФК) повышен, что может быть полезно для ее верификации и оценки степени декомпенсации ХСН. На степень повышения кТнТ у больных с ХСН оказывают влияние наличие декомпенсации ХСН, выраженность систолической дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка. У больных ИБС с ХСН наличие гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, постоянной формы мерцательной аритмии, разных типов диастолической дисфункции левого желудочка, а также выраженность патологического ремоделирования миокарда левого предсердия существенно не влияют на уровень кТнТ.

**Ключевые слова:** кардиальный тропонин Т, хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, ремоделирование миокарда.

Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только не снижается, но неуклонно возрастает. При этом главной причиной ХСН остается ишемическая болезнь сердца [1].

К современным высокоинформативным методам диагностики ХСН относится исследование мозговых натрийуретических пептидов [5, 8]. В настоящее время продолжается активный поиск новых биохимические маркеров сердечной недостаточности [4].

Тропонин Т — структурный белок тропомиозинового комплекса, локализуемый на тонких миофиламентах сократительного аппарата и принимающий участие в сокращении мышечных волокон за счет регуляции взаимодействия актина и миозина [9]. Кардиальная изоформа тропонина Т имеет уникальную аминокислотную последовательность, что делает эту молекулу абсолютно кардиоспецифичной [5]. Тропонины содержатся в кардиомиоците преимущественно в структурно-организованной форме. При развитии некроза миокарда тропонины поступают в периферический кровоток [11]. Использование методов выявления кардиального тропонина Т (кТнТ) в крови позволило существенно повысить чувствительность и специфичность при диагностике повреждения миокарда. В настоящее время исследование кТнТ рекомендовано в качестве биохимического маркера для диагностики острого инфаркта миокарда и прогнозирования его осложнений [5, 11].

В последние годы появился ряд работ, в которых показано повышение уровня кТнТ при ХСН [2, 8]. В связи с этим обсуждается возможность его использования для диагностики миокардиальной слабости [10].

Целью данного исследования было изучить уровень кТнТ у больных ишемической болезнью сердца с различной выраженностью хронической сердечной недостаточности и дисфункции миокарда.

### Материалы и методы

Обследовано 45 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью I-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца в возрасте 52-78 лет, у которых в ходе обследования была исключена острая коронарная патология. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Группу контроля составили 12 здоровых мужчин в возрасте 37-55 лет.

Базисная терапия ИБС включала ингибитор АПФ (эналаприл), бета-блокатор (метопролол), мононитраты пролонгированного действия, препарат ацетилсалициловой кислоты (аспирин). Пациенты с III и IV функциональным классом хронической сердечной недостаточности дополнительно получали сердечные гликозиды, мочегонные, спиронолактон. Обследование пациентов проводилось при поступлении в стационар на фоне базисной терапии.

Тропонин Т определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе «Elecsys 2010» с помощью реагентов фирмы «Хоффман Ла Рош». В методе использованы моноклональные антитела, специфичные к человеческому кТнТ.

Эхокардиография проводилась с помощью прибора Vivid FIVE (GE Medical Systems). Измерялись и рассчитывались следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП) и систолу, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ) и систолу, конечный диастоличес-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных ХСН

Возраст, лет	63,2±5,1
Мужчины, абс. (%)	35(78)
Женщины, абс. (%)	10(22)
Анамнез ИБС, лет	5,4±0,5
ХСН, ФК	
I	10(22)
II	15(33)
III	11(24)
IV	9(20)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	16(35)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	23(51)
Постоянная форма мерцательной аритмии, абс. (%)	9 (20)
КДОИ, мл/м <sup>2</sup>	157,4±6,4
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	146,3±5,2
ФВ, %	45,6±2,2
Е/А, отн. ед. *	0,81±0,08
ВИР, с *	0,12±0,02

Примечание: \* - данные у пациентов с синусовым ритмом.

кий размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка, индексированный к поверхности тела (КДОИ), фракция выброса по Симпсону (ФВ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и индекс относительной толщины стенки левого желудочка:  $ОТС\ ЛЖ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР\ ЛЖ$ . По выраженности систолической дисфункции ЛЖ пациенты были разделены на 2 группы: с  $ФВ > 35\%$  (30 чел.) и  $ФВ < 35\%$  (15 чел.). На основании эхокардиографических измерений пациенты были разделены на группы в зависимости от типа ремоделирования миокарда левого желудочка: I группа (7 чел.) – с концентрической гипертрофией (ИММ  $> 120\text{ г} \cdot \text{м}^2$ ,  $ОТМ > 0,44$  ед.), II группа (9 чел.) – с эксцентрической гипертрофией (ИММ  $> 120\text{ г} \cdot \text{м}^2$ ,  $ОТМ < 0,44$  ед.), III группа (18 чел.) – с концентрическим ремоделированием (ИММ  $< 120\text{ г} \cdot \text{м}^2$ ,  $ОТМ > 0,44$  ед.) и IV группа (11 чел.) – с эксцентрическим ремоделированием (ИММ  $< 111\text{ г} \cdot \text{м}^2$ ,  $ОТМ < 0,40$  ед., КДР  $> 5,7$  см). На основании доплерографии трансмитрального кровотока оценивались следующие параметры диастолической функции левого желудочка: максимальные скорости пиков раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения и их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР). Обследуемые были разделены на группы в зависимости от варианта диастолической дисфункции левого желудочка: «классического» I типа (35 чел.) и «рестриктивного» II типа (10 чел.).

В исследование не включались пациенты с выраженной сопутствующей патологией внутренних органов.

Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ “Statistic for Windows”. Достоверность различий при нормальном распределении оценивали по Стьюденту, при ненормальном распределении – по Уилкоксоу и Манну-Уитни. Использовался корреляционный анализ.

Результаты

Значимых различий уровня кТнТ у больных ИБС с ХСН I-II ФК по сравнению со здоровыми лицами получено не было (табл. 2). В то же время, выраженная ХСН (III-IV ФК) характеризовалась достоверно более высокими значениями кТнТ как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с пациентами с низкими (I-II) ФК ХСН. У 11 чел. (24%) из этой группы на момент исследования имела место декомпенсация ХСН, проявлявшаяся снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением потребности во введении мочегонных, нарастанием застойных явлений в обоих кругах кровообращения.

При оценке уровня кТнТ у больных ХСН с разным уровнем ФВ ЛЖ отмечено его более высокие

значения в группе больных с  $ФВ < 35\%$  (табл. 2). Корреляционный анализ в группе больных с низкой фракцией выброса позволил выявить обратную корреляционную связь между ФВ ЛЖ и уровнем кТнТ ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

При II типе дисфункции отмечена тенденция к повышению уровня кТнТ, не достигавшая достоверных значений. Корреляционных связей кТнТ с параметрами трансмитрального кровотока, ремоделирования левого предсердия выявлено не было.

При сопоставлении уровня кТнТ у пациентов ХСН с наличием и отсутствием постинфарктного кардиосклероза, ГБ и постоянной формы МА, достоверных различий не получено. В то же время, выявлены корреляционные связи уровня кТнТ с количеством сегментов с нарушением локальной сократимости ЛЖ ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), индексом нарушений локальной сократимости ЛЖ ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, с частотой сердечных сокращений ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ) у пациентов с мерцательной аритмией.

При анализе уровня кТнТ при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных ИБС с ХСН отмечены значимые различия между пациентами с эксцентрической гипертрофией и контрольной группой, пациентами с эксцентрическим ремоделированием и остальными группами. При корреляционном анализе уровня кТнТ и показателей ремоделирования миокарда, по данным эхокардиографии, выявлены корреляционные связи кТнТ с КДОИ ЛЖ ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,01$ ) и с ИММ ЛЖ ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Уровень кардиального тропонина Т у больных ИБС с ХСН

№	Группы обследуемых	Уровень тропонина Т, нг/мл	Сравниваемые группы, достоверность различий, (p)
1	Контрольная группа	0,003±0,002	
2	I-II ФК ХСН	0,012±0,01	1 и 2 – нд, 1 и 3 < 0,01, 2 и 3 < 0,05
3	III-IV ФК ХСН	0,069±0,03	
4	ФВ>35%	0,024±0,02	1 и 4 – нд, 1 и 5 < 0,01, 4 и 5 < 0,05
5	ФВ<35%	0,086±0,03	
6	Диастолическая дисфункция I типа	0,021±0,02	1 и 6 – нд, 1 и 7 – нд, 6 и 7 – нд
7	Диастолическая дисфункция II типа	0,033±0,02	
8	Синусовый ритм	0,014±0,01	1 и 8 – нд, 1 и 9 – нд, 8 и 9 – нд
9	Постоянная форма мерцательной аритмии	0,035±0,03	
10	С постинфарктным кардиосклерозом	0,032±0,03	1 и 10 – нд, 1 и 11 – нд, 10 и 11 – нд
11	Без постинфарктного кардиосклероза	0,025±0,02	
12	С гипертонической болезнью	0,031±0,03	1 и 12 – нд, 1 и 13 – нд, 12 и 13 – нд
13	Без гипертонической болезни	0,021±0,02	
14	С концентрической гипертрофией	0,024±0,02	1 и 14 – нд, 1 и 15 – нд, 16 и 14 – нд, 16 и 15 – нд, 1 и 16 < 0,05, 1 и 17 < 0,01, 17 и 14 < 0,01, 17 и 15 < 0,05 17 и 16 < 0,05
15	С концентрическим ремоделированием	0,032±0,03	
16	С эксцентрической гипертрофией	0,065±0,03	
17	С эксцентрическим ремоделированием	0,081±0,03	

Обсуждение

Впервые повышенный уровень тропонина I у больных ХСН был выявлен в 1995 г. Missov и соавт [3]. Ряд последующих исследований с помощью иммуноферментного анализа не только позволил определить высокий уровень кТнТ у больных ХСН, но и его положительную динамику на фоне лечения [4, 7].

Полученные нами данные свидетельствуют о повышении уровня кТнТ по мере прогрессирования ХСН. Поскольку кТнТ, определяемый с помощью иммунохемилюминисцентного анализа, является высокоспецифичным маркером повреждения кардиомиоцитов, повышенный уровень кТнТ при ХСН может указывать на продолжающееся повреждение миокарда, вовлеченного в прогрессирование ХСН. Особый интерес могут представлять данные, свидетельствующие об изменении уровня кТнТ у больных с эксцентрическим ремоделированием левого желудочка.

Следует отметить, что механизмы повреждения миокарда у больных ХСН до конца не ясны. К факторам, воздействующим на миокард, вызывающим его структурную перестройку и ремоделирование, относят нейрогормональную активацию, оксидативный стресс, выработку провоспалительных цитокинов [10]. Каждый из этих факторов может вызвать как некроз кардиомиоцитов, так и их апоптоз посредством активации генетических механизмов [2]. По-видимому, повышенный уровень в крови кТнТ при ХСН вызван многократным воздействием указанных патогенетических факторов, что в конечном счете приводит к структурным нарушениям сократительного аппарата кардиомиоцита [3].

Выявленная обратная корреляционная связь ФВ и

уровня кТнТ позволяет рассматривать последнего в качестве маркера систолической дисфункции ЛЖ. Сходные данные получены в работе Rao A.C.R. с соавт. [6]. Отсутствие достоверных различий уровня кТнТ у пациентов с разными типами диастолической дисфункции, возможно, обусловлено тем, что нарушения расслабления миокарда ЛЖ могут выявляться как при выраженной ХСН, так и на ее ранних стадиях.

В нашей работе взаимосвязей параметров ремоделирования предсердий, наиболее часто сопровождающего постоянную форму мерцательной аритмии, с уровнем кТнТ выявлено не было. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что само по себе ремоделирование предсердий не является достаточным фактором для повреждения кардиомиоцитов. Выявленная прямая корреляционная связь уровня тропонина Т с ЧСС у таких пациентов подтверждает роль тахисистолии в развитии декомпенсации ХСН.

Следует подчеркнуть, что применение чувствительных биохимических маркеров, к которым можно отнести кТнТ, в комплексном обследовании пациентов с ИБС, вероятно, позволит более надежно оценивать выраженность сердечной недостаточности, ремоделирования и дисфункции миокарда. Для оценки прогностического значения кТнТ у этой категории больных необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Уровень кардиального тропонина Т у больных ишемической болезнью сердца с выраженной ХСН (III-IV ФК) повышен, что может быть полезно для ее верификации и оценки степени декомпенсации ХСН.

2. На степень повышения кардиального тропонина Т у больных с ХСН оказывают влияние наличие декомпенсации ХСН, выраженность систолической дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка.

3. У больных ИБС с ХСН наличие гипертоничес-

кой болезни, постинфарктного кардиосклероза, постоянной формы мерцательной аритмии, разных типов диастолической дисфункции левого желудочка, а также выраженность патологического ремоделирования миокарда левого предсердия существенно не влияют на уровень кардиального тропонина Т.

#### Литература

1. Ansari M., Massie B.M. Heart failure: How big is the problem? Who are the patients? What does the future hold? //Am. Heart J. 2003; 146: 1–4.
2. Goto T., Takase H., Toriyama T. et al. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure//Heart. 2003; 89: 1303-1307.
3. Missov E., Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T// Am. Heart J. 1999; 138: 95-99.
4. Perna E.R., Macnн S.M., Canella J.P.C. et al. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure//Med Sci Monit. 2004; 10: CR90-CR95.
5. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology// Eur. Heart J. 2004; 25: 1187-1196
6. Rao A.C.R., Collinson P.O., Rose A.J. et al. Prospective evaluation of the role of routine cardiac troponin T measurement to identify left ventricular ejection fraction < 40% after first myocardial infarction//Heart. 2003; 89: 559-560.
7. Ricchiuti V., Zhang J., Apple F.S. Cardiac troponin I and T alterations in heart with severe left ventricular remodeling//Clin. Chem. 1997; 43: 990-995.
8. Sato Y., Taniguchi R., Makiyama T. et al. Serum cardiac troponin T and plasma brain natriuretic peptide in patients with cardiac decompensation//Heart. 2002; 88: 647-648.
9. Sato Y., Kita T., Takatsu Y. et al. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure// Heart. 2004; 90: 1110-1113.
10. Xue C. Yu H., Li R. et al. Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure// Chin. Med. J. 2003; 116: 469-471.
11. Yan A.T., Yan R.T., Tan M. et al. Troponin is more useful than creatine kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients//Eur. Heart J. 2004; 25: 2006-2012.

#### Abstract

*The study included 45 patients with coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) of functional class I-IV. Increased cardiac troponin T (cTnT) level could be used in verification and assessment of CHF decompensation severity. In CHF, increase in cTnT level was influenced by CHF decompensation, left ventricular systolic dysfunction and remodeling. At the same time, essential arterial hypertension, post-infarctial cardiosclerosis, permanent atrial fibrillation, left ventricular diastolic dysfunction, left atrium pathologic remodeling did not significantly influence cTnT concentration in patients with CHD and CHF.*

**Keywords:** Cardiac troponin T, chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, myocardial remodeling.

Поступила 03/12-2004

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Джанашия П.Х.\*, Потешкина Н.Г.\*, Гайдукова Н.И.\*, Шогенов З.С.\*, Туев А.В.\*\*

\*Российский государственный медицинский университет, Москва; \*\*Пермская государственная медицинская академия

### Резюме

*Исследована взаимосвязь структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных артериальной гипертонией. Функция СУ у больных АГ скомпрометирована. Прогрессирование дисфункции связано с дилатацией левого предсердия. Снижение атриовентрикулярного проведения и увеличение рефрактерности атриовентрикулярного узла сопутствует органической патологии синусного узла.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, функция синусного узла, атриовентрикулярное соединение.

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) составляет 15-25%, а у лиц старше 65 лет она превышает 50%; среди мужчин 39,2%, среди женщин 41,1% [4]. Снижение качества жизни при АГ ухудшает прогноз, способствует развитию других заболеваний (запускает «сердечно-сосудистый континуум») [1].

В понятие «гипертонического сердца» уже не вкладывается представление только о гипертрофии ЛЖ, как следствие перегрузки артериальным давлением [7, 9]. В современной литературе используется термин «ремоделирование сердца», который включает весь комплекс изменений размеров, формы, структуры и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов, в том числе и АГ [1, 10, 13].

Процессы возбуждения и сокращения в значительной мере взаимосвязаны. Нарушение такой гармонии патологическим процессом, в частности при АГ, может проявиться нарушением функции доминантного пейсмекера и/или атриовентрикулярного (АВ) соединения. Известно, что ряд гипотензивных препаратов влияет на функцию синусного узла (СУ) и/или АВ проведение [2, 5, 8, 12]. Понимание сути субстрата дисфункции синусного узла (ДСУ), нарушения АВ проведения, их взаимосвязь с процессами ремоделирования сердца у больных АГ может привести к адекватному подходу в терапии. Вышеизложенное определило актуальность данного исследования.

Цель исследования – изучить структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирование сердца и определить критерии прогнозирования дисфункции синусного узла у больных АГ.

### Материалы и методы

Обследовано 210 больных артериальной гипертонией (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999/2001гг.), из них 111 (53%) женщин и 99 (47%) мужчин. Средний возраст – 45,63±10,49 лет. Группу сравнения составили 67 практически здоровых лиц. Средний возраст – 40,32±15,51 лет, женщин – 35 (52%), мужчин – 32

(48%). Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 30 лет, составив, в среднем, 8,87±7,1 года.

Максимальное число пациентов – 102 человека (48%) имело 2-ю степень повышения АД и вошло в категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 153 исследуемых (73%). Больных с 1 степенью повышения АД 58 человек (28%), с 3 степенью – 50 (24%); 36 больных (17%) имели низкий, а 21 (10%) – средний риск ССО.

Диагноз устанавливали после тщательного изучения анамнеза и обследования больного для исключения вторичного характера АГ. За 3 дня до обследования пациентам отменялась какая-либо медикаментозная терапия. Критерии исключения из исследования:

- возраст обследуемых не превышал 65 лет;
- исключены больные с НК более II ФК по NYHA;
- среди обследованных не было пациентов с ИБС, что подтверждалось ВЭМ пробой или тестом предсердной стимуляции;
- исключались лица с постоянным эктопическим (несинусным) ритмом сердца, глаукомой и выраженной бронхиальной обструкцией.

Суточное мониторирование АД проводилось согласно рекомендациям Объединенного национального комитета по лечению повышенного АД (1997 г.) Нормальным уровнем АД считали: в период бодрствования < 130/85 мм рт. ст., в период сна < 120/75 мм рт.ст.

Эхокардиографию проводили на аппарате “Acuson Aspen” (США), датчиком с частотой 3,74 МГц. На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММ ЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ (ГМЛЖ) [6, 10, 14]:

- при ИММЛЖ ≤ N и ОТСЛЖ < 0,45 – нормальная модель ЛЖ (НМЛЖ);
- при ИММЛЖ ≥ N и ОТСЛЖ < 0,45 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ);
- при ИММЛЖ ≥ N и ОТСЛЖ > 0,45 – концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ);

Таблица 1

## Показатели КДР ЛП у пациентов с различными вариантами ремоделирования ЛЖ

	НМ (1) n=33	ЭГЛЖ (2) n=51	КГ ЛЖ (3) n=54	КР ЛЖ (4) n=8	p
Средний возраст (годы)	50,62± 12,04	49,77±11,12	48,57±14,23	51,52±9,40	н.з.
КДР ЛП, мм	37,78±4,15	39,45±5,23	38,62±4,74	35,00±3,56	p <sup>**1-4</sup> 0,05 p <sup>*2-4</sup> 0,017 p <sup>*3-4</sup> 0,005

**Примечание:** \*\* достоверность отличий при дисперсионном анализе. \* достоверность отличий при дисперсионном анализе соответствующих групп – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

– при ИММЛЖ ≤ N и ОТСЛЖ > 0,45 – концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ).

Электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ) проводили методом чреспищеводной электрокардиостимуляции левого предсердия (ЧП ЭКС). Использовали универсальный электрокардиостимулятор «Кордэлектро 04». Программа ЧП ЭКС включала исследование активности СУ (ИHRo – истинный ритм сердца, ВВФСУ и КВВФСУ – время восстановления функции СУ и скорректированное ВВФСУ) и функции АВ соединения (ТВ – точка Венкебаха, ЭРП – эффективный рефрактерный период АВ соединения) по общепринятым методикам [3]. Все показатели определяли дважды: на исходном фоне и на фоне фармакологической вегетативной блокады сердца (ФВБ) с использованием обзидана в дозе 0,2 мг/кг и атропина в дозе 0,04 мг/кг.

Дизайн представлен открытым контролируемым клиническим исследованием.

**Статистическая обработка материала.** Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm u$ . При оценке значимости различий между 2 группами применяли 2 тип критерия Стьюдента для равных дисперсий и 3 тип для двухвыборочного теста с неравными дисперсиями. При сравнении 3-х групп применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони; корреляционный анализ с использованием критерия r Пирсона – для количественных и rs Спирмана – для порядковых величин. При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp), точку разделения (ТР) и индекс диагностической эффективности (ИДЭ).

### Результаты и обсуждение

В исследовании представлены 4 типа ремоделирования ЛЖ. Максимальное число пациентов имело ЭГЛЖ и КГЛЖ (n=51; 34,9% и n=54; 36,9%, соответственно), больных с нормальной моделью – 22%, n=33. Самую малочисленную группу составили пациенты с КРЛЖ (n=8; 5,5%) (табл. 1). Определено, что конечный диастолический размер ЛП (КДРЛП) у лиц с НМЛЖ, ЭГЛЖ и КГЛЖ больше, чем у пациентов с КРЛЖ.

Среди возможных объяснений наиболее весомой

является оценка гемодинамического фактора. Высокая постнагрузка со стороны БКК приводит к росту систолического напряжения миокардиальной стенки ЛЖ. Гипертрофический процесс является универсальной мерой, направленной на снижение миокардиального напряжения, одновременно вызывая нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу. Развивается объемная перегрузка ЛП, нарастает вклад систолы предсердий в наполнение ЛЖ как мера преодоления диастолического напряжения стенки желудочка. Логично, что в этом случае основной гемодинамический удар принимает на себя ЛП с прогрессирующей гипертрофией и дилатацией под воздействием неперекаченного объема крови.

Возможно, у пациентов с КРЛЖ не в полной мере реализуются клеточные механизмы гипертрофии кардиомиоцитов как компенсаторной меры на перегрузку давлением со стороны БКК. То есть, ограниченность реализации «гипертрофических возможностей» со стороны камеры ЛЖ играет «сохраняющую» роль для камеры ЛП, предотвращая или оттягивая дилатационные процессы во времени. Таким образом, процессы ремоделирования затрагивают не только камеру ЛЖ, но и камеру ЛП в прямой их функциональной связи.

**Функция синусного узла у больных АГ.** Выявлены достоверные отличия по показателям, оценивающим функцию СУ, у пациентов с АГ и здоровых лиц (табл. 2). Полученные отличия свидетельствуют о скомпрометированной функции СУ у пациентов с АГ.

При исследовании функции СУ в зависимости от степени АД определено, что у пациентов со 2-й и 3-й степенью АД показатели ВВФСУ и КВВФСУ достоверно выше, а ИHRo ниже, чем у больных с 1 степенью АД (табл. 3).

Параллельно выявлено, что КДРЛП у больных АГ достоверно выше, в отличие от здоровых. При этом, максимальные размеры ЛП наблюдались у больных АГ с 3-й степенью повышения АД. У пациентов с 1 степенью (1) КДР ЛП 40,32±12,41 мм, 2 степенью (2) КДР ЛП 39,24±8,29 мм и 3 степенью (3) КДР ЛП 41,31±11,08 мм. У здоровых (4) КДР ЛП 34,95± 3,72 мм ( $p^{1-4} 0,01$ ;  $p^{2-4} 0,04$ ;  $p^{3-4} 0,009$ , соответственно).

**Таблица 2**  
**Результаты ЭФИ сердца у больных АГ и здоровых**

Показатели	АГ n=106	Контроль n=37	p
Средний возраст (годы)	44,95±7,19	43,17±9,88	н.з.
ИHRo (уд/мин)	88,76±11,56	94,89±10,15	0,006
ИHRp (уд/мин)	93,00±7,51	94,98±5,53	0,17
ВВФСУ (мс)	1199,509±262,19	1205,0±246,91	0,4
КВВФСУ (мс)	406,99±172,59	378,23±123,64	0,48
ВВФСУо (мс)	966,80±221,29	830,02±163,87	0,002
КВВФСУо (мс)	312,26±120,87	197,55±60,56	0,0001

Не исключено, что повышенное АД, влияя на процесс ремоделирования ЛП, косвенно оказывает влияние и на функцию доминантного пейсмекера. И, параллельно структурно-функциональному ремоделированию, происходит электрофизиологическое, результатом которого является сниженная функция СУ.

Кроме этого, выраженность дисфункции СУ ассоциировалась с диастолической дисфункцией ЛЖ, что отразилось в положительной достоверной корреляции ИHRo с отношением пиков Е/А на митральном клапане ( $r=0,45$ ,  $p=0,001$ ) и умеренной отрицательной корреляции с временем изоволюмического расслабления ЛЖ ( $r=-0,49$ ,  $p=0,001$ ), а также умеренной достоверной корреляции между ВВФСУо и КВВФСУо и временем изоволюмического расслабления ЛЖ ( $r=0,51$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,57$ ,  $p=0,001$ , соответственно). В зависимости от категории риска сердечно-сосудистых осложнений, достоверно более выраженное угнетение функции СУ выявлено у пациентов с высокой категорией в отличие от больных со средней категорией при сопоставимости данных групп по возрасту ( $p=0,001$ ).

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что рост миоцитов тесно связан с систолической нагрузкой желудочков, в то время как аномальная аккумуляция коллагена, по-видимому, через рост фибробластов и/или повышенный синтез коллагена, была подвержена влиянию циркулирующего в крови альдостерона [11, 16]. У больных АГ наблюдается сочетание гипертрофии кардиомиоцитов с нарушением функционального состояния соединительно-тканного

каркаса сердца и его гиперплазией. Происходит изменение отношения интерстиций/кардиомиоцит в сторону преобладания интерстициума. В итоге, потеря нормальной морфологии, увеличение объема фиброзной ткани в зоне СУ может привести к угнетению функции последнего.

Никем не оспаривается, что и синдром слабости синусного узла (СССУ) и вегетативная дисфункция синусного узла (ВДСУ) представляют собой различные патогенетические варианты одного заболевания – дисфункции синусного узла (ДСУ) в целом. По-видимому, выделение двух вариантов в рамках ДСУ не полностью описывает случаи патологии ведущего пейсмекера сердца. В проведенном исследовании не у всех пациентов с АГ и патологическими показателями КВВФСУ на фоне ФВБ сердца и без таковой имели место ЭКГ и/или клинические признаки ДСУ. Такой вариант органической патологии СУ, по нашему мнению, можно назвать «электрофизиологической» дисфункцией (ЭДСУ). Таким образом, ДСУ в целом – это любые клинические, ЭКГ и ЭФИ признаки патологии ведущего пейсмекера сердца. ВДСУ диагностируется у пациентов с клиническими и/или ЭКГ симптомами патологии СУ, но с нормальным КВВФСУо. СССУ – органическая дисфункция СУ, проявляющаяся аномальными значениями КВВФСУо в сочетании с клинической и/или ЭКГ симптоматикой. ЭДСУ – органическая ДСУ, характеризующаяся наличием патологических значений КВВФСУо при отсутствии клинических и/или ЭКГ проявлений. В нашем исследовании определено:

1) у 22 (21%) пациентов наряду с патологическими значениями КВВФСУ и КВВФСУо диагностированы клинические признаки ДСУ: синусная брадикардия менее 50, сопровождающаяся головокружениями, эпизодами синоатриальной блокады, документированными пароксизмами фибрилляции предсердий. Данные больные составили группу СССУ. Средний возраст – 45,54±8,73 года. Стаж АГ – 9,54±6,67 лет;

2) у 42 (61,5%) исследуемых при патологических значениях КВВФСУ и КВВФСУо отсутствовали ЭКГ и/или клинические признаки ДСУ. Обследованные

**Таблица 3**

**Результаты ЭФИ у больных АГ с разной степенью повышения АД**

	1 степень (1) n=38	2 степень (2) n=46	3 степень (3) n=11	p
Средний возраст, годы	43,58±7,98	43,65±8,25	47,54±5,35	н.з.
ИHRo	91,18±10,61	89,67±10,50	81,27±10,88	$p^{*1-3} 0,005$
ИHRp	93,24±8,25	93,12±6,85	90,27±4,01	н.з.
ВВФСУ	1217,947±264,93	1144,36±287,91	1191,10±389,87	н.з.
КВВФСУ	411,66±151,91	390,28±198,40	427,85±89,45	н.з.
ВВФСУо	912,63±147,59	1000,01±199,79	1118,18±169,08	$p^{*1-3} 0,001$
КВВФСУо	283,76±75,25	322,06±142,36	380,91±116,62	$p^{*1-3} 0,01$

**Примечание:** \* дисперсионный анализ с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Таблица 4

## Функция СУ в зависимости от КДР ЛП

	Нормальная ФСУ (1) n=40	ЭДСУ (2) n=42	СССУ (3) n=22	p
Средний возраст, годы	43,97±9,71	45,37±7,61	45,54±8,73	н.з.
КДР ЛП, мм	35,44±3,24	41,40±2,09	42,45±2,54	p <sup>**1-3</sup> 0,001 p <sup>*1-20</sup> 0,00001 p <sup>*1-30</sup> 0,00001

**Примечание:** \*\* достоверность отличий при дисперсионном анализе, \* достоверность отличий при дисперсионном анализе соответствующих групп – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

пациенты вошли в группу ЭДСУ. Средний возраст пациентов – 45,37±7,61 лет. Стаж АГ – 10,97±6,46 лет;

3) ВДСУ наблюдалась у 9 (8,6%) больных АГ с нормальными значениями показателей функции СУ. У 2 присутствовали эквиваленты МЭС, а у 7 на ЭКГ выявлена синусная брадикардия. Средний возраст – 44,55±10,31 года. Стаж гипертонии – 7,35±6,31 лет;

4) у 31 (8,9%) пациента отсутствовала клиника и/или ЭКГ критерии ДСУ и показатели ЭФИ были в пределах нормы. Средний возраст – 43,39±9,11 года. Стаж гипертонии – 5,23±4,12 лет. При сравнении возраста больных и стажа АГ не выявлено достоверных отличий между пациентами с АГ и нормальной функцией СУ; АГ и электрофизиологической дисфункцией СУ; АГ и синдромом слабости СУ.

Кроме этого, выявлено, что КДР ЛП у пациентов с ЭДСУ и СССУ достоверно больше, чем у больных АГ с сохраненной функцией СУ (табл. 4).

Определено, что при увеличении КДР ЛП, дисфункция СУ прогрессирует вплоть до развития СССУ. Получена тесная достоверная связь между показателями, оценивающими функцию доминантного пейсмекера на фоне ФВБ сердца и КДРЛП: ИНРо и КДР ЛП ( $r=-0,39$ ,  $p<0,002$ ); ВВФСУо и КДР ЛП ( $r=0,6$ ,  $p<0,00001$ ); КВВФСУо и КДР ЛП ( $r=0,7$ ;  $p<0,00001$ ). В связи с этим, разработаны ТР и критерии ДЭ для КДР ЛП в прогнозировании ДСУ у пациентов с АГ. ТР для КДР ЛП равна 40 – 41 мм, Se (67%), Sp (65%). При данном равновесии Se и Sp ИДЭ максимален (0,62); прогностичность положительного результата (PVP) 57%, прогностичность отрицательного результата (PVN) 66% ( $p(\chi^2)$  с поправкой Йетса  $<0,001$ ).

Прослеживается достоверная вероятность того, что при КВВФСУ более 400 мс и прогрессивном увеличении КДР ЛП апостериорные шансы развития ДСУ увеличивается в 1,4 раза ( $p(\chi^2)$  с поправкой Йетса для прогнозирования риска развития ДСУ  $<0,001$ ) (диаграмма 1).

**Атриовентрикулярное проведение у больных АГ.** Не выявлено отличий по показателю точки Венкебаха у больных АГ в зависимости от степени повышения АД и категории риска сердечно-сосудистых осложнений как на исходном фоне, так и на фоне ФВБ сердца. Определено, что проведение по АВ узлу повышено у больных АГ с концентрическим ремоделированием

ЛЖ ( $p<0,005$ ). Справедливости ради необходимо отметить, что отличия, полученные на фоне ФВБ сердца, недостоверны, но считаем необходимым обсудить полученные результаты. Ряд авторов [15] считает, что концентрическое ремоделирование обладает менее благоприятным прогнозом. Можно предположить, что избыточное симпатическое влияние при неблагоприятных вариантах ремоделирования приводит к сопряженному повышению АВ проведения и является проявлением единого процесса, свойственного АГ.

При сравнении функции АВ соединения и функции доминантного пейсмекера выявлено достоверное замедление АВ проведения и удлинение ЭРП у больных АГ с электрофизиологической дисфункцией СУ и синдромом слабости СУ (табл. 5).

В ряде публикаций [5] есть указания на достаточно частое сочетание (до 77%) патологии синусного и АВ узлов, как проявления многоуровневого поражения проводящей системы сердца и свидетельствующее о бинодальной дисфункции у больных АГ.

Таким образом, материалы исследования позволяют сделать заключение о том, что у больных АГ имеет место структурно-функциональное ремоделирование миокарда, связанное с электрофизиологическим ремоделированием, результатом которого является развитие дисфункции синусного узла и нарушение атриовентрикулярного проведения.

## Выводы

1. Наиболее частым вариантом ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертонией является эксцентрическая и концентрическая гипе-

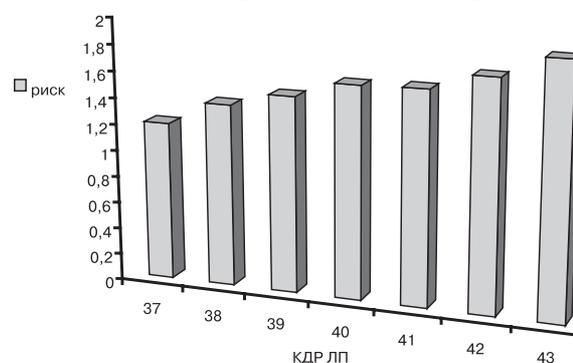


Диаграмма 1. Прогнозирование развития ДСУ в зависимости от КДР ЛП

Таблица 5

Функция АВ соединения в зависимости от функции СУ

	Нормальная ФСУ (1) n=40	ЭДСУ (2) n=42	СССУ (3) n=22	p
Средний возраст (годы)	43,97±9,71	45,37±7,61	45,54±8,73	н.з.
ТВ	180,28±28,97	158,83±33,19	176,86±31,50	p* 1-2 0,002
ЭРП	292,00±52,97	326,59±91,34	315,45±98,40	н.з.
ТВо	195,20±34,38	171,23±21,06	187,31±20,01	p*1- 2 0,001 p*2- 3 0,005
ЭРПо	263,15±39,46	303,33±57,45	300,90±61,48	p*1- 2 0,0001 p*1- 3 0,01

**Примечание:** \* достоверность отличий при дисперсионном анализе соответствующих групп - критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

трофия. Дилатация левого предсердия сопутствует эксцентрической и концентрической гипертрофии левого желудочка и отсутствует при концентрическом его ремоделировании.

2. Функция синусного узла у больных артериальной гипертонией скомпрометирована. Нарушение функции синусного узла больше выражено у больных с 3 степенью повышения АД и высокой категорией риска. Прогрессирование дисфункции синусного узла связано с дилатацией левого предсердия.

3. Электрофизиологическая дисфункция синусного узла характеризуется наличием патологических показателей КВВФСУ<sub>0</sub>, при отсутствии клинических и/или электрокардиографических его проявлений.

Предложенный вариант дополняет известную классификацию дисфункции синусного узла, включающую синдром слабости синусного узла и вегетативную дисфункцию синусного узла.

4. Атриовентрикулярное проведение у больных артериальной гипертонией повышено. Степень повышения АД и категория риска не влияют на скорость атриовентрикулярного проведения. Повышение атриовентрикулярного проведения и уменьшение его рефрактерности наблюдается у больных с концентрическим ремоделированием левого желудочка. Снижение атриовентрикулярного проведения и увеличение рефрактерности атриовентрикулярного узла сопутствует органической дисфункции синусного узла.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1996. - № 4. - с. 15 - 23.
- Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Джанашия Н.Д. Синдром слабости синусового узла // Сердце.- 2002.-том 1.- № 2.-с.97-100.
- Киркутис А.А., Римша Э.Д., Нявяраускас Ю.В. Методика применения электрокардиостимуляции сердца. Каунас, 1990.- с. 16-41.
- Мартьянов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Влияние гипотензивной терапии на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии // Междунар. мед. журнал.-2001.- № 2.-с.11-15.
- Соловьев О.В. Дисфункция синусного узла (клинико-электрофизиологическое исследование) // Автореф.дисс.доктора мед.наук.-Екатеринбург, 1999.-с.38.
- Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. - 1997. - № 5. - с.63-67.
- Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце.-2002.-том 1.- №5.- с.232-234.
- Шульман В.А., Егоров Д.Ф., Матюшин Г.В. и др. Синдром слабости синусового узла.-Спб.// Красноярск, 1995.-445с.
- Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues// Blood Pressure 2001; 10:288-298.
- Bertoli D., Badano L., Carratino L. et al. Prevalence of echocardiographic patterns of left ventricular geometry in hypertensive patients. Does it depend on the diagnostic criteria applied?// Eur. Heart. J. 1998; 19 (Suppl): 418.
- Brilla C.G. Myocardial collagen matrix remodeling in arterial hypertension//Eur.Heart.J.-1992.-Vol.-13 (suppl.D).-p.24-32.
- De Marneffe M., Gregoire P., Waterschoot P., Kestemont M-P. The sinus node function: normal and pathological // Europ. Heart. J.-1993.-Vol.14.-P.659-654.
- Kannel W.B. LV hypertrophy as a risk factor//J.Hypertens.-1991. - V. 9. - (Suppl 2). P.3-9.
- Koren M.J., Devereux R.B. et al. Relation of LV mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension// Ann. Intern. Med. 1991; 114: 345-352.
- Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study// J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 25:897-884.
- Weber K.T., Sun G., Campbell S.E. Structural remodeling of the heart by fibrosis tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides//Eur. Heart. J. 1995;16, suppl:80-85.

Abstract

*Correlation of structural, functional, and electrophysiological myocardial remodeling in hypertensive patients was investigated. Sinus node function in arterial hypertension (AH) patients is disturbed. Dysfunction progression can be explained by left atrium dilatation. Decreased atrioventricular conduction and increased atrioventricular refractory time are associated with sinus node organic pathology.*

**Keywords:** Arterial hypertension, sinus node function, atrioventricular junction.

Поступила 23/09-2004

## ЮВЕНИЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

### ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ СКОЛИОЗА

Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Неманова. Д.И

Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра терапии и подростковой медицины, Москва

#### Резюме

*Изучалось состояние гемодинамики правых отделов сердца у подростков с различной степенью сколиоза. В результате проведенных исследований выявлено наличие легочной гипертензии у подростков с выраженной степенью сколиотической болезни. Установлено, что у данных больных увеличены размер правого желудочка и толщина стенки правого желудочка; также имеет место диастолическая дисфункция миокарда правого желудочка.*

**Ключевые слова:** правый желудочек, легочная гипертензия, сколиоз, подростки.

Сколиоз, как заболевание, возникающее в детском и подростковом возрасте, известен с глубокой древности. В качестве одного из симптомов он присутствует при 80 различных заболеваниях наследственного, врожденного и приобретенного генеза [1, 2]. При сколиозе выявлены изменения формы и размеров полостей грудной клетки, биомеханики движений грудной клетки с соответствующей пространственной деформацией и уменьшением легочных объемов, с ротацией сердца соответственно дуге основного искривления или противоискривления [3, 4, 5].

Общепризнанным является наличие у больных сколиотической болезнью гиперфункции правых отделов сердца [6, 7, 8], а при тяжелых степенях сколиоза описано развитие, так называемого, «кифосколиотического сердца» [9, 10]. Многие авторы [5, 9, 11] видят причину этого в затруднении оттока крови от сердца вследствие ротации сердца, сдавления крупных сосудов и их смещения из-за деформации грудной клетки и ограничения подвижности диафрагмы. Это приводит к развитию гипертензии в малом круге кровообращения, застою крови в легких и перегрузке правых отделов сердца.

Необходимо отметить, что в литературе лишь в единичных работах представлены результаты изучения функции правых отделов сердца и гемодинамики малого круга кровообращения методом доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) у больных со сколиотической болезнью [8, 12]. Грубая деформация грудной клетки с ротацией сердца, сужение межреберных промежутков в результате искривления ребер с соответствующим уменьшением области ультразвукового окна затрудняют ЭхоКГ исследование больных с тяжелыми деформациями позвоночника. Тем не менее, этот неинвазивный высокоинформативный метод

исследования сердца приобретает все большее значение при обследовании больных сколиозом.

Цель работы – изучение нарушений легочной гемодинамики и диастолической функции правых отделов сердца у больных сколиозом методом эходоплеркардиографии.

#### Материал и методы

Обследовано 90 больных со сколиозом I–IV степени, в возрасте от 13 до 18 лет. Больные с III–IV степенью сколиотической болезни ранее не подвергались хирургической коррекции сколиоза. Пациенты были разделены по группам в зависимости от тяжести сколиотической деформации. Длительность заболевания в среднем составила 5, 3 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, у которых при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

Проведено доплерэхокардиографическое исследование правых отделов сердца на аппарате «Megas» (Италия). Эхокардиография проводилась по стандартной методике, размер правого желудочка в диастолу (ПЖд, мм) получали из апикальной 4-камерной позиции на уровне трикуспидального клапана, толщину передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ, мм) в М-режиме – из парастеральной позиции [13]. Проводили нормализацию полученных величин к площади поверхности тела.

Трикуспидальный кровоток и кровоток в легочной артерии оценивали в импульсно-волновом доплеровском режиме [14]. Измеряли показатели максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения правого желудочка ( $V_e$ , м/с) и в фазу систолы правого предсердия ( $V_a$ , м/с), рассчитывали соотношение между ними (E/A), определяли макси-

Таблица 1

Изменения показателей гемодинамики правых отделов сердца в зависимости от степени сколиоза

Показатели	Контроль	Больные сколиозом			
		1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
ПЖд, мм/м <sup>2</sup>	22,1±1,7	22,3±1,5	22,1±1,5	25,0± 1,8*	25,3± 1,4*
ТПСПЖ, мм/м <sup>2</sup>	2,2±0,19	2,5±0,15	2,6±0,13	3,8±0,16**	4,1± 0,13**
V <sub>max</sub> в ЛА, м/с/м <sup>2</sup>	0,54±0,07	0,49±0,04	0,52±0,04	0,56±0,06	0,55± 0,04
Е/А	1,46±0,23	1,44±0,30	1,43±0,21	1,27±0,18	1,23±0,22
СДЛА, мм рт.ст.	21-23	_____	_____	25,89± 2,4*	34,16±3,1*
ДДЛА, мм рт.ст.	7-9	_____	_____	10,76±2,4	17,96±2,0
АссТ, мс	141±24	143±21	139±30	126±36**	98±33**
RVET, мс	278±31	288±44	295±32	300±41*	306±36*
АссТ/ RVET	0,49±0,02	0,49±0,03	0,48±0,03	0,41±0,01*	0,35± 0,01**
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	10,7±2,4	10,7±3,1	11,4±2,2	17,8±1,9	24,6±2,0*

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 в сравнении с контролем.

мальную скорость потока в легочной артерии (V<sub>max</sub> в ЛА). Указанные величины также нормализовали к площади поверхности тела. Максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.) определяли по скорости потока транстрикуспидальной регургитации, которую оценивали в постоянно-волновом доплеровском режиме. Диастолическое давление в легочной артерии рассчитывали как сумму конечного диастолического градиента между легочной артерией и правым желудочком и давлением в правом предсердии. В импульсно-волновом доплеровском режиме измеряли время ускорения кровотока из правого желудочка (АссТ, мс), продолжительность изгнания крови из правого желудочка (RVET, мс), рассчитывали отношение АссТ/RVET с последующим определением среднего гемодинамического давления в легочной артерии по А.Kitabatake et al. (1983).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica for Windows. Различия принимали достоверными при 0,95 уровне вероятности безошибочного суждения.

**Результаты исследования**

Анализ полученных результатов показал, что в группе здоровых лиц величина размера правого желудочка в диастолу, нормализованная к площади поверхности тела, составила 22,1±1,7 мм/м<sup>2</sup>; достоверное увеличение выявлено только при III и IV степенях сколиоза – до 25,0±1,8 мм/м<sup>2</sup> и 25,3±1,4 мм/м<sup>2</sup>, соответственно (p<0,05, табл. 1). Толщина передней стенки правого желудочка, нормализованная к площади поверхности тела, также существенно увеличилась с высокой степенью статистической достоверности (p<0,01) в группах с тяжелой степенью сколиоза, составляя в группе сравнения 2,2±0,1 мм/м<sup>2</sup>; при III степени – 3,8±0,16 мм/м<sup>2</sup>; при IV степени – 4,1 ±0,13 мм/м<sup>2</sup>.

Нормализованные к площади поверхности тела

параметры максимальной скорости потока в легочной артерии и их изменения в зависимости от степени сколиоза имели следующие значения: в группе сравнения – 0,54±0,07 м/с/м<sup>2</sup>, с I степенью – 0,49±0,04, со II степенью – 0,52±0,04, с III степенью – 0,56±0,06 и с IV степенью – 0,55±0,04 м/с/м<sup>2</sup>. Статистически достоверного различия между группами по данному параметру не получено.

Величина максимального систолического давления в легочной артерии при физиологической норме 21-23 мм рт.ст. [15] у больных с III и IV степенью сколиоза превысила указанное значение и составила 25,89±2,4 мм рт.ст., и 34,16±3,1 мм рт.ст., соответственно (p<0,05).

Значения диастолического давления в легочной артерии при III и IV степени сколиоза также оказались выше физиологической нормы (7-9 мм рт.ст.) и составили 10,76±2,4 мм рт.ст. при III степени и 17,96±2,0 мм рт.ст. при IV степени (различие по группам также было статистически достоверным). Указанные изменения свидетельствовали о формирующейся легочной гипертензии.

Время ускорения кровотока из правого желудочка (АссТ, мс) снижалось с высокой степенью достоверности (p<0,01) при III-IV степени сколиоза в сравнении с группой здоровых лиц: в контрольной группе 141±24 мс, при IV степени – 98±33 мс. Общая продолжительность изгнания крови из правого желудочка (RVET) достоверно увеличилась также в группах больных с III-IV степенью деформации позвоночника – до 300±41 мс при III степени; до 306±36 мс при IV степени (в группе сравнения – 278±31 мс). Вследствие этого, отношение АссТ/RVET прогрессивно снижалось соответственно тяжести сколиоза с высокой степенью достоверности: с 0,49±0,03 при I степени до 0,35±0,01 при IV степени (в группе сравнения – 0,49±0,02).

Значения среднего гемодинамического давления в легочной артерии в группе сравнения и при I-II сте-

Таблица 2

**Показатели транстрикуспидального кровотока в зависимости от степени сколиоза и наличия трикуспидальной регургитации**

	Группа сравнения	Больные сколиозом					
		1 ст.	2 ст.	3 ст. гр. А	4 ст. гр. А	3 ст. гр. Б	4 ст. гр. Б
Ve, м/с/м <sup>2</sup>	0,43±0,04	0,46± 0,06	0,45± 0,05	0,40± 0,06	0,38± 0,04*	0,49± 0,07	0,50± 0,04*
Va, м/с/м <sup>2</sup>	0,28±0,04	0,31± 0,04	0,30± 0,04	0,34± 0,04	0,36± 0,02*	0,30± 0,05	0,28± 0,04*

**Примечание:** гр. А – группа больных, где не была зарегистрирована трикуспидальная регургитация;

гр. Б – группа больных, где регистрировалась трикуспидальная регургитация;

\* – p<0,05 в сравнении с группой А.

пени сколиоза оказались в пределах физиологической нормы и составили, соответственно, 10,7±2,4 мм рт.ст.; 10,7±3,1 и 11,4±2,2 мм рт.ст. При III степени среднее гемодинамическое давление повысилось до 17,8±1,9 мм рт.ст., однако достоверным повышение среднего давления в легочной артерии до 24,6±2,0 мм рт.ст было только при IV степени сколиоза.

Величина транстрикуспидального кровотока (табл. 2) в группе сравнения составила: Ve – 0,43±0,04 м/с/м<sup>2</sup>; Va – 0,28±0,04 м/с/м<sup>2</sup>. При I и II степени сколиоза изменения показателей были незначительны и недостоверны. У больных с III степенью сколиоза в отсутствие трикуспидальной регургитации Ve снижалась до 0,40±0,06 м/с/м<sup>2</sup>, Va увеличивалась до 0,34±0,04 м/с/м<sup>2</sup>, однако и эти изменения были статистически недостоверными. В то же время, Ve при IV степени в группе больных, где не была зарегистрирована трикуспидальная регургитация, статистически достоверно уменьшалась до 0,38±0,04 м/с/м<sup>2</sup> (p<0,05), а Va достоверно увеличивалась до 0,36±0,02 (p<0,05) в сравнении с группой здоровых лиц. Соотношение E/A в группах больных с III-IV степенью без трикуспидальной регургитации достоверно снижалось до 1,27±0,18 при III степени и 1,23±0,22 при IV степени сколиоза (в группе сравнения указанный индекс составил 1,46±0,23).

У больных с III-IV степенью сколиоза при наличии трикуспидальной регургитации, что отмечалось у 50% пациентов, изменения носили обратный, но статистически недостоверный характер и, соответственно, составили: при III степени Ve – 0,49±0,07 м/с/м<sup>2</sup>, Va – 0,30±0,05 м/с/м<sup>2</sup>; при IV степени Ve – 0,50±0,04 м/с/м<sup>2</sup>, Va – 0,28±0,04 м/с/м<sup>2</sup>.

**Обсуждение**

Динамика изменений, полученных при исследовании, свидетельствует о развитии гипертрофии миокарда и дилатации полости правого желудочка у

больных сколиозом, существенно нарастающих при III-IV степени сколиотической болезни.

Максимальная скорость трикуспидального потока (Ve), соответствующая фазе быстрого наполнения правого желудочка, в группе пациентов с III-IV степенью, у которых не отмечалось трикуспидальной регургитации, значительно уменьшалась (p<0,05) в сравнении с группой здоровых подростков. Это подтверждалось снижением отношения E/A, что происходило вследствие замедления снижения давления в правом желудочке, вероятно, в результате нарушения его расслабления, т.е. диастолической дисфункции, при этом повышалась скорость позднего наполнения правого желудочка в систолу правого предсердия. Вместе с тем, при наличии значимой трикуспидальной регургитации наблюдалась обратная картина – Ve несколько возрастала, а Va снижалась. Можно предположить, что такое изменение происходило из-за повышения венозного давления и давления в правом предсердии.

Укорочение времени ускорения кровотока AccT и снижение отношения AccT/RVET отражало увеличение легочного сопротивления и являлось одним из признаков легочной гипертензии.

Максимальное систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое давление в легочной артерии имело четкую тенденцию к повышению в группах больных с III-IV степенью сколиоза, что свидетельствует о развитии гипертензии в малом круге кровообращения у пациентов с выраженной сколиотической деформацией.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о наличии у больных с III-IV степенью сколиоза легочной гипертензии и формирования у них «кифосколиотического» сердца уже в молодом возрасте. Больные со II степенью сколиотической болезни составляют группу риска по развитию гипертензии в малом круге кровообращения.

### Литература

1. Казьмин А.И., Кон И.И., Беленький В.Е. Сколиоз. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
2. Чаклин В.Д., Абальмасова Е.А. Сколиозы и кифозы. — М., 1972.
3. Летина В.И., Окунева Г.М., Антонов О.С. Некоторые показатели состояния сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми формами сколиотической болезни // Патология позвоночника. — Новосибирск, 1972. — С. 3-9.
4. Летина В.И., Черных Н.И. Состояние функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы у больных с тяжелыми формами сколиотической болезни // Патология позвоночника. — Новосибирск, 1972. — С. 17-20.
5. Фищенко В.Я. Патогенез «cor pulmonale» при сколиозе /Мат. международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. — М., 2003. — С. 101-102.
6. Цукерман Т.Я., Колесов Ю.И., Колочков А.В. К вопросу о патогенезе так называемого кифосколиотического сердца //Труды Волгоградского мед.института, 1964. — Т. 15. — С. 404-405.
7. Черноусова Л.Н., Оранский И.Е. Кинетокардиография при сколиотической болезни //Ортопед. и травматол. — 1971. — № 6. — С. 65-67.
8. Мухамадеев А.А., Норкин И.А., Пузин С.Н. Функциональное состояние систем внешнего дыхания и кровообращения у больных сколиозом /Мат. международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. — М., 2003. — С. 72-73.
9. Steinberg J. Cor pulmonale kyphoscoliosis //Am. J. Roentgenol. — 1966. — N 3. — P. 658-663.
10. Swank S.M., Winter R.B., Moe J.H. Scoliosis and cor pulmonary //Spine. — 1982. — V. 7, N 4. — P. 343-354.
11. Копылов В.С., Квашин А.И., Потапов В.Э. Влияние оперативной коррекции позвоночника на положение аорты и крупные висцеральные сосуды у больных сколиозом // Мат. международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. — М., 2003. — С. 44-45.
12. Автандилов А.Г., Неманова Д.И., Кулешов А.А. Состояние кардиореспираторной системы у подростков с различной степенью сколиоза / Мат. международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. — М., 2003. — С.8-10.
13. Берестень Н.Ф., Сахно Ю.Ф., Бабков Ю.И. Введение в эхокардиографию.- М., 1997.
14. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. — СПб., 1999. — 422 с.
15. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.

### Abstract

*Right heart chamber hemodynamics was assessed in adolescents with various stages of scoliosis. In participants with severe scoliosis, pulmonary hypertension was detected, with increased right ventricular volume and wall thickness, as well as myocardial dysfunction.*

**Keywords:** Right ventriculum, pulmonary hypertension, scoliosis, adolescents.

*Поступила 08/09-2004*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА

Минаков Э. В., Ковалев С. А., Белов В. Н., Белова Е. А.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко; Воронежская областная клиническая больницы № 1; Воронежский межтерриториальный кардиохирургический центр

### Резюме

*У 54 больных с резистентной к медикаментозной терапии фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с помощью Ноттингемского профиля здоровья и анкеты «Жизнь больных с аритмиями» изучены причины снижения качества жизни, а также влияние на уровень последнего показателей гемодинамики, клинических характеристик аритмии, возраста пациента и характера основного заболевания. Установлено, что наиболее выраженное влияние на КЖ больных с фибрилляцией предсердий оказывают симптомы аритмии, ограничения в повседневной жизни, которые они вызывают, ухудшение психоэмоционального состояния и сна пациентов. Качество жизни больных с фибрилляцией предсердий зависит не столько от клинических проявлений, показателей гемодинамики, характера основного заболевания и возраста больного, сколько от того, как пациент воспринимает симптомы аритмии, то есть от субъективной реакции пациента на болезнь.*

**Ключевые слова:** качество жизни, фибрилляция предсердий, Ноттингемский профиль здоровья.

Оценка качества жизни (КЖ) больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в последние годы становится предметом все большего количества исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом. Это, во многом, связано с тем, что КЖ является самостоятельным и относительно независимым показателем степени тяжести состояния пациента, далеко не всегда коррелирующим с данными объективных методов исследования и клиническими проявлениями заболевания [1,2]. Кроме того, постоянно растет количество больных с хроническими заболеваниями, в том числе и сердечно-сосудистыми, излечение которых невозможно, и терапия должна быть направлена на ограничение прогрессирования заболевания и улучшение КЖ пациента [3].

Считается, что КЖ в медицине – это уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияют болезни, несчастные случаи или их лечение [11]. В ряде работ показано, что оценка тяжести заболевания и эффекта лечения лишь на основе клинической картины и данных объективных методов обследования недостаточна, в связи с чем, в качестве дополнительного интегрального показателя тяжести заболевания целесообразно проводить оценку КЖ больного [9]. Интерес к КЖ пациентов, особенно в России, во многом связан еще и с тем, что больной из объекта медицинского вмешательства все больше превращается в полноправный субъект процесса лечения (клиента, заказчика, потребителя медицинских услуг).

В клинических исследованиях чаще всего выделя-

ют три наиболее важных медицинских компонента КЖ: функциональные возможности, субъективное восприятие пациентом состояния своего здоровья и основные симптомы заболевания. Функциональная способность включает в себя возможность осуществлять повседневную деятельность, экономическую обеспеченность, социальную, интеллектуальную и эмоциональную функции. Важным компонентом медицинского понятия КЖ являются симптомы болезни, которые могут исчезать или уменьшаться в результате лечения, а также быть следствием основного или сопутствующего заболевания. Считается, что особое значение имеет восприятие пациентом состояния своего здоровья, уровня благополучия и удовлетворение жизнью.

В настоящее время методики, используемые при оценке КЖ можно условно разделить на две группы: 1) общие методики (generic), отражающие уровень общего благополучия пациента, которые могут применяться для оценки КЖ в популяционных исследованиях; каждая из таких методик предназначена для оценки степени нарушения сразу в нескольких сферах: физической, психической, социальной и т.д.; 2) специальные или болезнь-специфические методики (disease-specific), предназначенные для изучения КЖ у больных с определенной патологией, например: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность, различные виды аритмий.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее частых нарушений сердечного ритма, с

которыми приходится сталкиваться практическому врачу. Среди больных, госпитализированных по поводу различных видов аритмий, ФП отмечается почти у 40% пациентов. При возникновении ФП у большинства пациентов происходит снижение КЖ [4,7]. В то же время, у 30% пациентов ФП носит бессимптомный или малосимптомный характер, незначительно изменяя КЖ [5].

Анализ литературы показывает, что, несмотря на широкую распространенность и большое социально-экономическое значение ФП, изучению КЖ при данном виде аритмии посвящено незначительное количество исследований. Для изучения КЖ у больных с ФП в основном использовались зарубежные методики, многие из которых еще не прошли в России культурной и языковой адаптации. В ряде работ оценка КЖ проводилась с помощью собственных анкет и опросников авторов, валидность, воспроизводимость и чувствительность которых не были установлены, что может приводить к искаженным или ошибочным результатам.

Целью настоящего исследования явилось изучение причин снижения КЖ больных с резистентной к медикаментозной терапии ФП неклапанного генеза, а также определение влияния показателей гемодинамики, клинических характеристик аритмии, возраста пациента и характера основного заболевания на КЖ.

#### Материалы и методы

В исследование было включено 54 больных с резистентной к медикаментозной терапии ФП, которым в Воронежском межтерриториальном кардиохирургическом центре с 1996 по 2001 год была произведена успешная радиочастотная абляция или модификация АВ узла. Из 54 пациентов мужчин было 20 (37%), женщин – 34 (63%). Возраст больных колебался от 45 до 80 лет, в среднем –  $62,4 \pm 8,8$  лет. Время наблюдения составило от 12 до 72 месяцев, в среднем  $36,6 \pm 18$  месяца. Большинство больных – 51 (94%) – страдали пароксизмальной и персистирующей формой ФП и 3 – постоянной (6%). Количество принимаемых антиаритмических препаратов составило от 1 до 6, в среднем –  $3 \pm 1,5$  на одного больного. У 15 больных (28%) в связи с наличием декомпенсированной бради-тахи формы синдрома слабости синусового узла (и приступов Морганьи-Эдемса-Стокса) в анамнезе антиаритмическая терапия не проводилась. Продолжительность существования ФП в среднем составила  $95,5 \pm 60,3$  месяца. ЧСС при пароксизмах ФП колебалась от 115 до 240 в 1 минуту (в среднем –  $157 \pm 36$  в 1 минуту). Средняя продолжительность приступов ФП была  $13,8 \pm 4,4$  часа, функциональный класс (ФК) по NYHA составил  $2,6 \pm 0,5$ . Наиболее частой причиной ФП в основной группе явилась ИБС. Она была диагностирована в качестве основного заболевания у 40

больных (74%), у 6 (11%) пациентов причиной аритмии была гипертоническая болезнь, у 1 (1,9%) – WPW-синдром, у 1 (1,9%) больного причиной ФП был хронический обструктивный бронхит, у 2 (3,7%) диагностирована дилатационная кардиомиопатия, у 4 (7,5%) ФП была расценена как идиопатическая.

Критериями включения в исследование были: 1) наличие подтвержденной электрокардиографически пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы ФП; 2) отсутствие гемодинамически значимой органической патологии клапанного аппарата сердца (врожденных и приобретенных пороков сердца); 3) отсутствие сопутствующих заболеваний, выраженность симптомов которых преобладала над клиническими проявлениями ФП; 4) добровольное согласие больного на участие в исследовании.

Всем больным, наряду со сбором анамнеза, осмотром и общеклиническим обследованием, осуществлялась регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях и ЭхоКГ. 16 (27%) пациентам для определения ТФН проводилась велоэргометрическая проба (ВЭМП).

Из общих методик для оценки КЖ больных с ФП, включенных в исследование, был использован Ноттингемский профиль здоровья (НПЗ). По данным литературы, НПЗ на сегодняшний день является одной из самых широко распространенных методик для оценки КЖ больных с различной сердечно-сосудистой патологией [11, 12]. Имеется русская версия НПЗ, которая была тщательно валидизирована и имеет высокую чувствительность и надежность [1]. Для оценки КЖ была использована первая часть методики. Она состоит из 38 вопросов и включает в себя шесть разделов, отражающих основные компоненты КЖ: физическую активность, энергичность, болевые ощущения, эмоциональные реакции, сон и социальную изоляцию. Количественный показатель пунктов каждого раздела представляет собой взвешенную величину. Сумма показателей пунктов в каждом разделе равна 100,00, что соответствует наихудшему КЖ по данному разделу.

Из болезней-специфических опросников для изучения влияния аритмического синдрома на повседневную жизнь больных была использована анкета «Жизнь больных с аритмиями» («ЖБА») [2]. Она позволяет оценить функциональный статус больного, выраженность клинических симптомов аритмии и степень возникающих в связи с этим ограничений. Показана ее высокая чувствительность и валидность у больных с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями (в том числе, и ФП), также корреляция с показателями Медико-социальной анкеты, Индексом качества жизни и значениями 1-й, 2-й и 3-й шкал Сокращенного Многофакторного Опросника Личности [3, 4]. Анкетирование пациентов осуществ-

твлялось за 2-6 недель до оперативного лечения.

Определение достоверности различий проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Для определения степени корреляции между выборками использовался коэффициент корреляции рангов Спирмена. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программы «Biostat».

### Результаты и обсуждение

При анализе причин снижения КЖ у пациентов с ФП, включенных в исследование, по данным НПЗ было установлено, что наиболее выраженные ограничения больные испытывали по таким разделам, как «энергичность», «сон» и «эмоциональные реакции» (рис. 1). В то же время, по разделам методики, отражающим функциональные возможности («боль» и «физическая активность»), снижение уровня КЖ было менее выраженным. Минимальное влияние на КЖ, по данным НПЗ, вызывала «социальная изоляция» пациентов.

По-видимому, ФП вызывает в исследуемой группе больных в основном нарушения эмоционального статуса и сна. В то же время, физические аспекты КЖ пациентов с ФП страдают в меньшей степени. Низкие показатели КЖ по разделу НПЗ «энергичность», скорее всего, связаны с тем, что 63% пациентов, включенных в исследование, были старше 60 лет.

При изучении причин снижения КЖ по данным болезнь-специфической анкеты «ЖБА», установлено, что наиболее выраженное влияние на его уровень оказывали: 1) сердцебиение и перебои в работе сердца ( $2,4 \pm 1,1$  балла), 2) болевые ощущения за грудиной и в области сердца ( $1,8 \pm 1,1$  балла), 3) общая слабость и быстрая утомляемость ( $2,1 \pm 0,7$  балла), 4) приступы одышки ( $1,9 \pm 1,1$  балла), головокружения или внезапной потери сознания ( $1,7 \pm 1,3$  балла) – клинические симптомы аритмии. На уровень КЖ негативное влияние оказывают ограничения в повседневной жизни, которые вызывают проявления аритмии: 1) затруднения в реализации своего привычного отдыха,

работы по дому, в занятиях спортом, хобби ( $1,9 \pm 0,8$  балла), 2) затруднения в поездках из дома ( $2,2 \pm 1,5$  балла), 3) необходимость ограничивать свои физические усилия, умственную работу ( $2,2 \pm 1,2$  балла).

Больные с ФП отмечали значительное снижение КЖ по вопросам, отражающим их психоэмоциональное состояние из-за невольной фиксации внимания на работе сердца и ожидания приступов сердцебиения ( $2,2 \pm 1,1$  балла), перебоев в работе сердца ( $1,9 \pm 1,3$  балла), из-за страха остановки сердца ( $1,8 \pm 1,3$  балла), снижения настроения, чувства подавленности ( $1,9 \pm 1$  балл), появления беспокойства, тревоги за свое здоровье, жизнь, судьбу ( $2,2 \pm 0,9$  балла), необходимости избегать ситуаций, ведущих к эмоциональному напряжению ( $2,2 \pm 0,9$  балла), и ухудшения ночного сна ( $2,1 \pm 1,1$  балла).

Выраженное влияние на КЖ больных с ФП оказывают дополнительные материальные расходы, связанные с лечением, приобретением лекарств, платой за другие медицинские услуги ( $1,9 \pm 0,9$  балла), а также необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства, периодически лежать в больнице ( $2 \pm 1,1$  балла).

Вместе с тем, по разделу анкеты «затруднения в профессиональной сфере» (необходимость ограничения нагрузок  $-0,9 \pm 0,9$  балла, понижение в заработной плате  $0,8 \pm 0,6$  балла, понижение в должности  $-0,5 \pm 0,3$  балла) выраженных ограничений выявлено не было, что можно объяснить значительной долей инвалидов (54%) и неработающих (44%) среди обследованных больных. Незначительное влияние на КЖ больных с ФП оказывали: 1) затруднения в сексуальной сфере ( $0,7 \pm 1,1$  балла), 2) необходимость ограничивать себя в еде  $1 \pm 0,7$  балла), 3) необходимость отказа от курения, употребления алкоголя, кофе, крепкого чая ( $1,1 \pm 0,9$  балла). Не было выявлено значительных ограничений и в социальной сфере (изменения в отношениях с близкими, друзьями  $-1,3 \pm 1,1$  балла).

Таким образом, наиболее выраженное влияние на КЖ больных с ФП оказывают симптомы аритмии и те ограничения в повседневной жизни, которые они вызывают, ухудшение психоэмоционального состояния и сна пациентов.

Для определения степени влияния на КЖ больных с ФП таких клинических характеристик аритмии, как продолжительность существования ФП, частота и продолжительность приступов ФП, ЧСС во время пароксизма ФП, был проведен корреляционный анализ между этими показателями и данными НПЗ и анкеты «ЖБА». При этом между клиническими проявлениями аритмии и показателями анкеты «ЖБА» и НПЗ достоверной связи получено не было. Выявлена лишь положительная связь между продолжительностью аритмии и разделом НПЗ «социальная изоляция» ( $p=0,027$ ,  $r=0,318$ ). Также не отмечено различий в

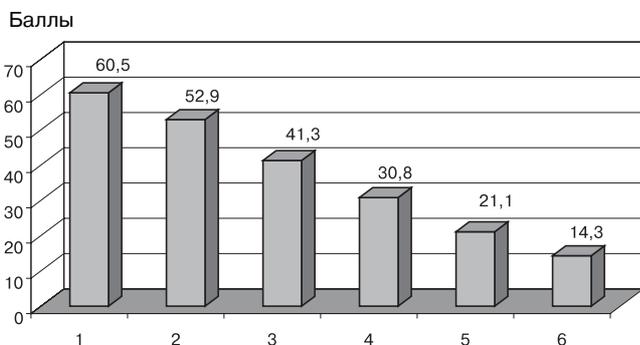


Рис. 1. Причины снижения КЖ больных с ФП (НПЗ).

1 – энергичность. 2 – сон. 3 – эмоциональные реакции. 4 – боль. 5 – физическая активность. 6 – социальная изоляция.

уровне КЖ между больными, имевшими в анамнезе такие наиболее грозные проявления СССУ, как приступы МЭС, и пациентами, у которых не было синкопальных состояний.

Для выявления связи между функциональными аспектами КЖ больных с ФП и показателями внутрисердечной гемодинамики было проведено сопоставление разделов НПЗ «энергичность» и «физическая активность» с показателями ударного и минутного объема крови, фракцией выброса левого желудочка. При этом достоверной корреляции между исследуемыми параметрами получено не было.

Для определения влияния возраста на КЖ пациентов был проведен корреляционный анализ между возрастом больных, показателями НПЗ и анкеты «ЖБА». Выявлена положительная корреляционная связь между лишь между возрастом и разделом НПЗ «энергичность» ( $r=0,348$ ,  $p=0,01$ ). По-видимому, это связано с общим снижением функциональных возможностей организма у пожилых пациентов, несмотря на одинаковую клиническую тяжесть аритмии по сравнению с более молодыми больными. Достоверной связи между возрастом и показателями анкеты «ЖБА», а также остальными разделами НПЗ, получено не было.

### Литература

1. Гиляревский С. Р. Оценка качества жизни больных с митральными пороками сердца после протезирования митрального клапана: Дис. канд. мед. наук. - М., 1992. - 122 с.
2. Коц Я. И., Либис Р. А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. - 1993. - N 5. - С.66-72.
3. Либис Р. А., Прокофьев А. Б., Коц Я. И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями // Кардиология. №3, 1998. - с. 49-53.
4. Прокофьев А. Б. Качество жизни больных с нарушением сердечного ритма и его изменение в процессе лечения: Дис. канд. мед. наук./Оренбург, 1998. - 172 с
5. Татарский Б. А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий // Сердечная недостаточность. - 2001. - Т 2, N 5. - С. 217-220.
6. Vulpitt C., Fletcher A. Quality of life and the heart: evaluation of therapeutic alternatives // Brit. J. Clin. Pract. - 1997. - Vol. 73 (Symp. Suppl.) - P.18-22.
7. R.S.Bubjen, Knotts-Dolson-SM, Plumb V. J. et al. Effect of

Для оценки влияния характера основного заболевания на КЖ проводилось сравнение его уровня у пациентов с ФП, причиной аритмии у которых была ИБС, и у больных с ФП неишемической этиологии. При этом достоверных различий ни по одной из используемых в исследовании методик выявлено не было. Данный результат объясняется тем, что аритмический синдром был ведущим в клинике заболевания, и именно он определял степень снижения КЖ у данных пациентов.

### Выводы

1. Наиболее выраженное влияние на КЖ больных с ФП оказывают симптомы аритмии и те ограничения в повседневной жизни, которые они вызывают, ухудшение психоэмоционального состояния и сна пациентов.

2. КЖ больных с ФП зависит не столько от клинических проявлений аритмии, показателей гемодинамики, возраста больного и характера основного заболевания, сколько от того, как пациент воспринимает симптомы аритмии, то есть от субъективной реакции данного пациента на болезнь.

- radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias (see comments) // Circul. 1996. Oct. 94(7) P.1585-1591.
8. Goodyer LI, Miskelly P, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients clinical condition in heart failure? // Br. J. Clin. Pract. 1995; 49(4):173-176.
9. Health-related quality of life in long-term survivors of pediatric liver transplantation /D.E.Midgley, T.A.Bradlee, C.Donohoe et al. // Liver. Transpl. - 2000. - Vol.6, N3. - P.333-339.
10. M.Viser, P.Koudstaal, R.Erdman et al. Measuring quality of life in patients with myocardial infarction or stroke: a feasibility study of four questionnaires in the Netherlands // J. Epidemiol. Com. Health. - 1995. - Vol.49. - P.513-517.
11. Patrisk D. L., Erickson P. Assessing health-related quality of life for clinical decision making // Psychoter. psychosom. - 1990. - Vol.54. - P.99-109.
12. H.Sjoland, I.Wiklund, K.Caidahl. et al. Relationship between quality of life and exercise test findings after coronary artery bypass surgery // Int. J. Cardiol. - 1995. - Vol.51. - P.221-232.

### Abstract

*In 54 patients with drug-resistant non-valve atrial fibrillation, causes of decreased quality of life (QoL) were studied, using the Nottingham Health Profile and Arrhythmic Patients' Life Questionnaire. The influence of hemodynamic parameters, clinical features of arrhythmia, age, and principal pathology on QoL was also investigated. In patients with atrial fibrillation, QoL was mostly affected by arrhythmic symptoms and associated restrictions in daily activity, worsened psycho-emotional status, sleeping disturbances. In this group, QoL was determined mostly not by clinical symptoms, hemodynamic parameters, principal pathology or age, but by subjective reaction to arrhythmia.*

**Keywords:** Quality of life, atrial fibrillation, Nottingham Health Profile.

Поступила 28/07-2004

## СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ЗАЩИТНЫХ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОПРОТЕКТОРАМИ

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

Российский государственный медицинский университет, Москва

### Резюме

Исследовано 58 пациентов стабильной стенокардией в возрасте от 43 до 72 лет, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Пациентам первой группы ( $n=19$  человек) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен препарат милдронат в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Пациентам второй группы ( $n=19$  человек) к лекарственной терапии был добавлен препарат триметазидин (предуктал-МВ) в дозе 70 мг в сутки. Третья группа являлась контрольной ( $n=20$  человек), в которой пациенты не получали лекарственные препараты метаболического действия. Исследовали динамику состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем в первые сутки после операции, для чего производился забор крови до проведения коронарного шунтирования, через 6 и 24 часа после операции. Выявлено, что применение кардиопротекторов милдроната и триметазидина в предоперационном периоде способствует снижению содержания продуктов свободно-радикального окисления в крови пациентов, что связано с активацией защитных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП).

**Ключевые слова:** антиоксидантные системы, перекисное окисление липидов, состояние после коронарного шунтирования, кардиопротекторы.

Одной из нерешенных задач в современной кардиохирургии является дисфункция миокарда, возникающая после операций коронарного шунтирования. С одной стороны, развитие ишемии с последующей дисфункцией миокарда во время операции связано с повреждающим действием искусственного кровообращения и препаратов-анестетиков, применяемых во время операции, с другой — с реперфузионным повреждением кардиомиоцитов, возникающим при реваскуляризации миокарда. Доказана роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ишемии миокарда и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, что сопровождается «всплеском» свободно-радикальных процессов и утяжелением этих состояний [2, 6]. Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии и реперфузии является ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего — глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани [12]. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение структур кардиомиоцитов, их гибель и, как следствие — снижение функциональных свойств миокарда [10]. В условиях достаточного кислородного обеспечения основным источником энергии миокарда являются жирные кислоты. При развитии ишемии и в реперфузионном периоде происходит нарушение процесса  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях, в результате чего накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, оказываю-

щие токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов и являющиеся предпочтительными продуктами для ПОЛ [2]. Основными препаратами, ингибирующими  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, являются кардиопротекторы — милдронат и триметазидин — с различными механизмами действия: триметазидин ингибирует ферменты, осуществляющие  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, милдронат ингибирует биосинтез переносчика жирных кислот карнитина через митохондриальные мембраны. Препараты милдронат и триметазидин в настоящее время активно применяются для лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Целью настоящей работы явилось исследование состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем в крови пациентов со стабильной стенокардией, которым проводилось коронарное шунтирование, на фоне лечения милдронатом и триметазидином.

### Материалы и методы

Исследовано 58 больных (52 мужчин, 6 женщин) стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, которым проводилось коронарное шунтирование с использованием аппарата искусственного кровообращения. Возраст пациентов составлял 43-72 лет. Диагноз стенокардии напряжения II-III ФК был установлен на основании клинических данных и результатов пробы с дозированной физической нагрузкой. У всех пациентов по данным ангиографи-

ческого исследования отмечалось поражение трех и более коронарных артерий. Критериями исключения из исследования являлись: поражение клапанного аппарата сердца, наличие инфаркта миокарда в течение последнего месяца, фракция выброса <30% по данным вентрикулографии, наличие нарушений ритма и проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада II-III степени, постоянная форма мерцательной аритмии, устойчивая желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций), аллергические реакции в анамнезе на препараты милдронат и триметазидин, лечение препаратами метаболического действия на момент включения в исследование, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Все больные были рандомизированы на 3 группы. Пациентам первой группы (n=19) к стандартной терапии, применяемой в настоящее время для лечения стенокардии напряжения, за 3 недели до операции был добавлен препарат Милдронат (Grindex, Латвия) в дозировке, рекомендуемой для лечения стабильной стенокардии: 750 мг в сутки первые три дня с последующим приемом 750 мг в сутки два раза в неделю. Пациентам второй группы (n=19) к стандартной терапии за 3 недели до операции назначали триметазидин (МВ-предуктал, Servier, Франция) в дозе 70 мг в сутки. Третья группа (n=20) являлась контрольной, пациенты которой получали стандартную терапию стабильной стенокардии, включающую применение нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, дезагрегантов, статинов.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести поражения коронарного русла по данным ангиографии, наличию сопутствующей патологии и времени искусственного кровообращения во время коронарного шунтирования. При выполнении операции у всех больных применялась стандартная антеградная фармако-холодовая кардиолегия в качестве интраоперационной защиты сердца.

Для оценки состояния ПОЛ и антиоксидантных систем использовали венозную кровь, взятую из кубитальной вены у пациентов до операции, через 6 и 24 часа после проведения коронарного шунтирования.

Состояние ПОЛ оценивали по содержанию в сыворотке крови вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида – по методу Uchiyama M. и Mihara M. в модификации Андреевой Л.И., Кожемякина Л.А. и Кишкуна А.А. с использованием трихлоруксусной и тиобарбитуровой кислот [1, 13].

Состояние антиоксидантных систем организма оценивали по содержанию в эритроцитах крови защитных антиоксидантных ферментов СОД и ГП. Для определения активности СОД в крови использовали метод С. Beachamp и J. Fridovich [9]. Активность ГП в эритроцитах определяли по методу Paglia D.E. и

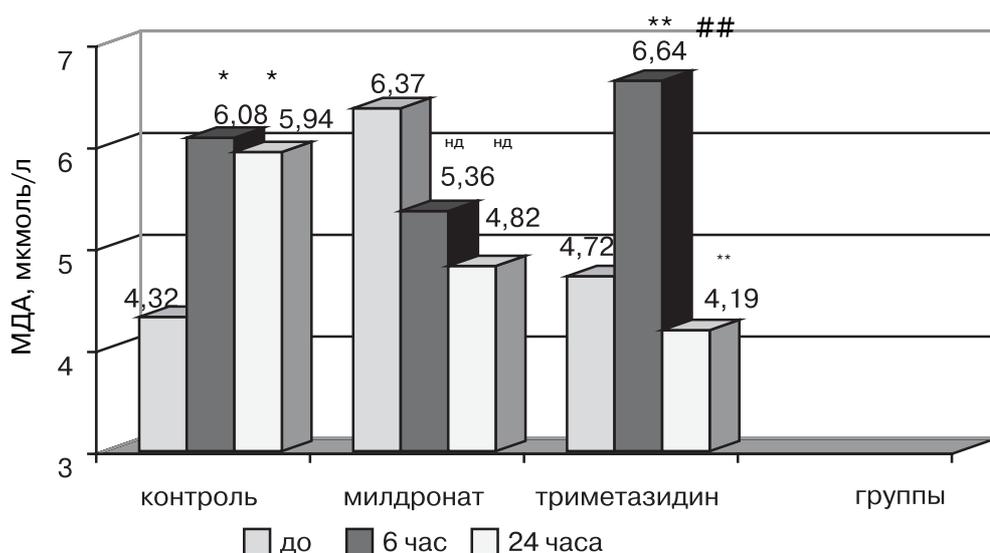
Valentine W.N. с помощью спектрофотометрической регистрации [11].

Статистическую обработку полученных данных производили на IBM PC Pentium, используя приложение Microsoft Excel для Windows. Применялись стандартные методы вариационной статистики с определением достоверности различий по критерию t Стьюдента, где значение  $p < 0,05$  считалось достоверным. Полученные данные представлены в виде  $M \pm m$ .

### Результаты

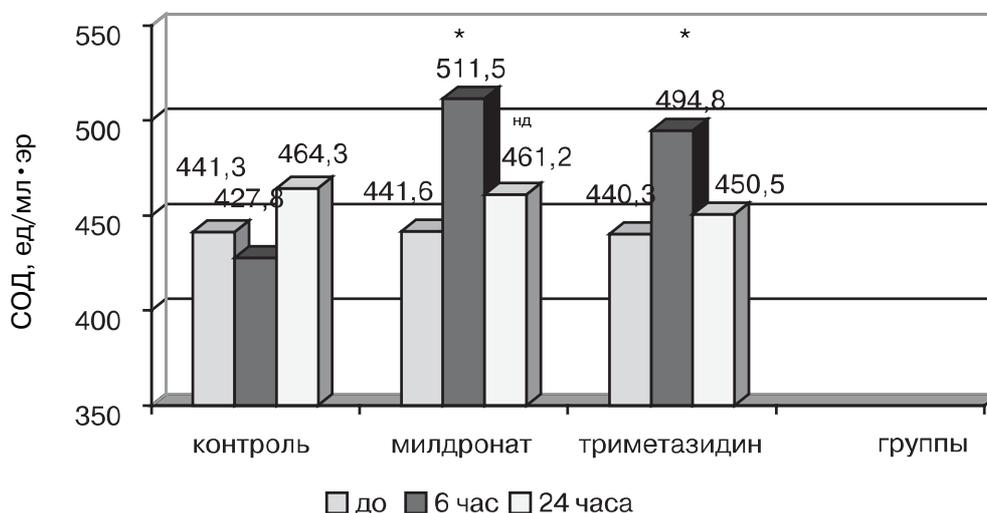
В контрольной группе после проведения коронарного шунтирования отмечалось резкое увеличение в плазме крови содержания вторичного продукта ПОЛ – малонового диальдегида – наряду с угнетением антиоксидантных ферментов СОД и ГП при их исследовании в эритроцитах крови. Показатель МДА в крови достоверно увеличился через 6 и 24 часа после операции, по сравнению с исходным значением –  $4,32 \pm 0,45$  мкмоль/л и составил  $6,08 \pm 0,75$  ( $p < 0,05$ ) и  $5,94 \pm 0,55$  ( $p < 0,05$ ) мкмоль/л, соответственно (рис. 1). Уровень СОД снизился с исходного значения  $441,3 \pm 14,3$  ед/мл • эр до  $427,8 \pm 20,9$  ед/мл • эр через 6 часов после операции с последующим увеличением до  $464,3 \pm 11,9$  ед/мл • эр к концу первых суток после коронарного шунтирования, однако изменения показателей СОД оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ) (рис.2). Также отмечено недостоверное снижение уровня ГП с исходного значения  $4,8 \pm 0,41$  мкмоль/мл • мин до  $4,24 \pm 0,36$  мкмоль/мл • мин через 6 часов и до  $4,34 \pm 0,36$  мкмоль/мл • мин через 24 часа после проведения операции ( $p > 0,05$ ) (рис.3).

В группе пациентов, которым на фоне базовой терапии стабильной стенокардии в предоперационном периоде был добавлен цитопротектор триметазидин, были получены следующие результаты. Значение МДА через 6 часов после операции достоверно увеличилось с  $4,72 \pm 0,44$  мкмоль/л до  $6,64 \pm 0,5$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). К концу первых суток после проведения коронарного шунтирования содержание МДА в плазме крови достоверно уменьшилось до  $4,19 \pm 0,20$  мкмоль/л по сравнению с показателем МДА через 6 часов после операции ( $p < 0,01$ ) (рис.1). Значение МДА через 24 часа в группе пациентов, принимающих триметазидин, было достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Отмечено значительное увеличение уровня СОД через 6 часов после операции до  $494,8 \pm 18,3$  ед/мл • эр по сравнению с исходным значением –  $440,3 \pm 18,7$  ед/мл • эр ( $p < 0,05$ ). Показатель СОД через 6 час оказался достоверно выше аналогичного показателя у пациентов контрольной группы ( $p < 0,05$ ). К 24 часам уровень СОД составил  $450,5 \pm 22,4$  ед/мл • эр ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Значение ГП к 6 часам достоверно увеличилось с  $4,19 \pm 0,23$  до  $4,89$  мкмоль/мл • мин ( $p < 0,05$ ), с последующим понижени-



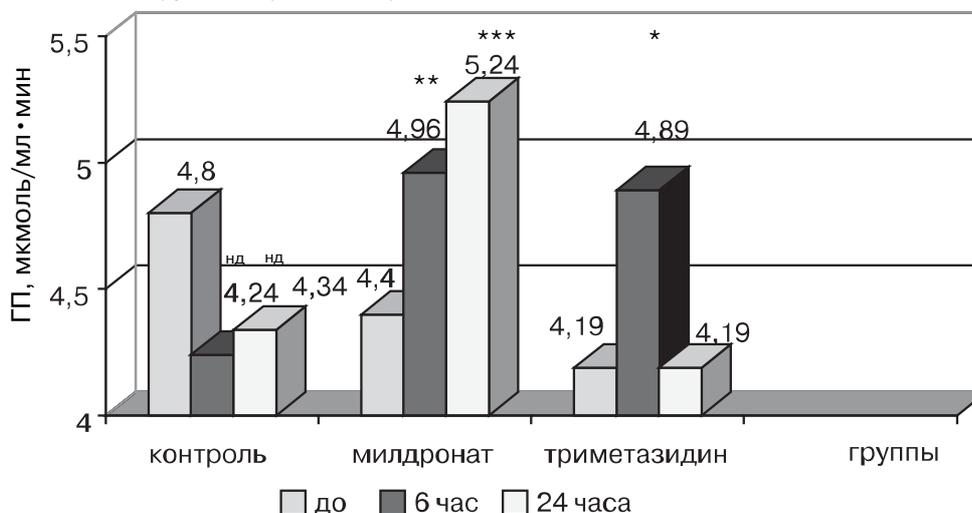
**Рис. 1.** Динамика уровня малонового диальдегида

**Обозначения:** отличия в подгруппах – \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  по сравнению с исходным значением; ## $p < 0,01$  по сравнению с предыдущим значением.



**Рис. 2.** Динамика уровня супероксиддисмутазы.

**Обозначения:** отличия в подгруппах - \* $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением.



**Рис. 3.** Динамика уровня глутатионпероксидазы.

**Обозначения:** отличия в подгруппах - \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями.

ем до уровня, близкого к исходному и составляющему  $4,19 \pm 0,24$  мкмоль/мл • мин (рис.3).

В группе пациентов, получающих в предоперационном периоде милдронат на фоне базовой терапии, наблюдается выраженная тенденция к снижению уровня МДА с  $6,37 \pm 0,52$  до  $5,36 \pm 0,66$  мкмоль/л к 6 часам после операции с последующим его понижением до  $4,82 \pm 0,72$  мкмоль/л к концу первых суток после операции. Однако достоверной разницы показателей нами получено не было ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). В то же время, у пациентов данной группы достоверно увеличилось значение СОД к 6 часам после операции с  $441,6 \pm 20,5$  до  $511,5 \pm 27,5$  ед/мл • эр ( $p < 0,05$ ), а к концу первых суток показатель СОД снизился до  $461,2 \pm 32,3$  ед/мл • эр ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Показатель ГП у пациентов, получающих в предоперационном периоде милдронат, достоверно увеличился с исходного значения  $4,40 \pm 0,14$  до  $4,96 \pm 0,14$  мкмоль/мл • мин к 6 часам после операции ( $p < 0,01$ ); к концу первых суток после коронарного шунтирования уровень ГП увеличился с высокой степенью достоверности по сравнению с исходным значением и составил  $5,24 \pm 0,16$  мкмоль/мл • мин ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Значение СОД через 6 часов и ГП через 24 часа после операции в группе милдроната являлись достоверно выше соответствующих показателей в группе контроля ( $p < 0,05$ ) при отсутствии достоверных различий исходных показателей по группам.

### Обсуждение

Учитывая повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов на мембраны клеток и молекулы белков и нуклеиновых кислот, в организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление этих высокотоксичных продуктов. К основным антиоксидантным ферментам относятся супероксиддисмутаза, фермент первой линии защиты, и глутатионпероксидаза, являющаяся ферментом третьей линии защиты от накопления продуктов липопероксидации [6]. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца увеличивается содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ и снижается состояние антиоксидантной защиты [3]. Ранее исследователями была установлена определенная закономерность между активностью антиоксидантных ферментов и уровнем МДА в тромбоцитах [8]. У здоровых лиц выявлена положительная корреляционная связь между активностью СОД и МДА, что следует рассматривать как проявление адаптационного механизма, направленного на стабилизацию процессов ПОЛ. При развитии ишемии миокарда на фоне активации процессов ПОЛ происходит инверсия корреляционной связи между накоплением вторичных продуктов ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов [5].

В нашем исследовании в контрольной группе че-

рез 6 часов после операции отмечается угнетение активности антиоксидантных ферментов, о чем свидетельствует снижение показателей СОД и ГП ( $p > 0,05$ ), и достоверное увеличение содержания МДА ( $p < 0,05$ ). После снижения СОД к 6 часам после операции отмечено некоторое повышение значения СОД к концу первых суток после операции ( $p > 0,05$ ) как проявление процессов, направленных на уменьшение ПОЛ, однако не произошло достоверного снижения МДА, показатель которого через 24 часа после операции являлся выше предполагаемых значений у здоровых лиц и был достоверно увеличен по сравнению со значением МДА до коронарного шунтирования ( $p < 0,05$ ). К концу первых суток после операции также не происходит увеличения активности ГП.

В проводимых ранее работах было выявлено, что триметазидин, не взаимодействуя непосредственно со свободными радикалами, способен ослаблять негативное действие интенсификации свободнорадикального окисления за счет опосредованного повышения активности естественных защитных систем организма – антиоксидантных ферментов [7]. Непрямой антиоксидантный эффект триметазида связывали с особенностями структурной формулы триметазида, молекула которого не содержит свободных гидроксильных групп в фенольном кольце, в связи с чем не происходит образование феноксильных радикалов, которые ингибируют дальнейшую цепочку свободнорадикального окисления.

Нами было выявлено, что при добавлении триметазида к базовой терапии стенокардии напряжения за 3 недели до проведения коронарного шунтирования, увеличение содержания МДА к 6 часам после операции сопровождалось одновременным достоверным повышением СОД, по сравнению с исходным значением и с соответствующим показателем в контрольной группе, а также ГП, что впоследствии привело к достоверному снижению уровня вторичного продукта ПОЛ – МДА – к концу первых суток после операции, показатель которого был достоверно ниже соответствующего значения в контрольной группе. Показатели СОД и ГП к 24 часам также возвращались к исходному уровню. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении процессов липопероксидации к концу первых суток после операции на фоне значительной активации защитных антиоксидантных ферментов к 6 часам после проведения коронарного шунтирования на фоне применения триметазида в предоперационном периоде. Выявленная динамика антиоксидантных ферментов сходна с закономерностями, наблюдающимися у здоровых лиц, и является защитным адаптивным механизмом, направленным на стабилизацию процессов ПОЛ.

Согласно проведенным ранее исследованиям, глутатионпероксидаза является одним из наиболее

эффективных антиоксидантов, участвующих в процессах снижения активности процессов липопероксидации [7]. «Классическая» глутатионпероксидаза является резистентной к ингибирующему действию свободных жирных кислот. Поэтому ГП включается в процесс регуляции процессов липопероксидации именно в условиях ишемии, когда активность других ферментов третьей линии защиты подавляется вследствие накопления свободных жирных кислот [6]. У больных стенокардией повышено содержание липопероксидов в крови, тогда как активность утилизирующего липопероксида фермента — ГП — у них, напротив, снижена по сравнению со здоровыми людьми. Причем у больных нестабильной стенокардией увеличение содержания липопероксидов и снижение активности ГП были выражены в большей степени, чем у больных со стабильной стенокардией [4, 6].

В нашем исследовании в группе пациентов, получающих в предоперационном периоде коронарного шунтирования милдронат на фоне базовой терапии, в первые сутки послеоперационного периода наблюдалась динамика уровня ГП, отличающаяся от таковой в контрольной группе и у пациентов, получающих в предоперационном периоде триметазидин. Так, в группе милдроната показатель ГП увеличился с высокой степенью достоверности, по сравнению с исходным значением, к 6 часам ( $p < 0,01$ ) и 24 часам ( $p < 0,001$ ) после операции, значение которого к концу первых суток было достоверно выше соответствующего показателя в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Изменение показателя СОД в группе милдроната сходно с динамикой СОД в группе пациентов, получающих триметазидин, и противоположно изменению в группе контроля: значение СОД в данной группе достоверно увеличилось к 6 часам ( $p < 0,05$ ) с последующим снижением до уровня, близкому к исходному. Выражен-

ная активация антиоксидантных ферментов — СОД к 6 часам после коронарного шунтирования и, в большей степени, ГП на протяжении первых суток послеоперационного периода, способствовала снижению уровня МДА в крови пациентов, получающих в предоперационном периоде милдронат, к 6 и 24 часам после операции, по сравнению с исходными значениями.

Таким образом, в первые сутки после проведения коронарного шунтирования у пациентов отмечается активация свободно-радикальных процессов и угнетение защитных антиоксидантных систем в крови. В нашем исследовании показано антиоксидантное действие милдроната и триметазидина в условиях ишемии и реперфузии во время проведения коронарного шунтирования при применении препаратов в предоперационном периоде. Механизм антиоксидантного действия связан с активацией защитных антиоксидантных ферментов СОД и ГП, наиболее выраженной у пациентов, получающих милдронат.

### Выводы

1. Применение кардиопротекторов милдроната и триметазидина в предоперационном периоде коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения способствует снижению содержания продуктов свободно-радикального окисления в крови пациентов в первые сутки после операции.
2. Снижение продуктов ПОЛ в послеоперационном периоде у пациентов, получающих милдронат и триметазидин, связано с активацией защитных антиоксидантных ферментов СОД и ГП.
3. При применении милдроната в предоперационном периоде коронарного шунтирования отмечается более выраженная активация антиоксидантных ферментов, преимущественно за счет увеличения активности ГП и угнетения процессов ПОЛ.

### Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело, 1998, №11, с.41-43
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов// М.: Медицина, 1989, с.127-241
3. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология. — 1981. - №6. — С.118-122
4. Закирова А.Н. Клинико-диагностическое значение показателей перекисного окисления липидов при ишемической болезни сердца: Автореф.дис.канд.мед.наук. М., 1981; 20
5. Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз // Бюлл.экспериментальной биологии. — 1979. - №5. — С.414-418
6. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. 2000; 7; 48-61
7. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Жарова Е.А. и др. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина// Кардиология. — 2001. — т.41. - №3. — С.21-28
8. Шатилина Л.В., Быкова Н.О., Борисенко Л.В. и др. Состояние мембран и особенности перекисного окисления липидов тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией // Кардиология. — 1989. — т.29. - №2. — С.45-49
9. Beachamp C., Fridovich J. Superoxide Dismutase: Improved assays and assay applicable to acylamide//Annal Biochem. 1971; 44:276-287
10. Hess M.L., Manson N.H., Okabe E. Involvement of free radical in the pathophysiology of ischemic heart disease // Can. J. Physiol. — 1982. — Vol.60, № 11. — P. 1382-1389
11. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase// J. Lab. Clin. Med 70, 1:158-169, 1967
12. Torok B. Myocardial damages scavenged by antioxidant therapy in experimental heart infarct // Cardiovascular. pharmacology'87. — Budapest, 1987. — P. 357-369
13. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor on tissues by thiobarbituric acid test-analyt // Biochem 1978; 86; 1:271-278

### Abstract

*On-pump coronary bypass surgery was performed in 58 stable angina patients aged 43-72. Group I (n=19) received standard coronary heart disease (CHD) treatment, together with mildronate: before the surgery, 750 mg/d for 3 days, then 750 mg/d twice a week. Group II (n=19) received standard therapy, plus trimethazidine (Preductal MB), 70 mg/d. Group III (n=20) did not receive any metabolic medications. Dynamics of lipid peroxidation and protective antioxidant systems status was assessed during first 24 hours after surgery. Blood samples were collected before the intervention, 6 and 24 hours later. Cardioprotectors mildronate and trimethazidin, administered before surgery, decreased blood levels of lipid peroxidation products, due to activation of protective antioxidant enzymes – superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP).*

**Keywords:** Antioxidant systems, lipid peroxidation, state after coronary bypass surgery, cardioprotectors.

*Поступила 28/12-2004*

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

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

*Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно и свободно!*

### Справочник MEDI.RU можно получить:

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

Чтобы бесплатно получить MEDI.RU CD, направьте нам запрос по электронной почте [cd@medi.ru](mailto:cd@medi.ru)  
по почте 121248, Москва, Кутузовский просп. д. 14А, MEDI.RU  
по телефону / факсу (478) 303-3400 (из Москвы – бесплатно)

Чтобы выслать Вам бесплатный MEDI.RU CD, мы должны знать:  
Фамилию ИО, специальность, место работы, должность, точный почтовый адрес для высылки CD, телефон, e-mail (если есть)  
Запрос может содержать список лиц \_\_\_\_\_  
Вам будет предоставлено соответствующее количество MEDI.RU CD.

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### НОВЫЕ СТРАТЕГИИ АНГИОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А.

Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО МЗ РФ, Москва, Россия

#### Резюме

*У 30 больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии, в течение 16 недель оценивалась гипотензивная и противоишемическая эффективность нового кардиоселективного β-блокатора третьего поколения небиволола (небилет) с NO-модулирующей активностью и его влияние на состояние эндогенных протекторных систем (NO, белков теплового шока HSP 70) в дозах 2,5-5-10 мг/сут. По результатам исследования на фоне 16 недель монотерапии небивололом отмечались достоверные гипотензивный и противоишемический эффекты препарата, увеличение секреции оксида азота эндотелием сосудов и, как следствие, увеличение синтеза белков теплового шока HSP 70.*

**Ключевые слова:** небиволол, сахарный диабет 2 типа, оксид азота, белки теплового шока HSP 70.

Артериальная гипертензия (АГ) встречается примерно у 80% больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Наличие АГ увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной группы больных в 2-3 раза по сравнению с пациентами без диабета [1].

В изучении патогенеза артериальной гипертензии основное внимание исследователей традиционно обращено на изучение повреждающих факторов, таких как ангиотензин-2, эндотелин, свободные радикалы и др. Однако в последние годы сформировалось новое перспективное направление фундаментальных исследований, основанное на изучении эндогенных цитопротекторных механизмов, в частности, системы оксида азота (NO) – стресс-белков семейства HSP70.

Оксид азота, вследствие своих ауто- и паракринных функций, является универсальным ангиопротективным веществом, который регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [2, 3, 4, 5]. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а также регулирует реакцию кардиомиоцитов на адренергические стимулы [6,7]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [8]. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способ-

ностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов [9]. Наконец, NO влияет на активность эндогенных защитных систем – простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства HSP70.

В организме NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Конститутивные изоформы синтезируют NO в сравнительно небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления стимула [2]. Наиболее важными физиологическими стимулами, активирующими конститутивные NOS, являются изменения концентрации внутриклеточного кальция, кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещения крови по отношению к эндотелиальным клеткам. В отличие от конститутивных изоформ iNOS не присутствует постоянно в клетках, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в течение длительного времени в количествах, в тысячи раз превышающих продукцию NO в норме. В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, принадлежит eNOS.

В биологических системах NO представляет собой очень нестабильное соединение. В клеточных структурах NO быстро превращается в ион нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ), но в присутствии гемового  $\text{Fe}^{2+}$  и некоторых других переходных металлов  $\text{NO}_2^-$  превращается в более стабильный ион нитрата ( $\text{NO}_3^-$ ). В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нит-

раты. Суммарная оценка нитратов и нитритов (после их восстановления до нитратов) является общепринятым методом оценки общего синтеза NO в биологических средах [2]. Поскольку NO является «короткоживущей» молекулой, многие защитные свойства NO связаны не только с прямым его действием, но и с NO-активируемыми эндогенными протекторными системами, в частности – с NO-зависимой активацией синтеза стресс-белков семейства HSP70.

HSP70 представляет собой важное звено клеточной системы репарации, действие которой направлено на защиту процессов биосинтеза и структурной целостности белков в поврежденной клетке. Защитное действие HSP70 реализуется их способностью диссоциировать аномальные белок-белковые агрегаты, облегчать ренатурацию денатурированных белков, ограничивать продукцию NO и препятствовать передаче апоптотического сигнала с экстраклеточных рецепторов и митохондрий [10].

При исследовании цитопротективной роли HSP в процессе повреждения сердечно-сосудистой системы, наиболее ранние работы принадлежат Currie R.W. в ходе которых были получены данные, свидетельствующие об увеличении синтеза HSP 70 при ишемическом или тепловом повреждении сердца [11]. В своих последующих работах Currie R.W. показал, что сердца предварительно «прогретых» крыс, в которых происходила заблаговременная индукция синтеза HSP 70, обладают повышенной устойчивостью к ишемическим и реперфузионным повреждениям [12]. Затем аналогичные данные были получены при ишемическом preconditionировании сердца, которое снижало размер области инфаркта при последующем тепловом шоке и защищало от тяжелой ишемии [13,14]. Кроме того, была выявлена корреляция между количеством накопленного HSP 70 и устойчивостью ткани к повреждению. Heads R.J. и соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что кардиомиобласты H9c2, первичная культура кардиомиоцитов и эндотелиальные клетки, трансфицированные постоянно экспрессирующимся геном HSP 70, обладали большей устойчивостью к повреждающим воздействиям, чем обычные клетки [15].

Данные исследований последних лет показали, что оценка состояния системы NO-HSP70 является весьма информативным критерием прогноза инфаркта миокарда [16] и осложнений сахарного диабета [17]. Кроме того, оказалось, что изменение активности этой эндогенной системы может отражать эффективность проводимого лечения и может быть использована для подбора адекватной лекарственной терапии [17].

Целью исследования было оценить ангиопротективные возможности нового кардиоселективного β-

блокатора третьего поколения небиволола (небилет) с NO-модулирующей активностью у больных СД 2 типа, ассоциированного с артериальной гипертензией.

### Материал и методы

В исследование были включены 30 больных (5 мужчин и 25 женщин) СД 2 типа и АГ, средний возраст – 62,97 лет. Длительность СД –  $9,27 \pm 1,54$  лет. Длительность АГ –  $16,57 \pm 1,99$  лет. 24 пациента имели сопутствующую ИБС: стенокардию напряжения I-II функционального класса.

Критериями исключения являлись: тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония (АД > 200/110 мм.рт.ст.), тяжелые заболевания печени, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 месяцев, нестабильная стенокардия, некомпенсированная сердечная недостаточность, наличие терминальных стадий микрососудистых осложнений СД.

Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела или ожирение (ИМТ –  $35,53 \pm 5,42$  кг/м<sup>2</sup>). Средний уровень систолического АД (сАД офисного) составлял  $171 \pm 2,27$  мм.рт.ст., диастолического АД (дАД офисного) –  $95,83 \pm 0,9$  мм.рт.ст.

Для выявления и оценки степени выраженности ишемии миокарда и уровня АД использовали суточное мониторирование ЭКГ (по методу Холтера) и АД (аппарат Кардиотехника-4000АД – ИНКАРТ, Санкт-Петербург). За эпизоды ишемии миокарда принимались периоды депрессии сегмента ST по ишемическому типу (снижение на 0,1 мВ и более, длительностью не менее 1 минуты). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24-26 часов [18]. Анализировали следующие показатели: средние дневные (д) и ночные (н) значения систолического и диастолического артериального давления, их вариабельность (стандартное отклонение от средней величины), суточный индекс САД и ДАД (разница между средним дневным АД и средним ночным АД, отнесенная к среднему дневному АД и выраженная в процентах), индекс времени дневной и ночной систолической и диастолической гипертензии (процент измерения АД, превышающих 140/90 мм рт.ст. в период бодрствования и 120/80 мм рт.ст. в период сна). Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20 % измерений.

В зависимости от величины суточного индекса выделяли следующие группы больных: «dipper» (СИ составляет 10-22%), «non-dipper» (СИ менее 10%), «over-dipper» (СИ более 22%), «night-peaker» (СИ имеет отрицательное значение).

Верхними границами нормы вариабельности считали САДд – 15,7 мм рт.ст., ДАДд – 13,1 мм рт.ст., САДн – 15 мм рт.ст., ДАДн – 12,7 мм рт.ст. Вариабельность считали повышенной, если она превышала хотя бы одно из указанных значений.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии под низким давлением на автоматическом анализаторе «Diasat» фирмы «Bio – Rad» (США). Для коррекции гипергликемии пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Дозы ПССП корректировались на старте и оставались неизменными в течение всего исследования при отсутствии гипогликемических реакций.

Липиды крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП) определялись прямым методом. Уровень ЛПНП и ЛПОНП определяли по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2; ЛПНП = ОХ-ЛПВП-ЛПОНП.

Интенсивность свободно-радикального окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме. Исследование проводили спектрофлуорометрическим методом на приборе «Spectrofluorometer-320». Уровень МДА рассчитывали в нмоль на мг белка (метод Лоури).

Всем больным для оценки наличия, распространенности и степени патологических изменений в магистральных сосудах и сердце проводилось дуплексное сканирование сонных артерий в 8 основных сегментах: общая сонная артерия, ее бифуркация, наружная, внутренняя сонные артерии (с обеих сторон).

NO-продуцирующую функцию эндотелия (активность eNOS) косвенно оценивали посредством использования стандартной, предложенной D.Celermajer et al. [19] методики. Методика основана на повышении активности eNOS, вследствие изменения напряжения сдвига на эндотелии в результате механического воздействия. Стимулом, вызывающим эндотелий-зависимую дилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии, являлось временное прекращение кровотока в конечности. Повышение синтеза NO активированной eNOS приводит к вазодилатации. Кроме того, производилось измерение изменений диаметра плечевой артерии в стандартных точках (через 30, 60, 90 секунд после декомпрессии) в периоде реактивной гиперемии (время максимальной вазодилатации) с помощью ультразвуковых сканеров высокого разрешения. В своей работе мы использовали аппарат “Aspen” (Acuson, USA), датчик 3,25 МГц. В качестве модели, на которой производили измерения, использовали плечевую артерию. Нормальной считали реакцию плечевой артерии, при которой увеличение ее диаметра в период реактивной гиперемии приближалось к 10% от исходного уровня (более 8,5%).

ремии приближалось к 10% от исходного уровня (более 8,5%).

С целью оценки общего уровня оксида азота мы определяли суммарное содержание стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов – в плазме спектрофотометрическим методом с использованием реакции Грисса, после стандартной 4-х дневной подготовки пациента.

Содержание HSP 70 в лейкоцитах периферической крови определяли методом вестерн-блот-анализа. Электрофорез проводили в 12% ПААГ, электроэлюцию белков на мембрану – в соответствии с инструкцией фирмы «BIO-RAD». Мембрану последовательно инкубировали с моноклональными антителами против HSP 70 (SPA-810, «СтрессГенБиотехнологиз») в разведении 1:1000 в течение 15 часов и со вторыми антителами против мышиной сыворотки, конъюгированными с пероксидазой хрена (NA-931, «BIO-RAD»). Визуализацию антител осуществляли с помощью диаминобензидина.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовали парный t-тест Стьюдента. Достоверными считали значения при  $p < 0,05$ .

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы. Перед включением в исследование все больные получали необходимые сведения по самоконтролю гликемии, АД, режиму питания и физических нагрузок – «обучение в школе контроля диабета». За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациентам отменялись гипотензивные препараты. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали небиволол (небилет, фирма «Берлин Хеми – Менарини Фарма ГмбХ», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут с последующим увеличением до 5 мг/сут при необходимости (до достижения целевого гипотензивного эффекта). Продолжительность терапии составила 16 недель.

На контрольных визитах (1 раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр больных с определением АД, ЧСС, веса, объема талии и бедер, уровня гликемии натощак, фиксировались возможные гипогликемии, а также любые побочные медицинские события и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии. Уровень HbA1c, липиды крови, нитриты плазмы, дуплексное сканирование сосудов определяли 2 раза – на первом и последнем визитах.

#### Результаты исследования

По стратификации сердечно-сосудистого риска отобранные в исследование пациенты характеризовались высокой (20% больных) и очень высокой (80% больных) степенью риска развития сердечно-сосуди-

Таблица 1

Усредненные показатели АД по данным СМАД после лечения небивололом (небилет)

	Результаты		Разность средних величин	Вероятность ошибки (p)
	до лечения	после		
<b>Дневные:</b>				
САД среднее (мм.рт.ст.)	158 ± 12,96	134,6 ± 9,7	23,4	< 0,001*
ДАД среднее (мм.рт.ст.)	95,83 ± 4,89	86,1 ± 4,6	9,73	< 0,001*
Пульсовое АД (мм.рт.ст.)	62,17 ± 8,93	48,5 ± 7,15	13,67	< 0,001*
Вариабельность САД (%)	19,52 ± 8,46	16,71 ± 6,06	2,81	> 0,05
Вариабельность ДАД (%)	10,77 ± 5,55	9,75 ± 5,35	1,02	> 0,05
Индекс времени САД (%)	82,4 ± 10,3	63 ± 7,1	19,4	< 0,001*
Индекс времени ДАД (%)	67,5 ± 7,7	48,9 ± 10,2	18,6	< 0,001*
<b>Ночные</b>				
САД среднее (мм.рт.ст.)	146 ± 8,35	124,8 ± 5,71	21,2	< 0,001*
ДАД среднее (мм.рт.ст.)	87,5 ± 6,86	78,6 ± 7,3	8,9	< 0,001*
Пульсовое АД (мм.рт.ст.)	58,5 ± 7,61	46,2 ± 6,51	12,3	< 0,001*
Вариабельность САД (%)	16,58 ± 7,21	11,12 ± 5,65	5,46	< 0,001*
Вариабельность ДАД (%)	8,26 ± 6,45	7,4 ± 4,89	0,86	> 0,05
Индекс времени САД (%)	79,3 ± 6,1	52,7 ± 8,3	26,6	< 0,001*
Индекс времени ДАД (%)	89,1 ± 8,8	71,4 ± 6,9	17,7	< 0,001*

**Примечание:** \* – статистически достоверные изменения.

дистых осложнений. У больных имела место гиперхолестеринемия – исходный уровень холестерина (ОХ) составлял  $5,62 \pm 0,24$  ммоль/л, гипертриглицеридемия –  $2,78 \pm 0,27$  ммоль/л. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) соответствовал нижней границе нормы  $0,9 \pm 0,04$  ммоль/л. Отмечалось увеличение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $3,56 \pm 0,23$  ммоль/л и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПНОП)  $1,21 \pm 0,05$  ммоль/л.

По данным дуплексного сканирования сонных артерий утолщение слоя интима-медиа имели 37% (11 больных), стенозы от 20% до 50% по диаметру – 50% (15 больных), стенозы более 50% – 13% (4 больных). Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных атеросклеротических изменений сосудистой стенки у обследованной группы больных.

Согласно данным исходного суточного мониторирования ЭКГ, безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 14 пациентов (47% от общего числа лиц, прошедших курс терапии небивололом). В среднем количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки составило  $4,43 \pm 0,5$ , выраженностью  $0,179 \pm 0,01$  мВ, средней суммарной длительностью  $20 \pm 2,95$  минут.

Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) представлены в табл. 1.

Согласно результатам СМАД, исходный средний уровень артериального давления у отобранной группы больных соответствовал 2 степени артериальной гипертензии.

Отмечалось повышение таких независимых маркеров сердечно-сосудистых осложнений как пуль-

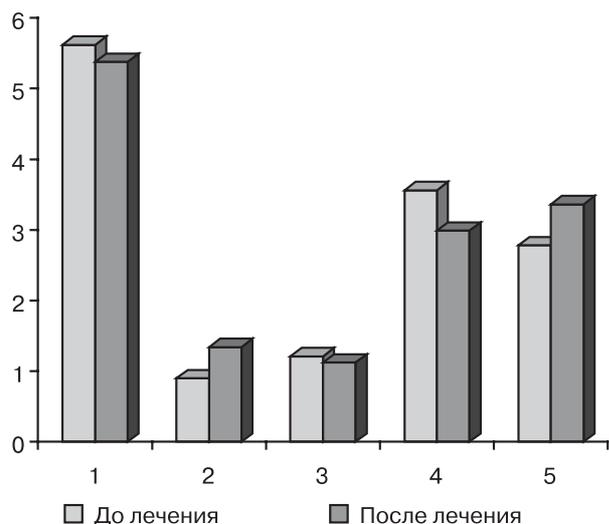
совое АД и вариабельность сАД в дневные и ночные часы.

В зависимости от величины суточного индекса, были выделены следующие группы больных: «dipper» 7 человек (СИ составляет 10–22%), «non-dipper» – 17 человек (СИ менее 10%), «over-dipper» – 3 пациентов (СИ более 22%), «night-peaker» – 3 человека (СИ имеет отрицательное значение). Важно отметить, что недостаточное снижение АД в ночные часы в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

Все пациенты, включенные в исследование, исходно имели высокую активность процесса свободно-радикального окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует уровень малонового диальдегида (МДА), показатель которого составил  $0,78077 \pm 0,2$  нмоль/мг белка, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе.

У всей группы больных, участвующих в исследовании, были выявлены грубые нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия. Больные характеризовались недостаточной или даже парадоксальной реакцией эндотелия в период реактивной гиперемии при проведении манжеточной пробы с использованием ультразвука высокого разрешения. Прирост диаметра плечевой артерии составлял 2,2%, что в 4 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Суммарный уровень нитритов и нитратов плазмы составлял  $11,83 \pm 5$  МкМ, что в 3 раза меньше, чем у лиц того же возраста без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.



1 – ОХ, 2 – ЛПВП, 3 – ЛПОНП, 4 – ЛПНП, 5 – ТГ

**Рис. 1.** Динамика показателей липидного обмена на фоне 16 недель терапии небивололом.

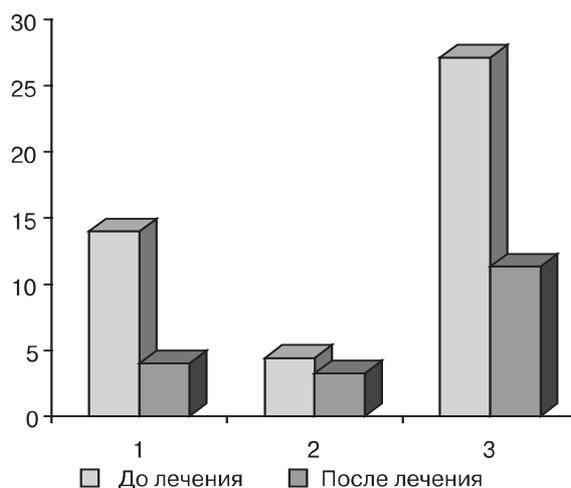
Уровень HSP 70 до начала терапии составлял  $0,242 \pm 0,28$  нг Hsp/ мг белка, что значительно ниже аналогичного показателя в контрольной группе.

Из 30 пациентов, начавших лечение небивололом, полный курс (16 недель) прошли 29 (94%) пациентов. Отмечен один случай развития аллергической реакции в виде кожной сыпи. В ходе исследования отмечалась хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов к лечению. Масса тела и ИМТ существенно не изменялись. Отмечалось достоверное уменьшение уровня гликемии натощак  $6,56 \pm 0,21$  ммоль/л,  $\Delta 0,84$ ;  $p < 0,05$  и уровня гликозилированного гемоглобина  $7,39 \pm 0,29$  %,  $\Delta 1,88$ ;  $p < 0,001$ . В ходе исследования не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии.

Произошло достоверное улучшение показателей липидного обмена. Достоверно повысился холестерин ЛПВП –  $1,34 \pm 0,46$  ммоль/л ( $\Delta 0,44$ ;  $p < 0,001$ ). Нормализовался уровень ЛПНП –  $2,99 \pm 1,63$  ммоль/л ( $\Delta 0,57$ ;  $p > 0,05$ ) (рис 1).

На фоне 16 недель терапии небивололом, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, отмечался достоверный потивоишемический эффект препарата. Безболевые эпизоды ишемической депрессии сегмента ST имели место у 4 пациентов (у 13% больных при изначальном значении этого показателя 47%). Достоверно уменьшилось среднее количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки, которое составило  $3,25 \pm 0,18$  эпизода ( $\Delta 1,18$ ;  $p < 0,05$ ) и их суммарная длительность –  $11,33 \pm 2,9$  минут ( $\Delta 15,82$ ;  $p < 0,001$ ) (рис 2).

У всей группы больных, включенных в исследование, через 16 недель терапии небивололом отмечался выраженный гипотензивный эффект препарата. Достижение целевых цифр давления наблюдалось у 24

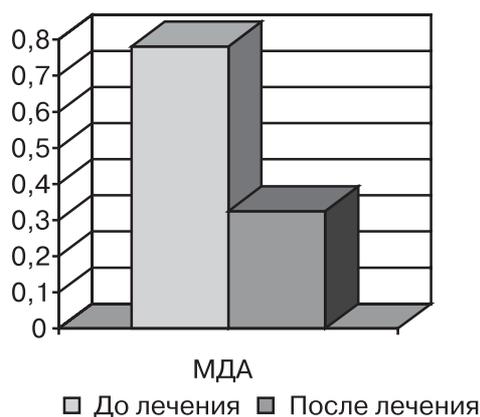


**Рис. 2.** Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне 16 недель терапии небивололом.

**Примечание:** 1 – количество пациентов с эпизодами безболевой ишемии миокарда; 2 – количество эпизодов депрессии сегмента ST; 3 – суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST (минуты).

человек (80%). Средний уровень сАД (офисного) составил  $134,75 \pm 8,56$  мм рт.ст. ( $\Delta 37,25$ ;  $p < 0,001$ ), дАД (офисного)  $79,82 \pm 4,89$  мм рт.ст. ( $\Delta 16,01$ ;  $p < 0,001$ ). По данным СМАД у исследуемой группы пациентов произошла нормализация средних величин сАД и дАД в дневное и ночное время. У 15 больных (64%) целевые цифры АД были достигнуты уже на 8-9 неделе терапии. Важно отметить высокую гипотензивную эффективность препарата как в отношении систолического, так и в отношении диастолического АД, вследствие сочетания  $\beta$ -блокирующих и прямых вазодилатирующих свойств препарата. Кроме того, в результате лечения уменьшилась степень нагрузки давлением – достоверно уменьшился индекс времени сАД и дАД в дневные и ночные часы (табл. 1). Также отмечалось достоверное уменьшение вариабельности сАД в ночные часы, показатель которой стал соответствовать норме –  $11,12 \pm 5,65$  ( $\Delta 5,46$ ;  $p < 0,001$ ). На фоне терапии нормализовались показатели пульсового давления в дневные –  $48,5 \pm 7,15$  мм рт.ст. ( $\Delta 13,67$ ;  $p < 0,001$ ) и ночные часы  $46,2 \pm 6,51$  мм рт.ст. ( $\Delta 12,3$ ;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует в пользу улучшения эластических свойств стенки крупных сосудов.

Терапия небивололом благоприятно повлияла и на показатели суточного ритма АД, нарушение которого у больных с СД 2 типа ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом. Увеличилось число пациентов в группе «dipper» – количество больных с нормальной величиной суточного индекса стало составлять 12 человек, уменьшилось число пациентов в группе с пре-



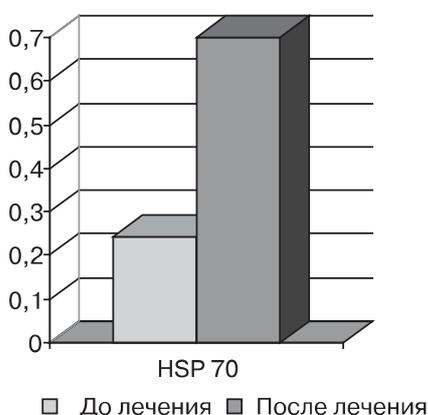
**Рис. 3.** Динамика уровня МДА на фоне 16 недель терапии небивололом.

имущественно ночным повышением АД («night-peak» – 2 человека), не было зафиксировано ни одного случая чрезмерного снижения АД («over-dipper»), количество пациентов в группе «non-dipper» стало составлять 14 человек.

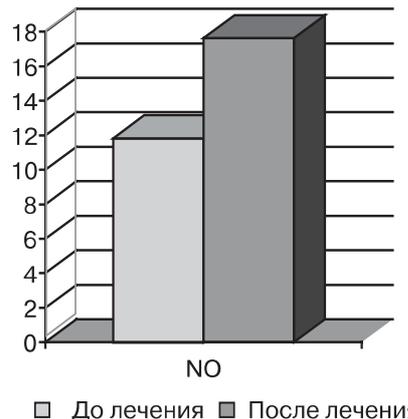
У 7% (2 больных) гипотензивный эффект препарата проявился на дозе 2,5 мг, у 66% (20 больных) – на дозе 5 мг, у 27% (8 больных) потребовалось увеличение дозы препарата до 10 мг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии препарата в средних терапевтических дозах. На фоне терапии наблюдалось физиологическое уменьшение ЧСС –  $62 \pm 4,79$  уд/мин.

Через 16 недель терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение выраженности свободно – радикального окисления липидов – уровень МДА составил  $0,32468 \pm 0,13$ ,  $p < 0,001$  (рис. 3).

Наблюдалась тенденция к увеличению процента прироста диаметра плечевой артерии, который стал составлять 2,6% ( $\Delta 0,17$ ;  $p > 0,5$ ), что свидетельствует об улучшении NO-продуцирующей способности эндотелия на фоне терапии небивололом. Отсутствие дос-



**Рис. 5.** Динамика изменения уровня белков теплового шока (HSP 70) на фоне 16 недель терапии небивололом.



**Рис. 4.** Динамика изменения уровня оксида азота (NO) на фоне 16 недель терапии небивололом.

товерности в полученных результатах связано с изначально выраженными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки у обследованной группы больных (см. данные дуплексного сканирования сонных артерий).

Отмечалось достоверное увеличение уровня нитритов плазмы  $17,63 \pm 4,97$  МкМ ( $\Delta 5,8$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4) и белков теплового шока HSP 70 –  $0,7 \pm 0,62$  нг HSP/мкг белка ( $\Delta 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 5), что также является свидетельством улучшения NO-продуцирующей способности эндотелия и значимого повышения защитных свойств клетки к явлениям окислительного стресса и гипоксии.

### Обсуждение

Полученные данные показали высокую антигипертензивную и противоишемическую эффективность 16-недельного применения нового кардиоселективного  $\beta$ -блокатора небиволола (небилет) в группе пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией. Вышеперечисленные эффекты небиволола связаны, помимо  $\beta$ -блокирующих свойств препарата, с его способностью к эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие улучшения NO-продуцирующей функции эндотелия. На фоне терапии небивололом произошло достоверное уменьшение количества и суммарной длительности эпизодов безболевого ишемии миокарда. Достижение целевых цифр АД наблюдалось у 80% больных. Кроме того, СМАД позволило нам выявить некоторые важные особенности гипотензивного действия небиволола: достоверно уменьшилась вариабельность сАД, которая является независимым кардиоваскулярным фактором риска, уменьшился индекс времени, и, что особенно важно, произошло улучшение показателей суточного профиля АД, нарушение которого у больных с СД 2 типа ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с сохранным суточным ритмом.

Следует отметить метаболическую безопасность препарата, что особенно важно при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Полученные данные свидетельствуют, что через 16 недель терапии произошло достоверное улучшение показателей углеводного и липидного обменов, что совпадает с данными Van Nueten L. et al, которые обнаружили достоверное снижение уровней общего холестерина плазмы и ЛПНП после 12 недель терапии небивололом [24].

Помимо уменьшения влияния гемодинамического и метаболического факторов развития и прогрессирования специфических ангиопатий, использование небиволола приводило к повышению устойчивости гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов и др. к гипоксии и ишемическим повреждениям, а также негативным последствиям оксидативного стресса (в силу своего воздействия на L-аргинин/NO систему). Полученные в работе данные подтверждают цитопротективные свойства небиволола, что имеет особое значение для пациентов с СД 2 типа и высокой и очень высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При СД нарушение метаболизма глюкозы ведет к неферментативному гликозилированию белков и образованию конечных продуктов гликозилирования, которые считаются важнейшими медиаторами поздних диабетических осложнений. Связывание этих продуктов с соответствующими рецепторами вызывает активацию свободно-радикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках (т.е., происходит активация оксидативного стресса). Оксидативный стресс является инициирующим фактором, ведущим к дисфункции эндотелия и, как следствие, дефициту NO при СД. Кислородные свободные радикалы активируют ядерный фактор транскрипции (NFκB), который индуцирует экспрессию ряда белков, вызывающих нарушение гомеостаза в сосудах и повреждение эндотелия, в частности, молекулы адгезии лейкоцитов, эндотелина-1, цитокинов и тканевого фактора. При этом эндотелиальные клетки могут погибать в результате апоптоза [17]. Позже эти нарушения проявляются в виде сосудистых осложнений СД.

Считается, что в условиях хронической гипергликемии нарушения эндотелиальной функции и вазодилатации связаны преимущественно с ослаблением синтеза высвобождения и/или эффектов эндотелиального NO. Свободные радикалы способны прямо разрушать NO; кроме того ПОЛ мембраны приводит к повреждению структуры эндотелия и нарушению его NO-продуцирующей функции [17]. Подтверждением вышесказанному служат полученные в ходе нашего исследования данные – низкий уровень метабо-

литов оксида азота, парадоксальная реакция плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на фоне высокой активности ПОЛ. Снижение реакции гладкой мускулатуры на NO может происходить в результате подавления активности гуанилатциклазы, усиления метаболизма цГМФ, ингибирования Na/K-АТФазы. Наконец, при СД в эндотелии развивается дефицит субстрата NO-синтазы L-аргинина, и его восполнение частично нормализует синтез эндотелиального NO. Нарушения тонуса сосудов характерные для СД могут быть и результатом усиления продукции эндотелиальных констрикторных факторов – эндотелина-1, тромбоксана A2, простагландина F2a, что также способствует развитию абсолютного или относительного дефицита NO, необходимого для нормальной регуляции сосудистого тонуса. Ослабление NO-зависимых вазодилаторных реакций у больных СД приводит к патологическому повышению сосудистого тонуса, усиленному тромбообразованию, повышению проницаемости сосудистой стенки [23]. Нормализация активности NO-синтазы или компенсация дефицита NO может задерживать развитие ангиопатий.

Система стресс-белков HSP является универсальным и мощным механизмом защиты клеток от повреждений различного генеза. Так, в частности HSP70 представляет собой важное звено клеточной системы репараций, действие которой направлено на защиту процессов биосинтеза и структурной целостности белков в поврежденной клетке. Подобные свойства HSP70 обусловлены их способностью дезагрегировать агрегаты из денатурированных белков, антиоксидантными свойствами и способностью прерывать процессы апоптоза. Кроме того, HSP70, как и NO, могут снижать активацию фактора NFκB.

В настоящее время большое внимание привлекают возможности использования этих белков для предупреждения и лечения различных заболеваний. Имеются данные о том, что при СД способность клеток к накоплению HSP снижена. В то же время, установлено, что устойчивость клеток к диабетическим поражениям прямо зависит от генетически детерминированной способности организма активировать синтез HSP70. В связи с этим, предпринимаются медикаментозные попытки компенсировать недостаточный синтез эндогенных HSP при некоторых заболеваниях, включая СД.

Так, небиволол, обладая способностью увеличивать синтез NO эндотелиальными клетками сосудов, компенсируя его дефицит, наблюдающийся при СД, а также увеличивая синтез и накопление HSP70 в клетках, на фоне выраженного гипотензивного эффекта обеспечивает пациентам защиту от ишемических повреждений миокарда, гипертонических и диабетических ангиопатий, долгосрочный контроль артери-

ального давления. Кроме того, небиволол способствует глобальной защите организма от повреждающего действия свободных радикалов, благодаря способности NO индуцировать синтез антиоксидантных ферментов. В целом, полученные результаты могут послужить основой для разработки новых подходов к лечению микро- и макроангиопатий при СД 2 типа и АГ за счет направленного действия на системы генерации NO и синтеза HSP70.

### Выводы

1. Через 16 недель терапии кардиоселективным β-блокатором третьего поколения небивололом (небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2 типа и артериальной гипертензией наблюдался достоверный противоишемический эффект препарата, который выражался в уменьшении количества и суммарной длительности эпизодов ишемии миокарда.

2. На фоне 16-недельной терапии небивололом у 80% пациентов СД 2 типа и АГ были достигнуты це-

левые цифры АД, а у 64% больных целевые цифры АД были достигнуты уже на 8-9 неделе терапии.

3. Через 16 недель терапии небивололом наблюдалось достоверное уменьшение уровня гликемии, HbA1c, повышение холестерина ЛПВП, нормализация уровня холестерина ЛПНП у исследуемой группы больных. Полученные данные свидетельствуют не только о метаболической безопасности препарата, но и о выраженном положительном влиянии небиволола на важнейшие показатели углеводного и липидного обменов.

4. 16 недель терапии небивололом привели к улучшению NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов, уменьшению выраженности оксидативного стресса и снижению повреждающей роли свободно-радикальных реакций.

5. На фоне 16 недель терапии небивололом отмечалось достоверное увеличение синтеза стресс-белков HSP70, что свидетельствует о повышении устойчивости клеток к ишемии, гипоксии и процессам апоптоза.

### Литература

1. Карпов Ю. А.// РМЖ. - 2001. - том 9. - №24
2. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др.// Кардиология. - 2002. - №11.
3. Lozano G., Pagliaro P., Gattullo D. et al.// Clin Exp Pharmacol Physiol. - 1994. - Vol.21. - P. 783-789.
4. Levin E.R.// N. Eng. J. Med. - 1995. - Vol.323. - P. 356-363.
5. Schwarz P., Diem R., Dun N.J., Forstermann U.// Circulat Res. - 1995. - Vol.77 - P. 841-848.
6. Lewis M.J., Shah A.M.// Endothelium. -1994. - Vol.1 - P.237-243.
7. Welch G., Loscalzo J.// J. Cardiovasc. Surg.. -1994. - Vol.9 - P.361-371.
8. Jeremy J.Y., Rowe D., Emsley A.M. et al.// Cardiovasc. Res. -1999. - Vol.43 - P.580-594.
9. Демина Л. М. Значение окислительного метаболизма лейкоцитов крови -2000.
10. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б.// Биохимия. -1998. -Т.63. - Вып.7. - С.992-1006.
11. Currie R.W., and M. Karmazyn// J. Mol. Cell. Cardiol. 1990. - Vol. 22. - P.631-636.
12. Currie R.W., R.M. Tanguay, J.G. Kingma// Circulation. 1993. - Vol. 87. - P.963-971.
13. Donnelly T.J., R.E. Sievers, F.L.J. Vissern et al.// Circulation. 1992. - Vol. 85. - P. 769-778.
14. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M. et al.//Circulation. 1993. - Vol. 88. - P. 1264-1272.
15. Heads R.J., Latchman D.S., Yellon D.M.// J. Mol. Cell. Cardiol. - 1995. - Vol. 27. - P.2133-2148.
16. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др.// Клиническая медицина. -2000. - №3. - С. 19-23.
17. Строчков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др.// Бюл. экпер. биол. и мед. - 2000. - т.130. - С. 437-441.
18. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / М.,1997.
19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et. all.// Lancet. -1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115.
20. Funda D. P., Hartoft-Neilsen M. L., Kaos A. et al.// APMIS. - 1998. - Vol. 106. - P. 1009-1016.
21. Latchman D. S.// Int. J. Mol. Med. - 1998. - Vol.2. - P. 375-381.
22. Malyshev I. Yu., Manukhina E. B., Mikiyan V. D. et al.// FEBS Lett. - 1995. - Vol. 370. - P. 159-162.
23. Marin J., Rodriguez-Martinez M. A.// Pharmacol Ther. - 1997. - Vol. 75. - P. 111-134.
24. Van Nueten L., Lacourciere Y., Vyssoulis J. et al.// Amer. J. Therapeutics. - 1998. - Vol. 5. - P. 237-243.

### Abstract

*In 30 patients with Type 2 diabetes mellitus (DM) and mild to moderate arterial hypertension (AH), hypotensive, anti-ischemic efficacy, and influence on endogenous protective systems (NO, heat shock proteins HSP 70) of a new, third-generation, cardio-selective NO-modulating beta blocker nebivolol (nebilet) were studied. For 16 weeks, participants received nebivolol as monotherapy (2.5-5-10 mg/d). Significant hypotensive, anti-ischemic effects of nebivolol, as well as increased endothelial NO secretion and HSP 70 synthesis, were demonstrated.*

**Keywords:** Nebivolol, Type 2 diabetes mellitus, NO, heat shock proteins HSP 70.

*Поступила 13/11-2004*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАЛСАРТАНА И ЛИЗИНОПРИЛА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q

Кремкова М.М., Грачев А.В., Аляви Б.А.

Первый Ташкентский государственный медицинский институт, Республиканский центр экстренной медицинской помощи, Узбекистан

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) для большинства стран мира является одной из основных причин внезапной смерти и развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным Американской Кардиологической Ассоциации [1, 2], число заболевших ОИМ ежегодно увеличивается на 1,5 млн. человек. В клинических и экспериментальных исследованиях доказана ведущая роль дисфункции эндотелия в патогенезе ИБС, в том числе – и при ОИМ [3]. Однако малоизученными остаются вопросы взаимосвязи процесса ремоделирования и диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) с индексами, характеризующими эндотелиальную функцию (ЭФ), а также степень выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ОИМ с зубцом Q (ОИМQ) в зависимости от исходного нарушения ЭФ плечевой артерии (ПА) и топики ОИМQ. Важную роль в развитии дисфункции эндотелия у больных ОИМQ играет гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что проявляется извращением вазодилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой систем брадикинина и синтеза NO. Коррекция подобных нарушений может быть достигнута, в частности, назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [6]. Однако, редко встречаются исследования, оценивающие влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АРАII), а также сравнивающие эффекты АРАII и иАПФ на параметры, характеризующие ЭФ ПА у больных ОИМQ.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния АРАII – валсартана и иАПФ – лизиноприла на ЭФ ПА у больных ОИМQ.

### Материалы и методы

Обследовано 100 больных ОИМQ передней (n=62) и задней (n=38) локализаций. Больные ОИМQ методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Больные первой группы (n=51; 35 мужчин и 16 женщин, средний возраст – 56,4±10,9 лет) на фоне стандартной терапии (нитраты, гепарин, аспирин, β-блокаторы) получали валсартан в дозе 40-80 мг/сут. Больные второй группы (n=49; 35 мужчин и 14 женщин, средний возраст – 57,4±11,8 лет) на фоне стандартной терапии получали лизиноприл в дозе 5-20 мг/сут. Первая и вторая группы больных ОИМQ были сопоставимы по росту (169,0±8,5 см и 168,0±8,2 см,

p>0,05), весу (76,1±15,4 кг и 74,5±13,4 кг, p>0,05), локализации передних (64,7% и 59,2%) и задних (35,3% и 40,8%) ОИМQ ( $\chi^2=0,531$ ; p>0,05).

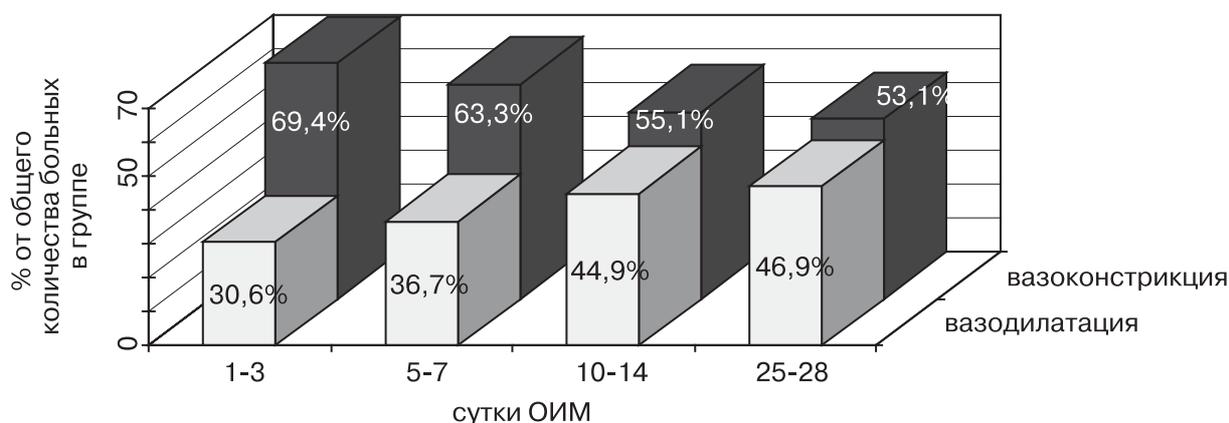
Валсартан и лизиноприл назначали per os один раз в день с первых суток ОИМQ при систолическом АД(САД) >90 мм рт.ст. Дозу препаратов подбирали путем титрования от минимальной до максимальной: валсартана от 40 мг/сут до 80 мг/сут; лизиноприла – от 5 мг/сут до 10-20 мг/сут.

В третью группу, в качестве контроля, вошли 14 практически здоровых лиц (из них 9 мужчин и 5 женщин, средний возраст – 52,3±7,23 лет), сопоставимых с I и II группами по полу, возрасту, весу, росту, у которых не было выявлено клинических признаков и не получено инструментально-лабораторных подтверждений наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы.

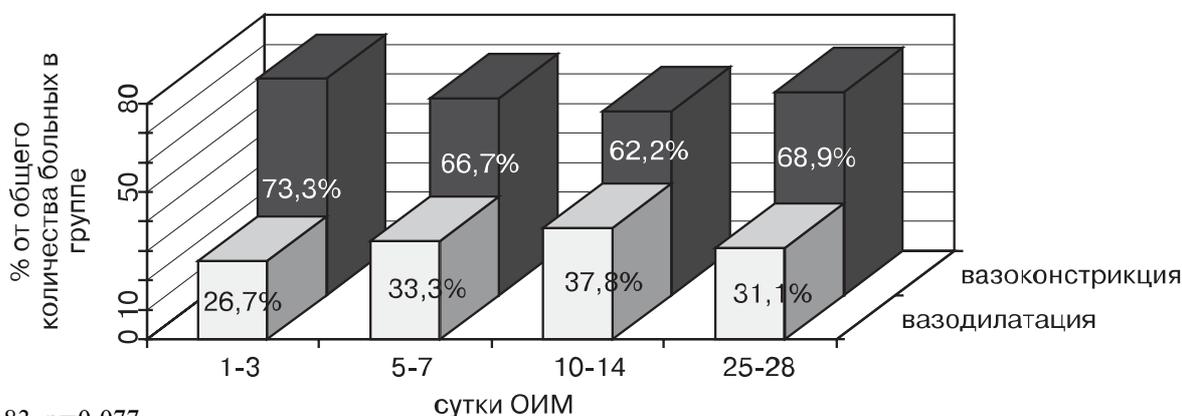
Из исследования исключались больные ОИМQ с недостаточностью кровообращения III-IV ФК по Killip и хронической сердечной недостаточностью, повторным ИМ, мерцательной аритмией, пороками сердца, острым нарушением мозгового кровообращения, острой и хронической почечной и печеночной недостаточностью, больные с тяжелыми заболеваниями легких, сахарным диабетом.

Измерялись внутренний диаметр и доплерофлуометрия правой ПА по методике Solomon S. et al. [7] в постоянно-волновом режиме линейным датчиком 7,5 МГц на аппарате SONOLINE OMNIA (фирмы SIEMENS, Германия). Локация ПА проводилась по медиальной поверхности плеча на 3-5 см выше линии локтевого сгиба. Исследование проводилось утром, натощак, в горизонтальном положении после 30 мин отдыха. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации проводилась плечевая компрессионная проба (КП) по методике Laurent S. et al. [8]. При этом на верхнюю треть плеча накладывали манжетку сфигмоманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт.ст. превышающее САД в ПА на протяжении 3 мин. Угол между осью сосуда и осью сканирования датчика составлял не более 60°. Измерения параметров проводили исходно, на 5-й сек и в конце 1, 3, 5 и 10-й мин реактивной гиперемии (РГ) после снятия компрессии. Измеряли пиковую систолическую скорость (PS, м/с), максимальную диастолическую скорость (MD, м/с) и усредненную скорость во времени (TAMx, м/с), диаметр ПА (D, см). Вычисляли процентные из-

ГРУППА ВАЛСАРТАНА



ГРУППА ЛИЗИНОПРИЛА



$\chi^2=6,83$   $p=0,077$

$\chi^2=2,87$   $p=0,412$

группы валсартан-лизиноприл при посуточном сравнении:

на 1-3 сутки ОИМQ:  $\chi^2=0,22$   $p=0,640$

на 5-7 сутки ОИМQ:  $\chi^2=0,20$   $p=0,657$

на 10-14 сутки ОИМQ:  $\chi^2=0,74$   $p=0,389$

на 25-28 сутки ОИМQ:  $\chi^2=4,73$   $p=0,030$

при сравнении по типам реакции ПА:

$\Delta D > 0$ :  $\chi^2=1,06$   $p=0,786$

$\Delta D \leq 0$ :  $\chi^2=0,88$   $p=0,831$

**Рис. 1.** Динамика процентного распределения больных ОИМQ групп валсартана и лизиноприла ( $\Delta D > 0$  – вазодилатация и  $\Delta D \leq 0$  – вазоконстрикция).

менения каждого из вышеперечисленных параметров по отношению к исходным данным. О состоянии индуцированной потоком вазодилатации судили по изменению диаметра ПА ( $\Delta D = D_n - D_0$ , см) на фоне РГ [9]. В зависимости от значения  $\Delta D$  ПА, было выделено две группы больных ОИМQ: 1) больные ОИМQ с приростом диаметра ПА на 5 сек РГ –  $\Delta D > 0$ ; 2) больные ОИМQ с отсутствием прироста диаметра ПА или вазоконстрикцией на 5 сек РГ –  $D \leq 0$ .

Напряжение сдвига на эндотелии ( $\tau$ ) рассчитывали исходно ( $\tau_0$ ) и на 5-й сек РГ ( $\tau_1$ ):  $\tau = 4 \cdot \eta \cdot PS/D$  (дин/см<sup>2</sup>), где  $\eta$  – вязкость крови (в среднем – 0,05

Пз) [10]. Рассчитывали изменение напряжения сдвига ( $\Delta\tau$ ):  $\Delta\tau = |\tau_1 - \tau_0|$  (дин/см<sup>2</sup>) и чувствительность ПА к напряжению сдвига (K):  $K = (\Delta D/D_0) / (\Delta\tau/\tau_0)$ , отн.ед. [10].

Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Достоверность различий групп в динамике наблюдений оценивалась по данным анализа ANOVA. Достоверность различий между группами оценивалась по парному и непарному t-критерию. Значимость различий частот встречаемости классификационных признаков между группами оценивалась по критерию Фишера и Пирсона ( $\chi^2$ ). Для установления взаимосвязи между

Таблица 1

Изменения некоторых показателей эндотелиальной функции правой плечевой артерии в группе валсартана (n=51) (M±SD)

Параметры		1-3 сутки ОИМҚ	5-7 сутки ОИМҚ	10-14 сутки ОИМҚ	25-28 сутки ОИМҚ	рanova	контроль (n=14)
PS, м/с	до	0,432±0,0593 <sup>^^^</sup>	0,433±0,0729 <sup>^^^</sup>	0,456±0,0640 <sup>^^^</sup>	0,496±0,0692 <sup>^^&amp;&amp;&amp;</sup>	<0,001	0,559±0,0518
	5"	0,834±0,178 <sup>^^^</sup>	0,809±0,185 <sup>^^^</sup>	0,897±0,150 <sup>^^^</sup>	0,845±0,197 <sup>^^^</sup>	0,054	1,10±0,132
	1'	0,461±0,0702 <sup>^^^</sup>	0,466±0,0697 <sup>^^^</sup>	0,482±0,0763 <sup>^^^</sup>	0,507±0,0875 <sup>^^&amp;</sup>	0,004	0,569±0,0603
MD, м/с	до	0,0251±0,0077 <sup>^</sup>	0,0251±0,0087 <sup>^</sup>	0,0263±0,0070 <sup>^</sup>	0,0263±0,0070 <sup>^^</sup>	0,645	0,0314±0,0095
	5"	0,142±0,0646 <sup>^^^</sup>	0,143±0,0740 <sup>^^^</sup>	0,154±0,0612 <sup>^^^</sup>	0,145±0,0631 <sup>^^^</sup>	0,819	0,232±0,0454
	1'	0,0296±0,0104 <sup>^^^</sup>	0,0276±0,0090 <sup>^^^</sup>	0,0306±0,0085 <sup>^^^</sup>	0,0320±0,0089 <sup>^^^</sup>	0,014	0,0429±0,0083
ТАМх, м/с	до	0,152±0,0243 <sup>^^^</sup>	0,151±0,0235 <sup>^^^</sup>	0,164±0,0241 <sup>^^&amp;</sup>	0,162±0,0234 <sup>^^&amp;</sup>	<0,001	0,230±0,0648
	5"	0,419±0,104 <sup>^^^</sup>	0,407±0,113 <sup>^^^</sup>	0,446±0,0805 <sup>^^</sup>	0,407±0,104 <sup>^^^</sup>	0,122	0,633±0,162
	1'	0,162±0,0318 <sup>^^</sup>	0,162±0,0280 <sup>^^</sup>	0,175±0,0299 <sup>^^&amp;</sup>	0,168±0,0296 <sup>^^</sup>	0,008	0,235±0,0662
D, мм	до	4,45±0,476 <sup>^</sup>	4,43±0,482 <sup>^</sup>	4,40±0,467 <sup>^</sup>	4,39±0,481 <sup>^</sup>	0,977	4,06±0,607
	5"	4,37±0,538	4,35±0,519	4,40±0,521	4,40±0,547	0,950	4,26±0,603
	1'	4,43±0,470	4,45±0,515	4,47±0,537	4,45±0,504	0,996	4,23±0,633
τ0, дин/см <sup>2</sup>		19,6±3,16 <sup>^^^</sup>	19,8±3,76 <sup>^^^</sup>	20,9±3,22 <sup>^^^</sup>	22,8±3,83 <sup>^^&amp;&amp;&amp;</sup>	<0,001	28,3±6,03
τ1, дин/см <sup>2</sup>		38,6±9,04 <sup>^^^</sup>	37,6±9,50 <sup>^^^</sup>	41,4±9,17 <sup>^^^</sup>	39,1±10,9 <sup>^^^</sup>	0,235	52,7±11,1
Δτ, дин/см <sup>2</sup>		18,9±8,19 <sup>^^</sup>	17,8±8,06 <sup>^^</sup>	20,6±8,12	16,3±9,35 <sup>^^</sup>	0,046	24,4±6,51
ΔD, см		-0,0078±0,0287 <sup>^^^</sup>	-0,0078±0,0296 <sup>^^^</sup>	0,0004±0,0282 <sup>^^^</sup>	0,0006±0,0271 <sup>^^^</sup>	0,130	0,0200±0,0104
K, отн.ед.		-0,0065±0,0848 <sup>^^^</sup>	-0,0261±0,110 <sup>^^^</sup>	0,0243±0,113	0,0346±0,221	0,013	0,0597±0,0280

**Примечания:** 5" – 5-я секунда РГ; 1' – конец 1-й минуты РГ; в таблицах 1 и 2 достоверность различий по сравнению с 1-3 сутками: & – p<0,05; && – p<0,01; &&& – p<0,001; достоверность различий между группами валсартан – лизиноприл: \* – p<0,05; достоверность различий между группой валсартана или лизиноприла и КГ: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^^ – p<0,001.

изменениями индексов гемодинамики выполнялся парный корреляционный анализ.

### Результаты

Исходно у больных ОИМҚ как с  $\Delta D > 0$ , так и с  $\Delta D \leq 0$  отмечалось достоверное снижение PS, MD и ТАМх до и после снятия компрессии ПА по сравнению с данными контрольной группы (КГ), что свидетельствует об

ухудшении периферического кровообращения у данной категории больных. До КП средний диаметр ПА достоверно не различался в группах валсартана и лизиноприла, но был достоверно выше величины диаметра ПА в КГ. В ответ на повышение PS на 5 сек РГ в КГ и у больных ОИМҚ с  $\Delta D > 0$  на 97,2±13,1% и 88,3±18,7% (p>0,05) диаметр ПА увеличился на 5,1±1,5% и 5,1±1,2% (p>0,05), соответственно. Таким образом, между этими группами не было выявлено достоверных различий. У больных ОИМҚ с  $\Delta D \leq 0$  повышение PS на 5 сек РГ составило 83,5±9,8%, однако при этом наблюдалось сужение D ПА на 4,9±1,0%, в противоположность данным КГ (p<0,001) и группе больных ОИМҚ с  $\Delta D > 0$  (p<0,001).

В группах валсартана и лизиноприла значения  $\tau_0$ ,  $\tau_1$  и  $\Delta\tau$  были достоверно ниже аналогичных показателей у КГ (p<0,001). Между КГ и группой больных ОИМҚ с  $\Delta D > 0$  значения K и  $\Delta D$  достоверно не различались. Однако в группе больных ОИМҚ с  $\Delta D \leq 0$  значения  $\Delta D$  и K имели отрицательные значения и были достоверно ниже значений данных показателей в КГ (p<0,001), а также в группе больных ОИМҚ с  $\Delta D > 0$  (p<0,001). Анализ индекса K, зависящего как от прироста скорости

кровотока, так и от  $\Delta D$ , позволил выявить нарушение чувствительности к напряжению сдвига у больных ОИМҚ с  $\Delta D \leq 0$ , что свидетельствует о достоверно более глубоком нарушении периферического кровообращения у данной группы больных. Таким образом, реакция периферической гемодинамики у больных ОИМҚ в 1-3 сутки не является однородной. Большинство больных (67 из 94) проявляли вазоспастический ответ на ускорение кровотока в ПА, в отличие от КГ, где наблюдалась вазодилатация.

При делении больных ОИМҚ на подгруппы по локализации ОИМҚ (передний и задний) были получены аналогичные результаты: у больных передним ОИМҚ на 5 сек РГ вазодилатация наблюдалась в 28,1% случаев, вазоконстрикция – в 71,9% случаев; у больных задним ОИМҚ на 5 сек РГ вазодилатация – в 29,7% случаев, вазоконстрикция – в 70,3% случаев ( $\chi^2=0,024$ ; p=0,88).

Динамика ряда показателей ЭФ в группе валсартана представлена в табл. 1, в группе лизиноприла – в табл. 2. Сравнение групп валсартана и лизиноприла не выявило достоверных различий эффектов препаратов на параметры ЭФ ПА. Оба препарата положительно влияли на параметры, характеризующие ЭФ у больных ОИМҚ, что проявлялось в достоверном приросте значений PS, MD и ТАМх до и после КП, а также в виде постепенной нормализации показателя чувствительности ПА к напряжению сдвига на протяжении всего периода наблюдения в группе валсартана, в группе лизиноприла – максимально к 10-14 суткам заболевания с постепенным уменьшением эффекта к 25-28 суткам ОИМҚ. В обеих группах процент лиц с  $\Delta D > 0$  посте-

Таблица 2

Изменения некоторых показателей ЭФ правой ПА в группе лизиноприла (n=49) (M±SD)

Параметры		1-3 сутки ОИМQ	5-7 сутки ОИМQ	10-14 сутки ОИМQ	25-28 сутки ОИМQ	panova	контроль (n=14)
PS, м/с	до	0,428±0,0733 <sup>^^^</sup>	0,434±0,0749 <sup>^^^</sup>	0,466±0,0743 <sup>^^^&amp;</sup>	0,498±0,0766 <sup>^^&amp;&amp;&amp;</sup>	<0,001	0,559±0,0518
	5"	0,747±0,200 <sup>^^^</sup>	0,817±0,225 <sup>^^^</sup>	0,831±0,195 <sup>^^^&amp;</sup>	0,866±0,191 <sup>^^^&amp;&amp;</sup>	0,008	1,10±0,132
	1'	0,450±0,0880 <sup>^^^</sup>	0,450±0,0837 <sup>^^^</sup>	0,482±0,0895 <sup>^^</sup>	0,507±0,0859 <sup>^^&amp;&amp;</sup>	<0,001	0,569±0,0603
MD, м/с	до	0,0271±0,0104	0,0264±0,0086	0,0293±0,0094	0,0311±0,0107*	0,031	0,0314±0,0095
	5"	0,122±0,0573 <sup>^^^</sup>	0,145±0,0771 <sup>^^^</sup>	0,141±0,0697 <sup>^^^</sup>	0,159±0,0924 <sup>^^^&amp;</sup>	0,086	0,232±0,0454
	1'	0,0289±0,0109 <sup>^^^</sup>	0,0296±0,0115 <sup>^^^</sup>	0,0313±0,0124 <sup>^^</sup>	0,0362±0,0125 <sup>^^&amp;&amp;</sup>	0,004	0,0429±0,0083
ТАМх, м/с	до	0,155±0,0360 <sup>^^</sup>	0,147±0,0293 <sup>^^^</sup>	0,162±0,0333 <sup>^^</sup>	0,169±0,0288 <sup>^^&amp;</sup>	<0,001	0,230±0,0648
	5"	0,361±0,108 <sup>^^^</sup>	0,408±0,140 <sup>^^^</sup>	0,413±0,115 <sup>^^^&amp;</sup>	0,432±0,129 <sup>^^^&amp;&amp;</sup>	0,012	0,633±0,162
	1'	0,162±0,0394 <sup>^^</sup>	0,162±0,0342 <sup>^^</sup>	0,172±0,0370 <sup>^^</sup>	0,177±0,0255 <sup>^^&amp;</sup>	0,019	0,235±0,0662
D, мм	до	4,44±0,453 <sup>^</sup>	4,46±0,448 <sup>^</sup>	4,44±0,485 <sup>^</sup>	4,46±0,458 <sup>^</sup>	0,999	4,06±0,607
	5"	4,34±0,465	4,36±0,470	4,40±0,509	4,37±0,478	0,870	4,26±0,603
	1'	4,43±0,529	4,44±0,517	4,46±0,503	4,47±0,480	0,994	4,23±0,633
τ0, дин/см <sup>2</sup>		19,4±3,50 <sup>^^^</sup>	19,7±4,06 <sup>^^^</sup>	21,3±4,36 <sup>^^^&amp;</sup>	22,6±4,04 <sup>^^&amp;&amp;&amp;</sup>	<0,001	28,3±6,03
τ1, дин/см <sup>2</sup>		34,8±10,1 <sup>^^^</sup>	38,0±11,3 <sup>^^^</sup>	38,4±10,9 <sup>^^^</sup>	40,2±9,96 <sup>^^^&amp;</sup>	0,020	52,7±11,1
Δτ, дин/см <sup>2</sup>		15,4±8,29 <sup>^^^</sup>	18,3±9,77 <sup>^</sup>	17,2±9,62 <sup>^</sup>	17,6±8,29 <sup>^^</sup>	0,230	24,4±6,51
ΔD, см		0,0109±0,0231 <sup>^^^</sup>	-0,0107±0,0319 <sup>^^^</sup>	-0,0040±0,0280 <sup>^^^</sup>	-0,0084±0,0276 <sup>^^^</sup>	0,439	0,0200±0,0104
K, отн.ед.		-0,0441±0,118 <sup>^^^</sup>	0,0384±0,285	0,0481±0,278 <sup>&amp;</sup>	-0,0104±0,0985 <sup>^^^</sup>	0,027	0,0597±0,0280

**Примечания:** 5" – 5-я секунда РГ; 1' – конец 1-й минуты РГ; в таблицах 1 и 2 достоверность различий по сравнению с 1-3 сутками: & – p<0,05; && – p<0,01; &&& – p<0,001; достоверность различий между группами валсартан – лизиноприл: \* – p<0,05; достоверность различий между группой валсартана или лизиноприла и КГ: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^& – p<0,001.

пенно увеличивался: в группе валсартана – с 30,5% на 1-3 сутки ОИМQ до 46,9% на 25-28 сутки ОИМQ, в группе лизиноприла несколько меньше – с 26,7% на 1-3 сутки ОИМQ до 37,8% на 10-14 сутки ОИМQ и до 31,1% на 25-28 сутки ОИМQ ( $\chi^2=1,064$ ; p=0,786). Процент лиц  $\Delta D \leq 0$  постепенно уменьшался: в группе валсартана – с 69,4% на 1-3 сутки ОИМQ до 53,1% на 25-28 сутки ОИМQ, а в группе лизиноприла – с 73,3% на 1-3 сутки ОИМQ до 62,2% на 10-14 сутки ОИМQ и до 68,9% на 25-28 сутки наблюдения, ( $\chi^2=0,876$ ; p=0,831).

У больных ОИМQ с  $\Delta D > 0$ : в группе валсартана отмечалась нормализация величины  $\Delta \tau$  10-14 суткам заболевания, при этом она была достоверно выше величины данного показателя в группе лизиноприла ( $p_{1-2} < 0,05$ ). К 25-28 суткам наблюдения в группе валсартана средние значения  $\Delta D$  и K были положительными и достоверно превышали значения данных показателей в группе лизиноприла ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

У больных ОИМQ с  $\Delta D \leq 0$  динамика показателей, характеризующих ЭФ ПА, в обеих группах была однонаправленной без достоверных отличий. Отмечался рост числа больных ОИМQ с  $\Delta D > 0$  во время проведения КП (рис. 1). При этом достоверность отличий между группами валсартана и лизиноприла регистрировалась только к концу 25-28 суток наблюдения: динамика была более выражена у больных ОИМQ группы валсартана. У пациентов обеих групп при переднем и заднем ОИМQ не было выявлено существенных отличий в динамике индексов ЭФ ПА. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии с применением как валсартана, так и лизиноприла на параметры, характеризующие ЭФ перифери-

ческих сосудов у больных ОИМQ, вне зависимости от локализации очага некроза миокарда, а также от степени выраженности эндотелиальной дисфункции.

Проведенный нами корреляционный анализ показал, что изменения PS на протяжении всего периода исследования в обеих группах исследования имеют прямую корреляционную связь с изменением соотношения PE/PALЖ (в группе валсартана:  $r=0,307$ , p<0,05; в группе лизиноприла:  $r=0,344$ , p<0,05). Таким образом, нормализация в процессе лечения ЭФ правой ПА сопровождается улучшением диастолической функции ЛЖ.

**Обсуждение**

В клинических и экспериментальных исследованиях доказана важная роль дисфункции эндотелия в патогенезе ИБС [3, 12]. Важной функцией эндотелия венечных артерий является адаптивная регуляция коронарного кровотока в соответствии с потребностью миокарда в кислороде [13]. Основными причинами развития дисфункции эндотелия являются длительное существование гемодинамической перегрузки артерий (высокое напряжение сдвига), гиперактивация PAC, что проявляется извращением вазодилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой систем брадикинина и синтеза NO. С целью блокады PAC при ОИМ в настоящее время широко применяются иАПФ. В последнее время с этой целью также стали применяться АРАII, преимущественно у тех больных ОИМ, которые не переносят иАПФ из-за развития таких побочных действий, как сухой кашель.

Исходно (на 1-3 сутки) при оценке ЭФ, вне зависимости от величины  $\Delta D$  и ТДДЛЖ, отмечалось достоверное снижение PS, MD и TAMx, а также достоверное уменьшение величины ф, что свидетельствует об ухудшении периферического кровообращения у этой категории больных. Вазоконстрикция ПА в ответ на КП исходно отмечалась у 71,2% больных ОИМЖ [14]. Проявления дисфункции эндотелия в виде уменьшения вазодилатации и нарастания вазоконстрикции, а также активации системы цитокинов и нарушения тромборезистентности сосудистой стенки также отмечались и другими авторами [17]. При этом у больных ОИМЖ с  $\Delta D \leq 0$  в нашем исследовании после КП отмечалось сужение диаметра ПА на  $4,9 \pm 1,0\%$ , а в КГ – прирост на  $5,1 \pm 1,5\%$ ; по данным Алмазова В.А. и соавт. [18], у больных ИБС изменение диаметра ПА после КП составило  $4,2 \pm 1,2\%$ , что согласуется с нашими данными. Установлено, что больший диаметр ПА до пробы с РГ является независимым предиктором достоверного обнаружения ИБС у лиц с болями в грудной клетке [19], а в нашем исследовании у больных ОИМЖ, вне зависимости от локализации очага некроза и степени выраженности эндотелиальной дисфункции, диаметр ПА до и на 5-й мин РГ также был достоверно выше, чем в КГ.

Коц Я.И. и соавт., при анализе периферической гемодинамики у больных ОИМЖ отметили достоверное увеличение пульсового объема кровотока по сравнению с исходными данными как при использовании лозартана, так и при использовании каптоприла [20].

### Литература

1. ACC/AHA Guideline for Management of Patient with Acute Myocardial Infarction. A report of American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guideline (committee on management of acute myocardial infarction) // J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28: 1328-1428.
2. Braunwald E. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
4. Anderson T.J., Elstein E., Haber H. et al. Comparative study of ACE Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study) // J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 60-66.
5. Solomon S., Katz S.D., Stevenson-Smith W. et al. Determination of vascular impedance in the peripheral circulation by transcutaneous pulsed Doppler ultrasound // Chest. 1995; 108: 515-521.
6. Laurent S., Lacolley P., Brunel P. et al. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension // Am. J. Physiol. 1990; 258: 1004-1011.
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet 1992; 340: 1111-1115.
8. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология 1998; 3: 37-41.
9. Мареев В.Ю. Роль снижения уровня холестерина в улучшении

Hornig V. et al. выявили равнозначное улучшение ЭФ ПА у больных ИБС, получавших 4-недельную терапию рамиприлом и лозартаном, что связано, по их мнению, с увеличением биодоступности NO [21]. Полученные нами результаты у больных ОИМЖ согласуются с данными этих экспериментальных исследований. Результаты наших исследований свидетельствуют о положительном влиянии терапии больных ОИМЖ, с применением как лизиноприла, так и валсартана. При этом отмечается положительное влияние препаратов на параметры, характеризующие ЭФ периферических сосудов у больных ОИМЖ, вне зависимости от локализации очага некроза миокарда, но преимущественно у больных ОИМЖ с исходной вазоконстрикцией ( $\Delta D \leq 0$ ).

### Выводы

1. АРАП валсартан и иАПФ лизиноприл в первые 25-28 дней лечения ОИМЖ оказывают положительное влияние на ЭФ ПА, способствуя приросту значений скоростей кровотока в ПА, а также нормализации показателя чувствительности ПА к напряжению сдвига.
2. Валсартан и лизиноприл оказывают положительное влияние на параметры, характеризующие ЭФ ПА у больных ОИМЖ, вне зависимости от топике очага и степени выраженности эндотелиальной дисфункции
3. К 25-28 суткам ОИМЖ отмечается уменьшение числа больных с вазоконстрикторной реакцией на РГ и увеличение числа больных с вазодилатацией, что более выражено в группе валсартана.

- прогноза больных, перенесших инфаркт миокарда // Русский медицинский журнал 1999; 15: 23.
10. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction Study) // Circulation. 1996; 94: 258-265.
11. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. III Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология 1997; 1: 4-17.
12. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target // Am. J. Cardiol. 1997; 79: 3-8.
13. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. 1998; 105: 32S-39S.
14. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ишемической болезни сердца в разном возрасте // Кардиология 2001; 5: 26-29.
15. Holubkov R, Karas RH, Pepine CJ et al. Large brachial artery diameter is associated with angiographic coronary artery disease in women // Am. Heart J. 2002 May; 143(5): 802-807.
16. Коц Я.И., Лебедев Л.В., Сайфутдинов Р.И. и др. Использование блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения левожелудочковой недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиология 2001; 1: 30-33.
17. Hornig V., Landmesser U., Kohler Ch. et al. Comparative Effect of ACE Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonism on Bioavailability of Nitric Oxide in Patients With Coronary Artery Disease // Circulation. 2001; 103: 799.

Поступила 20/10-2004

## ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА

Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю., Семке Г.В., Ефимова И.Ю.  
НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

### Резюме

Целью данного исследования явилось изучение гипотензивного действия и церебропротективной активности метопролола у больных гипертонической болезнью. Всем пациентам исходно и повторно через 6 недель терапии проводились суточное мониторирование АД, перфузионная сцинтиграфия мозга и оценка когнитивной функции. Спустя 6 недель терапии, по данным СМАД, отмечалось достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД. Терапия метопрололом достоверно сопровождалась достоверным улучшением мозгового кровотока в теменной, лобной и височной областях. Отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивной функции: улучшились память, внимание, мышление. Полученные данные свидетельствуют, что метопролол оптимально снижает АД и обладает церебропротективной эффективностью.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метопролол, когнитивная функция.

Церебральный инсульт является третьей по значимости причиной смерти и одной из самых частых причин госпитализации и длительной инвалидизации в промышленно развитых странах мира [10]. Россия занимает второе место в мире по смертности от церебрального инсульта, которая в 3-8 раз выше, чем, к примеру, в США, Франции и Швейцарии [9]. По сводным данным 17 рандомизированных исследований, длительная антигипертензивная терапия позволяет снизить риск развития первого инсульта примерно на 40%. Лучше всего изучена профилактическая эффективность тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов, которые, в основном, использовались в рандомизированных контролируемых исследованиях у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста. По сводным данным, диуретики и бета-адреноблокаторы снижают риск развития церебрального инсульта на 30-50% [8]. Это объясняется тем, что бета-адреноблокаторы селективно подавляют активность симпатической нервной системы и способны устранить факторы, которые повышают сосудистый риск у больных артериальной гипертензией [2,5]. Наряду с этим, остается недостаточно ясным, какое влияние оказывают бета-адреноблокаторы на развитие ранних стадий гипертензивной энцефалопатии [1], предшествующих возникновению мозгового инсульта.

Целью исследования было изучение гипотензивного действия и церебропротективной активности Эгилока Ретард (Эгис, Венгрия) у больных АГ.

### Материал и методы

В исследование вошли 25 пациентов (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст —  $49,6 \pm 6,3$  лет), страдающих эссенциальной гипертензией 1-3 степени тяжести с исключением тяжелой сопу-

тствующей патологии. Исследование было простым открытым контролируемым. Протокол исследования включал период «вымывания» — за 10 дней до включения отменялись ноотропные, сосудистые препараты, предшествующая гипотензивная терапия, затем проводилось исходное клинико-инструментальное обследование пациента и назначался Эгилок Ретард (Эгис, Венгрия) в дозе 50-100 мг в зависимости от исходной степени артериальной гипертензии. Всем больным как исходно, так и повторно, через 6 недель лечения Эгилоком Ретард, было проведено суточное мониторирование АД (СМАД), перфузионная сцинтиграфия головного мозга, оценка когнитивной функции.

### Суточное мониторирование АД.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппаратов АВРМ-02 (Meditech, Hungary). Мониторы были запрограммированы на выполнение измерений осциллометрическим методом через 15 минут как днем, так и ночью, в течение 24 часов. Анализировали средние показатели суточного, дневного и ночного систолического и диастолического давления, степень ночного снижения давления (СИ), время длительности гипертензии (ИВ) и показатели вариабельности давления.

### Перфузионная томосцинтиграфия головного мозга

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -гексаметилпропиленаминоксидом ( $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО) производства фирмы «Amersham Ltd.» (Великобритания) выполняли на гамма-камере «Омега 500» («Technicare», США — ФРГ). Расчет значений регионального объемного мозгового кровотока (рМК) в передней теменной, задней теменной, лобной верхней, лобной нижней, височной и затылочной областях, а также полушариях мозжечка производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО,

Таблица 1

## Некоторые клинико-лабораторные показатели до и после лечения Эгилоком Ретард

Клинико-лабораторные показатели	Исходн. М ± m	Через 6 недель М ± m	p
Офисное САД, мм рт.ст	174,3±24,4	138,9±19,9	0,000
Офисное ДАД, мм рт.ст	107,0±7,4	88±10,6	0,000
Офисная ЧСС, уд./мин	82,3±6,9	70±5,8	0,000
Холестерин крови, ммоль/л	6,2±2,2	5,8±1,3	0,197
Глюкоза крови, ммоль/л	5,6±0,5	5,6±0,4	0,959
Креатинин крови, мкмоль/л	89,5±10,8	95,1±16,8	0,261

Таблица 2

## Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений по данным суточного мониторирования до и после лечения Эгилоком Ретард

Показатели СМАД	Исходн. М ± m	Через 6 недель М ± m	p
Ср.-суточное САД, мм рт.ст	147,2±14,7	131,0±16,2	0,011
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст	90,3±10,3	81,2±13,5	0,040
Ср.-дневное САД, мм рт.ст	151,8±14,2	135,0±15,8	0,012
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст	94,1±10,9	85,1±13,6	0,041
Ср.-ночное САД, мм рт.ст	136,2±18,7	119,8±19,6	0,016
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст	81,3±11,7	70,5±15,4	0,024
Суточный индекс САД, %	10,3±5,6	11,4±6,4	0,670
Суточный индекс ДАД, %	13,3±10,5	17,4±8,6	0,226
Временной индекс сут. САД, %	69,4±23,5	35,2±24,0	0,001
Временной индекс сут. ДАД, %	57,7±29,8	32,9±28,2	0,021
Временной индекс дн. САД, %	67,2±25,2	34,6±20,8	0,001
Временной индекс дн. ДАД, %	58,1±32,4	35,1±26,6	0,043
Временной индекс ноч. САД, %	71,1±28,3	35,9±36,5	0,003
Временной индекс ноч. ДАД, %	52,2±32,3	24,0±33,9	0,001
Ср.-суточная ЧСС, уд./мин	78,5±7,1	78,4±11,7	0,987
Ср.-дневная ЧСС, уд./мин	83,3±7,8	83,0±14,0	0,951
Ср.-ночная ЧСС, уд./мин	68,6±6,9	66,7±10,0	0,631
Вариабельность дн. САД, мм рт.ст	16,2±4,6	16,6±6,1	0,854
Вариабельность дн. ДАД, мм рт.ст	11,0±4,3	13,4±3,7	0,564
Вариабельность ноч. САД, мм рт.ст	13,8±5,6	12,5±3,1	0,095
Вариабельность ноч. ДАД, мм рт.ст	11,3±4,5	8,4±2,3	0,080

представленной N.Lassen et al. [6], в модификации Y.Yonekura et al. [12].

*Нейропсихологическая оценка.*

Когнитивную функцию оценивали, используя нейропсихологические тесты по схеме А.Р. Лурия [4] и методики Векслера [11]: оценка слухоречевой краткосрочной памяти, продуктивности запоминания и долговременной памяти (запоминание 10 слов, воспроизведение рядов цифр в прямом и обратном порядке), оптико-пространственный гнозис (проба Равена), мышление (толкование пословиц и поговорок, «сходство»), исследование пространственного мышления (проба Иеркса), динамика психической деятельности и внимания (таблицы Шульте, корректурная проба, «шифровка»).

**Результаты и обсуждение**

На фоне терапии Эгилоком Ретард (Эгис, Венгрия) отмечалось статистически значимое снижение

офисных значений АД и частоты сокращений сердца (табл. 1). К концу курса эффективность лечения расценивалась как отличная – у 53% больных, хорошая – у 27%, удовлетворительная – у 13%, неудовлетворительная – у 7% больных.

На фоне приема препарата не отмечено отрицательной динамики показателей общего анализа крови, содержания глюкозы, общего холестерина, креатинина, билирубина крови (табл. 1). При 6-недельном курсе терапии Эгилоком Ретард не было отмечено побочных эффектов. Переносимость препарата расценена как отличная.

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью после 6-недельной терапии Эгилоком Ретард представлена в табл. 2. Уже через 6 недель отмечалось достоверное снижение как систолического (на 11%), так и диастолического (на 10%) АД. Средне-суточное САД и ДАД, средне-дневное

Таблица 3

Некоторые исходные показатели СМАД у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД

Показатели СМАД	Норм. вариабельность M ± m	Повыш. вариабельность M ± m	p
Офисное САД, мм рт.ст	160±6,3	188±25,9	0,026
Офисное ДАД, мм рт.ст	105±10,4	107,7±7,0	0,589
Офисная ЧСС, уд./мин	78±4,7	84,8±8,6	0,111
Ср.-суточное САД, мм рт.ст	135,1±7,9	157,3±10,8	0,001
Ср.-суточное ДАД, мм рт.ст	81,7±6,3	98,2±6,3	0,000
Ср.-суточная ЧСС, уд./мин	81,8±7,0	77,4±6,7	0,271
Суточный индекс САД, %	13,8±3,5	8,4±10,0	0,237
Суточный индекс ДАД, %	16,4±7,1	10,5±11,1	0,292
Временной индекс сут. САД, %	48,8±20,4	85,9±11,7	0,001
Временной индекс сут. ДАД, %	36,2±25,4	79,1±17,4	0,004
Ср.-дневное САД, мм рт.ст	141,6±6,3	161,1±13,0	0,006
Ср.-дневное ДАД, мм рт.ст	86,3±5,4	101,5±9,8	0,006
Временной индекс дн. САД, %	48,7±16,3	85,0±16,0	0,002
Временной индекс дн. ДАД, %	39,7±26,3	78,6±24,8	0,019
Ср.-ночное САД, мм рт.ст	122,0±9,7	147,1±15,4	0,005
Ср.-ночное ДАД, мм рт.ст	72,3±9,3	89,9±4,4	0,001
Временной индекс ноч. САД, %	49,4±39,7	83,6±18,6	0,065
Временной индекс ноч. ДАД, %	27,9±30,6	74,5±20,1	0,007

Таблица 4

Динамика показателей СМАД у пациентов с исходно нормальной и повышенной вариабельностью АД

Показатели СМАД	Норм. вариабельность M ± m	повыш. вариабельность M ± m	p
Динамика ср.-суточного САД, %	3,1±7,6	16,7±9,3	0,029
Динамика ср.-суточного ДАД, %	0,6±11,6	17,1±9,8	0,031
Динамика ср.-дневного САД, %	5,3±8,3	14,9±11,9	0,162
Динамика ср.-дневного ДАД, %	2,2±12,6	14,8±12,3	0,129
Динамика ср.-ночного САД, %	1,2±6,1	19,9±7,8	0,001
Динамика ср.-ночного ДАД, %	1,8±11,1	22,0±10,8	0,014

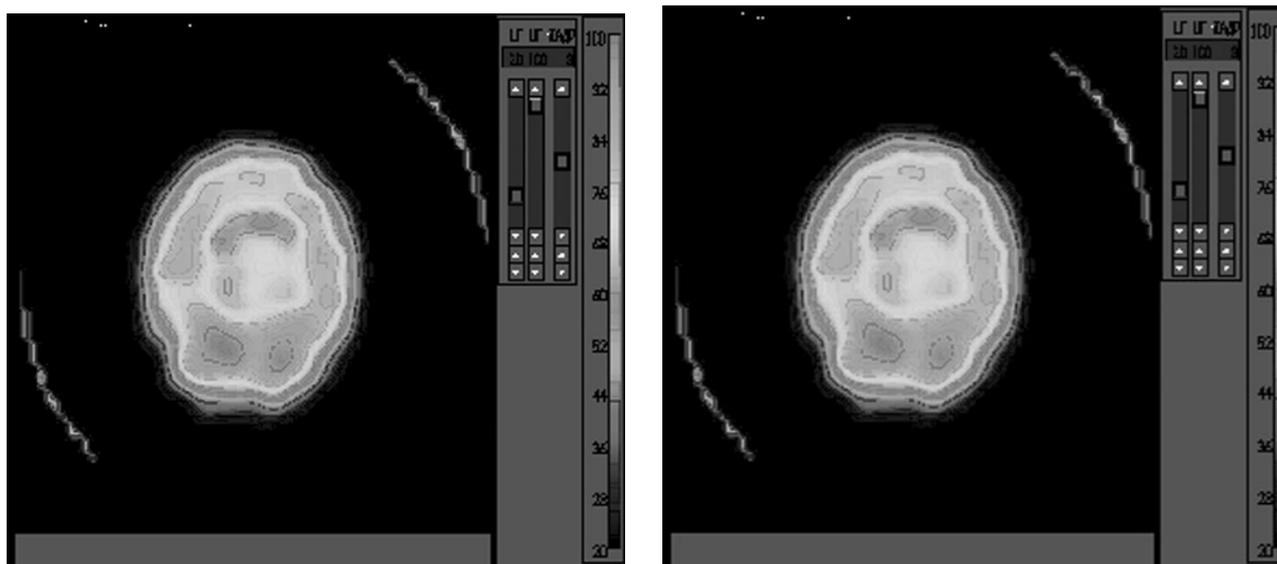


Рис. 1 Улучшение перфузии головного мозга через 6 недель терапии.

Таблица 5

Регионарный мозговой кровоток у пациентов до лечения и после 6 недель терапии Эгилоком Ретард (мл/100 г/мин)

Область головного мозга	Исходн. М ± m	Через 6 недель М ± m	р
Правое полушарие			
Теменная передняя	43,7±3,7	48,3±3,7	0,003
Теменная задняя	4,3±4,3	49,2±3,7	0,341
Лобная верхняя	45,5±5,7	48,8±5,7	0,061
Лобная нижняя	48,6±5,0	52,1±4,5	0,014
височная	49,2±4,8	51,3±4,0	0,035
затылочная	55,4±5,6	52,5±5,5	0,473
Левое полушарие			
Теменная передняя	44,4±6,0	48,5±3,3	0,029
Теменная задняя	47,3±5,2	49,9±3,3	0,060
Лобная верхняя	46,2±4,3	49,4±5,1	0,063
Лобная нижняя	48,3±4,9	52,2±3,8	0,013
Височная	48,5±4,6	50,8±3,7	0,075
Затылочная	55,0±5,4	57,7±4,8	0,082

Таблица 6

Регионарный мозговой кровоток у пациентов с нормальной и повышенной вариабельностью АД (мл/100 г/мин)

Область головного мозга	Норм. вариабельность М ± m	Повыш. вариабельность М ± m	р
Правое полушарие			
Теменная передняя	50,6±1,7	46,7±4,2	0,126
Теменная задняя	50,9±2,9	47,4±3,8	0,154
Лобная верхняя	52,1±2,8	46,6±3,6	0,171
Лобная нижняя	55,5±3,0	50,3±4,5	0,085
Височная	54±1,3	49,5±2,8	0,116
Затылочная	58,1±1,9	46,6±3,5	0,300
Левое полушарие			
Теменная передняя	51,0±1,1	47,3±3,5	0,079
Теменная задняя	52,1±2,7	48,3±3,2	0,092
Лобная верхняя	52,2±3,8	47,6±4,6	0,202
Лобная нижняя	55,15±3,6	50,8±3,2	0,086
Височная	54,0±1,5	48,8±2,6	0,029
Затылочная	59,2±3,1	57,0±4,2	0,537

САД и ДАД, средне-ночное САД и ДАД снизились до нормального уровня, по данным суточного мониторинга АД. Лечение Эгилоком Ретард привело также к достоверному снижению индекса времени (суточного САД, в среднем, на 43%, суточного ДАД, в среднем, на 30%). Препарат уменьшал нагрузку АД равномерно на протяжении суток, снижая индекс времени САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время.

Несмотря на то, что Эгилок Ретард является препаратом, урежающим частоту сокращений сердца посредством подавления гиперфункции симпатической нервной системы, в нашем исследовании частота сокращений сердца по данным суточного мониторинга АД не изменилась (табл. 2).

В настоящее время особенно большое значение придается повышению вариабельности АД как независимому фактору риска поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза у больных АГ [7]. В формировании долговременной вариабельности принимает участие многоконтурная система регуляции АД, включающая центральную и периферическую нервную систему, систему сопряжения сердечного выброса и общего периферического сопротивления, на молекулярном уровне существенное влияние на вариабельность АД оказывают баро- и хеморецепторы,  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы. Данные о влиянии различных антигипертензивных препаратов, в том числе и бета-блокаторов, на вариабельность АД противоречивы. Повышение вариабельности АД на фоне терапии мо-

Таблица 7

Показатели когнитивной функции до и после лечения Эгилоком Ретард

Название теста	Показатели	Исходн. М ± m	Через 6 недель М ± m	р
Повторение цифр	кол-во цифр	10,8±1,6	12,5±1,2	0,003
Тест "Сходство"	кол-во баллов	23±1,0	25,4±0,9	0,001
Тест "Шифровка"	кол-во знаков	47,5±13,3	45,4±14,7	0,348
Отыскивание чисел по таблицам Шульце	время, с	42,8±7,4	40,3±9,3	0,034
	кол-во знаков за 30 с	18,4±3,0	19,6±3,9	0,081
Проба на запоминание 10 слов	кол-во воспроизведенных слов через 30 мин ;	8±1,1	7,7±1,4	0,627
	общее кол-во слов, воспроизведенных в 8 повторениях	65±4,3	62±6,1	0,022
Графическое воспроизведение 5 элементов	кол-во граф, фигур через 30 мин	6,6±2,3	8,4±1,2	0,009
		6,2±2,3	8,2±1,4	0,003
проба Иеркса	%	93,8±11,8	97,1±6,6	0,102
проба Равена	кол-во баллов	1,7±0,4	2,1±0,3	0,036

жет свидетельствовать о нестабильности антигипертензивного эффекта препарата. В нашем исследовании у 63% пациентов была повышена исходная вариабельность дневного АД, у 58% – ночного АД. У пациентов с повышенной вариабельностью АД отмечались высокие значения исходных показателей офисного АД, САД и ДАД (табл. 3). Спустя 6 недель терапии в целом по группе достоверного изменения показателей вариабельности не выявлено (табл. 2), но отмечены особенности гипотензивной эффективности у пациентов с различными типами исходной вариабельности АД. У пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД на фоне терапии Эгилоком Ретард отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика средне-суточного САД и ДАД и средне-ночного САД и ДАД (табл. 4). Выявлена положительная корреляция между исходной вариабельностью САД и динамикой средне-ночного САД ( $r=0.967$ ,  $p=0.032$ ).

По данным перфузионной скintiграфии мозга терапия Эгилоком Ретард достоверно сопровождалась улучшением мозгового кровотока в теменной (на

11%), лобной (на 8,4 %) и височной (на 5%) областях правого полушария, в теменной (на 10,4%), лобной (на 8,6%) доле левого полушария (табл. 5) (рис.1).

На фоне гипотензивной терапии отмечалось достоверное улучшение показателей когнитивной функции. По результатам нейропсихологических тестов улучшились зрительная кратковременная и долговременная память, внимание, мышление, психомоторная скорость, оптико-пространственный гнозис, конструктивно-пространственный гнозис (табл. 7).

### Выводы

1. Эгилек Ретард (Эгис, Венгрия) является эффективным и безопасным гипотензивным препаратом: равномерно снижает АД на протяжении суток, не влияя на степень ночного снижения АД

2. Препарат обладает церебропротективным эффектом: улучшает перфузию мозга и оказывает положительное влияние на когнитивную функцию.

3. Гипотензивная эффективность препарата выше в группе пациентов с повышенной вариабельностью АД.

### Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. // «Медицина», Москва 1997: 1-287.
2. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний // М: Авиценна 1996; 564
3. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. МГУ, 1969. 504.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни // РМЖ. 1998;6(19):1228-37
5. Lassen N.A., Andersen A.R., Friberg L., et al. The Retention of [<sup>99m</sup>Tc]-d, l, -HMPAO in the Human Brain after Intracarotid Bolus injection: A Kinetic Analysis // J.Cerebral. Blood Flow & Metab.- 1988.- V.8.- P.13-22.
6. Ohkubo T, Imai Y. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: The Ohasama Study // J.Hypertens. 1998. V.16 (suppl.2). P.S260
7. Psaty B., Smith N.L., Siscovick D.S. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis // JAMA 1997;277:739-745
8. Sans S., Kesteloo H., Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe // Eur. Heart. J. 1997;18Ж1231-1248
9. Warlow C.P. Epidemiology of stroke // Lancet 1998;352:suppl II:1-4
10. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised/Manual. Psychological Corporation, New York, 1987.
11. Yonecura Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with <sup>99m</sup>Tc- d, l -hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization // J. Cerebral Blood Flow & Metab.- 1988. -V.8.- P.82-89.

### Abstract

*The aim of the study was to investigate hypotensive and cerebroprotective activity of metoprolol in patients with essential arterial hypertension (EAH). In all participants, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, cerebral perfusion scintigraphy, and cognitive function assessment were performed at baseline and after 6 weeks of treatment. After 6 weeks of therapy, according to 24-hour BP monitoring results, systolic and diastolic BP significantly declined. Cerebral blood flow substantially improved in parietal, frontal, and temporal areas. Cognitive function (memory, attention, thinking) also improved. Metoprolol optimally decreased BP and demonstrated cerebroprotective efficacy.*

**Keywords:** Arterial hypertension, metoprolol, cognitive function.

Поступила 25/01-2005

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТ-СИСТЕМ «ТРОПТ СЕНСИТИВ» В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Котляров А.А., Чукаров М.З., Амелькин Д.А., Чоудри Мухаммад Р.А., Александровский А.А.  
Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, ГКБ № 4, Саранск

Повышение качества диагностики острого коронарного синдрома требует широкого внедрения в практику экспресс-методов определения компонентов тропонинового комплекса миокардиоцитов - кардиоспецифических белков ТнТ и ТнI. Однако, учитывая тот факт, что использование тест-систем в клиниках начато относительно недавно (в больницах г.Саранска — с июня 2003 года) мы сочли необходимым проанализировать результаты проведенных исследований за 9 месяцев.

Цель анализа состояла в оценке влияния применения тест-систем «ТРОПТ сенситив» на тактику ведения больных с острым коронарным синдромом в городской клинической больнице.

За период с июня 2003 по февраль 2004 года в больнице было проведено 75 исследований у 65 пациентов. В нашей работе проанализировано 47 историй болезни пациентов, поступавших в ОРИТ с диагнозом "острый коронарный синдром". Всем пациентам анализируемой группы проводилось исследование крови на содержание тропонина Т при помощи тест-систем «ТРОПТ сенситив» фирмы "Roche".

В анализируемой группе было 16 женщин и 31 мужчина в возрасте от 33 до 80 лет; от 30 до 39 лет — 1 пациент, от 40 до 59 лет — 18 пациентов, старше 60 лет — 28 больных. Средний возраст больных —  $63 \pm 2$  года.

Характер болевого синдрома у пациентов анализируемой группы: жалобы на боли, типичные для стенокардии, предъявляли 26 человек, типичные для инфаркта миокарда — 7 человек. В 14 случаях боли в области сердца носили неопределенный характер.

При ЭКГ исследовании, в первые сутки нахождения в стационаре, изменения, типичные для инфаркта миокарда зарегистрированы у 34 пациентов (с патологическим зубцом Q — у 7 больных, без патологического зубца Q — у 27). У 17 пациентов изменения на ЭКГ носили неспецифический характер.

Третьей важной составляющей диагностики инфаркта миокарда является изменение уровня биомаркеров. К сожалению, биохимические лаборатории в стационарах города очень редко определяют уровень кардиоспецифических белков: миоглобина и КК-МВ. Чаше врачам отделений интенсивной терапии приходится ориентироваться на активность

аминотрансфераз и реже — общей креатинфосфокиназы.

В настоящей работе мы проанализировали изменение уровня аспарагиновой и аланиновой аминокислот (АсАТ и АлАТ). АсАТ превышала норму у 14 пациентов исследованной группы, что примерно соответствовало количеству положительных тропониновых тестов — 16; уровень АлАТ превышал норму у 25 больных.

Итак, нами было проанализировано 47 историй болезни пациентов, которым проводили определение тропонина Т в плазме крови. Этим больным было проведено 59 исследований. У 5 пациентов тестирования осуществлялось двукратно, в 2 случаях - трех- и шестикратно. Первичное исследование проводили на разных сроках поступления в стационар — от 30 мин до 3-х суток. Тестирование в раннем периоде (до 6 часов) осуществляли в том случае, если начало клинических проявлений острого коронарного синдрома было нетипичным.

В анализируемой группе пациентов при проведении первичного исследования было получено 37 отрицательных и 10 положительных результатов. Семи больным, с отрицательным результатом первого тестирования, проводилось повторное исследование.

В пяти случаях ограничились однократным повторным исследованием: у 4 больных в крови был обнаружен тропонин Т и у одного пациента результат теста был отрицательным. Более двух раз исследовали кровь дважды. В одном случае третье тестирование обусловлено «инфарктной» динамикой на ЭКГ после второго исследования и результат третьего теста был положительным. Шестикратное исследование проводилось в одном случае из-за нестабильного течения ИБС в стационаре. У этого пациента однократно получен положительный результат (табл. 1).

Таблица 1

Результаты первичных и повторных определений тропонина Т в крови пациентов с подозрением на инфаркт миокарда (в процентах от общего количества исследований)

Результат исследования	Первичное исследование	Повторные исследования
Отрицательный	63%	10%
Положительный	17%	10%

Таким образом, исследование крови пациентов при помощи тест-системы «ТРОПТ сенситив» было положительным всего в 16 случаях, в 43 случаях — отрицательным.

Всем пациентам, у которых по результатам теста был обнаружен в крови тропонин Т, выставлен диагноз инфаркта миокарда. У этих больных при серийной записи ЭКГ выявлена в последующем «инфарктная» динамика.

У 22-х больных инфаркт миокарда исключен в связи с отсутствием специфических изменений на ЭКГ и отрицательным результатом тестирования. У 9-ти пациентов с отрицательным результатом однократного исследования был диагностирован инфаркт миокарда на основании динамики ЭКГ в серийной записи. Повторное тестирование этим больным по разным причинам не проводилось.

## Выводы

1. Учитывая возникающие трудности в определении сроков начала заболевания и момента повреждения миокарда, а также принимая во внимание рекомендации производителей тест-системы, мы считаем необходимым обязательное повторное использование тестов в пределах «диагностического окна», при получении первичного отрицательного результата.

2. У пациентов с типичными клиническими и электрокардиографическими проявлениями инфаркта миокарда определение тропонина Т может быть экономически нецелесообразным из-за относительно высокой стоимости тест-систем.

Поступила 22/09-2004

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

The screenshot shows the website **cardio.medi.ru** in a Microsoft Internet Explorer browser. The browser's address bar shows <http://cardio.medi.ru/>. The website header includes the text "Сайт для врачей-кардиологов" and "Информация для профессионалов здравоохранения!".

The main content area is divided into several sections:

- Left sidebar:** "Кардиологические программы компаний" with logos for Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, SCHWARZ PHARMA, and RANBAXY. Below it, "Журналы и сайты" with a link to "РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ".
- Main content:**
  - Article: "На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антитромбоцитарного эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81mg) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина. [The 28th International Stroke Conference. Abstract P291.](#)
  - Section: "Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза." with a link to "Стволовые клетки: новые клеточные технологии в медицине".
  - Text: "В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)
  - Text: "В декабрьском номере журнала *Circulation* 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)
  - Text: "В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA, 2002;288:2981-2997] были представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)
  - Text: "Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго... Основные материалы на русском языке [здесь...](#)
  - Text: "В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов."
- Right sidebar:** "Сердечно-сосудистые средства" with a list of drugs:
  - Нигибитеры АПФ: Капотен, Коверекс, Молекс, Моноприл, Тензиолон, эналаприл, Берлиприл, Инворин, Корприл, Эналаприл-акри
  - Антагонисты рецепторов ангиотензина: Атакан, Теветен
  - Бета-адренблокаторы: Акридиол, Анаприлин, Атенолол-акри, Вискен, Коргард, Небител ретард, Обидан, Сандонорм

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

### КАК ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ РАЗОБРАТЬСЯ В МНОГООБРАЗИИ ДЖЕНЕРИКОВ?

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, отдел профилактической фармакологии, Москва

Современная клиническая фармакология предоставляет врачу колоссальные возможности в отношении лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов положительно влиять на исходы этих заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь больных. Следует помнить, однако, что все эти результаты были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов. Под ними понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные средства» [1]. Единственным недостатком оригинальных препаратов является высокая их стоимость, но именно этот недостаток существенно ограничивает возможность их широкого использования. Для нашей страны с невысокой покупательной способностью населения этот недостаток существенно сдерживает широкое использование вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Существенно облегчает проблему создание препаратов-дженериков. Под последним понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е., его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат [1, 2, 3]. Как ни странно, строгого определения дженерика не существует. Американская FDA (US Food and Drug Administration) под дженериком понимает «лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению» [2].

Иногда мы видим несколько иное определение дженерика: под ним понимают препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом [4]. Однако такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается не очень часто. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используют данные фармацевтической эквивалентности (как правило, изучают лишь некоторые ее показате-

ли, в частности обязательно проводят пробы на растворимость *in vitro*), а также данные биоэквивалентности, под которой понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России — на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата ( $C_{max}$ ) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация-время», так называемую AUC (area under curve). Считается, что 90% значений  $C_{max}$  и AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [2, 3].

Можно спорить о том, насколько доказательство биоэквивалентности дженерика гарантирует эквивалентность терапевтическую. Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия (табл. 1). Приведем известный пример клинической неэквивалентности оригинального препарата и дженерика: сравнение двух препаратов верапамила, проведенное у пожилых больных с использованием двойного слепого рандомизированного метода, выявило, что максимальная концентрация этого препарата в крови при использовании дженерика была на 77% выше, чем при использовании оригинального препарата. Интересно, что у здоровых добровольцев различий в максимальной концентрации этих же препаратов выявлено не было, препараты были признаны биоэквивалентными. Клиническая неэквивалентность между препаратами нашла отражение и в безопасности лечения: частота побочных действий дженерика у больных была существенно больше, чем частота побочных действий оригинального препарата [5].

Тем не менее, данные о биоэквивалентности дженерика оригинальному препарату являются абсолютно необходимыми. Однако несмотря на то, что эти данные существуют практически для любого джене-

рика (поскольку они являются необходимым условием его регистрации), они в подавляющем количестве случаев недоступны клиницисту. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по лекарственным препаратам, предназначенных для практических врачей. Несмотря на то, что дженерики описываются в этих справочниках под их коммерческими названиями, никаких данных, касающихся изучения данного конкретного дженерика в этих справочниках не приводится.

Как уже отмечалось, сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата не является обязательным условием регистрации первого. Тем не менее, подобные исследования все же проводятся. Однако знакомство с результатами таких относительно немногочисленных клинических испытаний дженериков нередко приводит в замешательство. Так, например, С.В. Недогода и др., сравнивая эффективность 5 различных дженериков эналаприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, пришли к выводу, что для нормализации АД необходимая доза оригинального препарата (ренитека) составляла 12 мг в сутки, а дженерика энама – в 3 (!) раза больше (36,6 мг в сутки) [6]. Полученный результат представляется мало реальным. Хотя бы потому, что знакомство с данными о биоэквивалентности ренитека и энама (хотя такие данные, как уже отмечалось, не приводятся в официальных справочниках) свидетельствует о почти полной фармакокинетической эквивалентности этих двух препаратов эналаприла. Кроме того, тесты на растворимость этих двух препаратов также оказались практически идентичными. Все эти данные послужили основанием для регистрации энама в США. Допуская, что даже при полной биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика между ними могут существовать определенные количественные и качественные различия (см. выше), трудно представить, что эти различия могут достигать трехкратного размера.

Нами также было проведено сравнительное рандомизированное изучение эффективности и переносимости двух названных выше препаратов эналаприла – оригинального Ренитека и дженерика Энама – у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией [7]. Исследование проводилось с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice) с использованием строгого протокола (контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование). Это исследование продемонстрировало, что энам вызывал достоверное снижение систолического и диастолического АД у больных мягкой и умеренной АГ, однако доза этого препарата, необходимая для достижения целевых цифр АД, оказалась в 1,5 раза больше (а не в 3 раза, как в упомянутом выше исследовании), чем доза оригинального препарата. Различий в частоте побочных эффектов оригинального препарата и дженерика в этом исследовании выявлено не было.

**Таблица 1**  
**Основные причины отсутствия полного тождества между биоэквивалентностью и терапевтической эквивалентностью препарата дженерика и оригинального препарата**

1. Биоэквивалентность изучают у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных.
2. Как правило, изучаются только разовые дозы препаратов.
3. Не всегда есть возможность детектировать метаболиты, в том числе фармакологически активные.
4. Определяют только основное активное вещество (наполнители могут влиять на эффективность и безопасность).
5. Не оценивают наличие посторонних примесей.
6. Критерии биоэквивалентности условны.

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке тех или иных дженериков, по-видимому, кроются не только (и, может быть, не столько) в различиях в эффективности и безопасности между различными препаратами, сколько в несовершенстве тех методов оценки, которые используют те или иные авторы при проведении подобного рода исследований.

Можно назвать ряд типичных ошибок, допускаемых авторами таких исследований, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и соответственно сделать результаты такого исследования в отношении эффективности того или иного дженерика недостоверными. Ниже приводятся самые типичные виды таких ошибок.

*Исследование не является сравнительным* [8]. Лишь строго сравнительное рандомизированное исследование способно дать ответ на вопрос об эквивалентности оригинального препарата и дженерика.

*Неверно проведенная рандомизация.* Сама по себе рандомизация еще не гарантирует получения сопоставимых по исходным показателям групп больных, у которых можно сравнивать действие разных препаратов. В исследованиях особенно в тех, которые проводятся в параллельных группах, данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям. Отсутствие данных о сопоставимости групп делает выводы о сравнительной эффективности двух препаратов малоубедительными (как произошло, например, при сравнении двух дженериков индапамида – индапамид производства «Nemofarm» и индапамид производства «PRO.MED. CS Praha» – с оригинальным препаратом Арифон производства «Servier» [9]).

*Неверно проведенный статистический анализ.* Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или

Таблица 2

**Основные требования к проведению исследований по терапевтической эквивалентности оригинального препарата и препарата дженерика**

1. Исследования должны проводиться на однородной и типичной группе больных.
2. При проведении таких исследований должны соблюдаться принципы GCP (полная доступность данных о всех больных и о результатах применения использованных лекарственных средств).
3. В исследовании должны сравниваться лишь два препарата (оригинальный и дженерик).
4. Должен использоваться рандомизированный перекрестный протокол с обязательным отмывочным периодом перед началом исследования и между двумя курсами терапии.
5. Обязательная проверка качества рандомизации на сопоставимость базовых показателей (пол, возраст, показатели тяжести заболевания) двух подгрупп, различающихся по последовательности назначения препаратов.
6. Относительно короткий период лечения.
7. Использование только стандартных унифицированных методов оценки эффекта.
8. Обязательный контроль за побочными действиями.

нескольких препаратов, что может привести к совершенно неправильным выводам. Это имело место, например, в упоминавшемся выше сравнении нескольких дженериков эналаприла [6]. Как известно, «парный критерий Стьюдента» используется для проверки эффективности одного метода лечения в случае, когда имеются данные о состоянии каждого участника исследования до и после лечения. Когда же требуется сравнить эффективность нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, применяют дисперсионный анализ повторных наблюдений» [10].

**Литература**

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии//Ремедиум 2003; июль-август: 4-9.
2. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs//Lancet 1998;352:85-86.
3. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999;31 (Suppl. 3A):10-12.
4. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении// Фарматека 2003; 3:103-104.
5. Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly//Pharmacotherapy 1993; 13:359-368.
6. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью//Артериальная гипертензия 2000;1:52-54.
7. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2: 33-37.
8. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования)// Кардиология 2003;5:42-47.
9. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999)//Южно-Российский медицинский журнал 2004;4:
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. 1999:294.
11. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М, 2004.

Подводя итог, назовем те данные, которыми, с нашей точки зрения, должен обладать каждый практический врач, чтобы считать возможным использование того или иного дженерика в повседневной практике.

1. Врач должен иметь возможность четко дифференцировать оригинальный лекарственный препарат от препарата-дженерика (большинство существующих справочников по лекарственным препаратам такой возможности не предоставляют, можно назвать лишь единичные примеры, когда практическому врачу четко дают название оригинального лекарственного препарата и список существующих его дженериков [11]).

2. В описании каждого конкретного дженерика должны присутствовать не только фармакологические свойства конкретной молекулы, т.е. конкретного лекарственного вещества, упомянутого под международным непатентованным названием (как это ни странно, при описании разных дженериков терапевтические свойства и побочные действия одного и того же лекарственного вещества могут различаться), но и свойства данного конкретного дженерика, в частности – данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату.

3. Крайне желательно иметь данные о сравнительной терапевтической эквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика. Безусловно, такие исследования должны проводиться на небольших группах больных по упрощенному, но жестко регламентированному протоколу (примерно также, как это делается при проведении исследований по биоэквивалентности). Основные требования к проведению такого рода исследования изложены в табл. 2.

Поступила 12/01-2005

## ПРИМЕНЕНИЕ НИТРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АНГИНОЗНЫХ ПРИСТУПОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ – КАКИМ ПРЕПАРАТАМ СЛЕДУЕТ ОТДАТЬ ПРЕДПОЧТЕНИЕ?

Сыркин А.Л., Добровольский А.В.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Несмотря на отсутствие до настоящего времени контролируемых проспективных исследований эффективности органических нитратов (применение нитратов при стабильной стенокардии основывается на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте), последние продолжают весьма активно применяться для профилактики и купирования ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения. Основным механизмом действия препаратов рассматриваемой группы является высвобождение молекул оксида азота, который активирует растворимую гуанилатциклазу в клетках эндотелия и тромбоцитах. В результате происходит снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция и, соответственно, расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Нитраты воздействуют преимущественно на венозную систему, благодаря чему происходит депонирование крови в венах нижних конечностей и брюшной полости, уменьшается возврат крови к сердцу (т.е. преднагрузка), снижаются ударный объем и сердечный выброс. В результате уменьшается потребность миокарда в кислороде, что и является необходимым условием для профилактики приступа стенокардии.

В качестве донаторов оксида азота использовались разнообразные химические соединения, однако в настоящее время в клинической практике продолжают активно применяться лишь три вида нитратов – нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид 5-мононитрат. Для профилактики ангинозных приступов были разработаны разнообразные лекарственные формы нитроглицерина, в т.ч. таблетированные депо-препараты для приема внутрь, накожные пластыри, мази и полимерные пластины для аппликации на слизистую оболочку полости рта. Однако особенности фармакокинетики существенно затрудняют применение рассматриваемого препарата с профилактической целью у больных стабильной стенокардией. Так, у нитроглицерина весьма велик «эффект первого прохождения через печень» (в которой разрушается до 75% препарата) и, соответственно, низкая (около 10%) биодоступность при приеме внутрь. Кроме того, для нитроглицерина характерен быстрый плазменный клиренс (период полужизни нитроглицерина в плазме крови не превышает 5 минут) [2]. Соответственно, для достижения существенного антиангинального эффекта необходимо применять высокие дозы таблетированных препаратов. Трансдермальные формы, при использовании которых

нитроглицерин попадает в системный кровоток минуя печень, позволяют обеспечить более стабильную концентрацию препарата в плазме крови, однако существенно менее удобны в практическом применении по сравнению с таблетированными формами. Соответственно, в настоящее время нитроглицерин используется преимущественно как средство для купирования приступов стенокардии, а для пероральной профилактической терапии у больных стабильной стенокардией используются изосорбид динитрат и изосорбид 5-мононитрат.

Особенности фармакокинетики обоих препаратов хорошо изучены. Так, изосорбид динитрат имеет достаточно продолжительный период полужизни в плазме крови (около 1 часа). Системная биодоступность при приеме внутрь невысока и составляет примерно 20-30%. Изосорбид динитрат характеризуется высокой липофильностью и хорошо всасывается через слизистые оболочки, что позволило создать широко распространенные аэрозольные формы изосорбид динитрата [3], а также рекомендовать для купирования приступов стенокардии его приема под язык (в последнем случае эффект развивается медленнее, однако продолжается дольше, чем при приеме нитроглицерина). В печени изосорбид динитрат превращается в 2 активных метаболита: изосорбид 2-мононитрат и изосорбид 5-мононитрат, период полужизни которых составляет, соответственно, 2,5 и 4-6 часов [2, 4-6]. Длительность антиангинального действия стандартных таблетированных форм изосорбид динитрата варьирует от 2 до 6 часов, что делает необходимым прием препарата несколько раз в сутки для достижения удовлетворительного профилактического эффекта. Действие ретардированных форм изосорбид динитрата продолжается 10-14 часов, благодаря чему рассматриваемые лекарственные формы назначаются 2 раза в сутки.

Для изосорбид 5-мононитрата характерны существенно более длительный период полувыведения (до 4-6 часов) и полная (100%) биодоступность при приеме внутрь. В то же время, благодаря высокой гидрофильности, рассматриваемый препарат плохо всасывается при сублингвальном и накожном применении и, соответственно, не может использоваться для купирования приступов стенокардии. Биодоступность изосорбид 5-мононитрата не зависит от особенностей диеты (калорийность, высокое или низкое содержание жиров) и времени приема пищи. (Следует отметить, что у изо-

сорбид динитрата отмечаются достаточно существенные изменения биодоступности в зависимости от диеты) [7, 8].

Изосорбид 5-мононитрат (Моносан) характеризуется также простой линейной фармакокинетикой, небольшим объемом распределения (0,62 л/кг) и относительно невысоким системным клиренсом (115-127 мл/мин). Инактивация происходит в печени путем денитратации до изосорбида или посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и образования неактивного 2-глюкуронида. В неизменном виде из организма выводится менее 1,5 % препарата. [4,6]. Фармакокинетика изосорбид 5-мононитрата не изменяется у лиц пожилого и старческого возраста [9], а также у больных с хронической почечной и печеночной недостаточностью [4, 10].

В числе фармакодинамических особенностей изосорбид 5-мононитрата следует отметить быстрое начало (уже через 30 минут после приема) и значительную продолжительность фармакологического действия. Антиангинальный эффект обычных таблетированных препаратов продолжается 2-6 часов (по некоторым данным – до 12 часов), что позволяет назначать их 2 раза в сутки. Следует отметить, что получившие широкое распространение таблетированные формы изосорбид 5-мононитрата с замедленным высвобождением по сравнению со стандартными лекарственными формами характеризуются более поздней (примерно через 3 часа после приема внутрь) [11] и более низкой пиковой концентрацией в плазме крови [12], и несколько меньшей биодоступностью (81-87%) [13]. Препараты изосорбид 5-мононитрата с замедленным высвобождением действуют на протяжении 12-17 часов, что делает возможным их прием 1 раз в сутки [14]. Однако в этом случае труднее титровать дозу препарата и выше вероятность развития привыкания, особенно при применении пролонгированной формы изосорбид 5-мононитрата в высоких дозах (60-100 мг 1 раз в сутки) [15].

У изосорбид 5-мононитрата отсутствуют, как правило, клинически значимые гемодинамические побочные эффекты (т.е., не развиваются артериальная гипотония и рефлекторная тахикардия) [16,17]. Наиболее частым нежелательным действием является головная боль [16]. Этот эффект отмечается реже, чем при использовании изосорбид динитрата [18], является дозозависимым и исчезает при длительном применении изосорбид 5-мононитрата [11].

Сопоставляя клиническую эффективность изосорбид динитрата и изосорбид 5-мононитрата, следует отметить, что в большинстве проведенных исследований была продемонстрирована высокая (по сравнению с плацебо) и сопоставимая эффективность обоих органических нитратов как в плане уменьшения явлений преходящей стресс-индуцированной ишемии миокарда в условиях нагрузочных тестов (уменьшение депрес-

сии конечной части желудочкового комплекса, увеличение толерантности к нагрузкам) [19, 20], так и для профилактики ангинозных приступов в условиях обычной жизни [21-24]. В то же время, имеются указания, что изосорбид 5-мононитрат в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам у больных стабильной стенокардией (по данным тредмил-теста), чем изосорбид динитрат [25, 26]. По данным относительно небольшого (200 пациентов) рандомизированного многоцентрового исследования изосорбид 5-мононитрат в дозе 20 мг 2 раза в сутки достоверно более эффективен, чем изосорбид динитрат в дозе 20 мг 2 или 3 раза в сутки, в плане профилактики ангинозных приступов у амбулаторных больных стабильной стенокардией напряжения (оценивалась частота приступов стенокардии и потребление короткодействующих нитратов) [27]. Сходные результаты о более высокой эффективности изосорбид 5-мононитрата при стабильной стенокардии были получены и другими авторами [18].

Весьма важной является проблема профилактики толерантности к нитратам. Для предотвращения развития последней при назначении изосорбид динитрата 3 раза в сутки интервал между первой и последней дозами не должен превышать 10 часов, а таблетированные формы предпочтительно назначать 2 раза в сутки - утром и днем. При лечении изосорбид 5-мононитратом в целом ряде случаев достаточно однократного приема в утренние часы для профилактики приступов стенокардии в периоде активности, а ночной перерыв оказывается достаточным для восстановления чувствительности эндотелия к нитратам. По мнению ряда авторов, при регулярном приеме изосорбид 5-мононитрата (в отличие от изосорбид динитрата) толерантность не возникает или формируется в существенно меньшей степени [21, 25]. При применении изосорбид 5-мононитрата 1 раз в сутки не возникает феномен отдачи (учащение ангинозных приступов в ночное время после прекращения действия нитратов, принятых днем) [21, 28].

Известно, что при стабильной стенокардии существует определенный циркадный ритм, согласно которому частота возникновения ишемических явлений может быть больше в ночные часы и утром вскоре после пробуждения. У пациентов с высоким риском коронарных событий с целью профилактики преходящей ишемии эффективным является назначение изосорбид 5-мононитрата 2 раза в сутки (утром и поздно вечером). При этом принятый рано утром препарат, благодаря быстрому действию, защищает пациента в момент начала физической активности после пробуждения [14], а прием препарата в вечерние часы позволяет предотвратить ночные приступы стенокардии [22]. Вместе с тем, даже при приеме изосорбид 5-мононитрата однократно в утренние часы также отмечается его благоприятное влияние на циркадный ритм ишемических событий [29]

Наконец, проведенные фармакоэкономические исследования показали, что для достижения одинакового клинического эффекта во многих случаях требуются меньшие дозы изосорбид 5-моонитрата, чем изосорбид динитрата [23]. Указывается также, что затраты на лечение с использованием пролонгированных форм изосорбид 5-моонитрата составляют на 28%

меньше, чем при применении изосорбид динитрата [30].

Приведенный выше обзор данных литературы позволяет сделать вывод, что для профилактики приступов стенокардии у больных стабильной стенокардией напряжения применение изосорбид 5-моонитрата (Моносана) является оптимальным.

### Литература

1. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Европейского общества кардиологов//Eur. Heart. J. 1997; 18: 394-431.
2. Hutt V. Theodor R. Pabst G. and oth. Bioavailability and pharmacokinetics of a new isosorbide dinitrate spray preparation in healthy volunteers//Arzneimittelforschung 1993; 43; № 8: 842-6
3. Abshagen U.W. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate// Am. J. Cardiol. 1992; 70; №17: 61G-66G.
4. Thadani U. Whitsett T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates// Clin. Pharmacokinet. 1988;15; №1: 32-43.
5. Chasseaud L.F. Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics// Cardiology. 1987; 74; Suppl 1: 6-11
6. Sata H. Inoue K. Nii T. Kuroda T. Influence of diet on the single-dose pharmacokinetics of isosorbide 5-mononitrate and sustained-release isosorbide dinitrate//Biol. Pharm. Bull. 1997; 20; №10: 1111-5.
7. Stockis A. De Bruyn S. Deroubaix X. and oth. Pharmacokinetic profile of a new controlled-release isosorbide-5-mononitrate 60 mg scored tablet (Monoket Multitab)// Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002; 53; №1: 49-56.
8. Evers J. Bonn R. Boertz A. and oth. Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate, isosorbide-2-nitrate and isosorbide-5-nitrate in renal insufficiency after repeated oral dosage//Klin. Wochenschr. 1989; 67: 342-8.
9. Gandini R. Cunietti E. Assereto R. et al. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate in a new sustained release oral form in comparison with a conventional formulation// Arzneimittelforschung. 1987; 37; №7: 836-9.
10. Heidemann R. Gracien E. Menke G. Rietbrock N. Bioverfügbarkeit von retardierten und nicht-retardierten Isosorbid-5-nitrat-Präparaten.Dtsch Med Wochenschr 1987; 112; №18: 719-22.
11. Waller D.G. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999; 34; Suppl 2: S21-7.
12. Thadani, U. Anti-anginal and anti-ischemic efficacy of conventional and slow release formulations of isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris.Z Kardiol 1985; 74; Suppl 4: 21-4.
13. van Hasselt M. Weis, M. Haase W. Treatment of coronary heart disease with isosorbide mononitrate ('Elantan' 20)// Curr. Med. Res. Opin. 1984; 9; №2: 107-12.
14. Mitrovic V. Gessner C. Hain P. and oth. Hemodynamic, anti-ischemic, and neurohumoral effects of slow-release isosorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease after short- and long-term therapy//Clin. Cardiol. 1991; 14; №3: 209-18.
15. Seabra Gomes R. Aleixo A.M. Adao M. and oth. Comparison of the effects of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate and conventional isosorbide dinitrate on exercise performance in men with stable angina pectoris// Am. J. Cardiol. 1990; 65; №20: 1308-12.
16. Hennig L. Andresen D. Hennig A. and oth. Comparison of the effect of isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate in a slow-release form on exercise-induced myocardial ischemia// J. Clin. Pharmacol. 1991; 31; №7: 636-40.
27. Lagioia R. Scrutinio D. Mangini S.G. et al. Efficacia e durata d'azione dell'isosorbide-5-mononitrate nel trattamento dell'angina da sforzo stabile. Confronto con l'isosorbide dinitrate a cessione ritardata//G. Ital. Cardiol. 1985; 15; №3: 299-306.
18. Prakash A. Markham A. Long-acting isosorbide mononitrate. Drugs 1999; 57; №1: 93-9.
19. Herrmann H. Kuhl A. Maier-Lenz H. Der Einfluss des Dosierungszeitpunktes von Isosorbidmononitrat auf objektive und subjektive Parameter der Angina pectoris// Arzneimittelforschung. 1988; 38; №5: 694-8.
20. Лупанов А.В., Алексеева И.А., Васильева Н.Н. и др. Сравнительное изучение изосорбида ди- и моонитратов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом// Клин. Мед. 2000; 78; №9: 52-5.
21. Панченко Е.П., Лагута П.С., Добровольский А.Б., Карпов Ю.А. Влияние 2-недельной терапии изосорбида 5-моонитратом на толерантность к физической нагрузке и частоту приступов стенокардии у больных со стабильной стенокардией//Кардиология., 1997; 12: 10-14.
22. Parker J.O. Controlled release isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris: a comparison with standard formulation isosorbide dinitrate. Can J Cardiol 1991; 7; № 3: 125-30.
23. Neuhaus R. Johnen R. Vydra L. Solbach C. Comparative clinical trial of isosorbide 5-mononitrate and sustained-release isosorbide dinitrate in ischaemic heart disease// Pharmatherapeutica. 1986; 4; №8: 486-95.
24. Bidoggia H. Isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate retard in the treatment of coronary heart disease: a multi-centre study// Curr. Med. Res. Opin. 1987; 10; №9: 601-11.
25. Gunasekara N.S. Noble S. Isosorbide 5-mononitrate: a review of a sustained-release formulation (Imdur) in stable angina pectoris// Drugs. 1999; 57; №2: 261-77.
26. Ganzinger U. Influence of isosorbide-5-mononitrate on the circadian rhythm of angina pectoris//Arzneimittelforschung. 1992; 42; №3:307-10.
27. Larrat E.P. Cost-effectiveness study of nitrate therapy using a decision analysis methodology//Hosp. Formul. 1994; 29; №4: 277-8, 280, 283-4 passim.

Поступила 17/01-2005

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДЫ

Берштейн Л.Л., Новиков В.И., Гришкин Ю.Н.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии, Санкт-Петербург

Современные принципы лечения острого инфаркта, связанные с попыткой ограничения его объема, были впервые сформулированы в 1974 г. [2]. В середине 1990-х гг. было статистически подтверждено, что успешная реперфузия, выполненная при остром инфаркте миокарда с подъемом ST, сопровождается ограничением его размеров, уменьшением степени сократительной дисфункции левого желудочка, и, в результате, улучшением выживаемости. Обобщение данных 9 многоцентровых клинических исследований, изучавших эту категорию больных, показало 21%-ное относительное снижение смертности в течение первого месяца после инфаркта, по сравнению с контролем. Это различие сохранялось и в отдаленные сроки [34]. В результате, коронарная реперфузия стала стандартом лечения при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, и остается таковым уже более 10 лет [10].

Вместе с тем, несмотря на широкое использование реперфузии при остром инфаркте миокарда, наиболее часто в форме системного тромболизиса, однозначная оценка эффективности вмешательства, необходимая для принятия верного клинического решения, нередко представляет затруднения. Более того, само представление об эффективной реперфузии в последние годы претерпевает некоторые изменения, которые характеризуются расширением данного понятия: от ликвидации окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии к достижению адекватной перфузии снабжаемого ей миокарда [24]. Настоящий обзор посвящен анализу современных концепций адекватной реперфузии миокарда и методам, используемым для оценки ее успешности.

«Золотым стандартом» оценки эффективности реперфузии при инфаркте миокарда длительное время служила коронарография. Обоснованность такого подхода подтверждалась в экспериментальных работах, указывавших на связь размеров инфаркта с длительностью окклюзии эпикардиальной коронарной артерии [22], а позднее и наблюдением за пациентами, которым выполнялся тромболизис при остром инфаркте миокарда с последующим ангиографическим контролем. Оказалось, что восстановление нормального кровотока в инфаркт-связанной артерии является важным самостоятельным предиктором восстановления функции левого желудочка и выживаемости

после тромболизиса при остром инфаркте миокарда [32]. В связи с этим общепринятой стала концепция «открытой артерии»: хорошая «проходимость» инфаркт-связанной артерии означает успех реперфузии и коррелирует с благоприятным клиническим исходом.

В 1985 году для оценки восстановления коронарного кровотока в результате тромболизиса или коронарной ангиопластики/стентирования при коронарографии была предложена классификация TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), которая в дальнейшем стала широко использоваться [33]. Согласно данной классификации, степень (градация) 0 соответствует отсутствию кровотока дистальнее места обструкции; степень 1 («проникновение без кровотока») – контраст проникает дистальнее места окклюзии, но не полностью «окрашивает» артерию; степень 2 («неполный» кровоток) – контрастируется вся артерия дистальнее обструкции, но поступление контраста в дистальную часть сосуда и/или его вымывание из нее медленнее, чем в зонах, снабжаемых нормальной коронарной артерией, или чем в проксимальной части той же артерии; степень 3 («нормальный кровоток») – антероградный кровоток и вымывание контраста в части сосуда дистальнее места окклюзии происходят с той же скоростью, что в проксимальной части той же артерии или в непораженной артерии.

Оказалось, что в случае проведения тромболизиса, который вследствие его большей доступности используется для реперфузии значительно более часто, чем эндоваскулярное вмешательство, даже при применении наиболее «агрессивных» схем терапии кровотока TIMI-3 через 90 минут от начала введения фибринолитического агента достигается лишь у 50-70% пациентов [25, 29]. При этом у пациентов, у которых эпикардиальной реперфузии добиться не удалось, прогностическое преимущество проведения экстренной «спасительной» коронарной ангиопластики/стентирования окклюзированной инфаркт-связанной артерии перед консервативной тактикой может считаться доказанным, во всяком случае, если они относятся к категории умеренного или высокого риска [1]. Такое преимущество может стать еще более заметным при более широком использовании при эндоваскулярных процедурах препаратов группы инги-

биторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa и стентирования [9].

Поскольку рутинный ангиографический контроль состояния инфаркт-связанной артерии после тромболитика, как правило, невыполним по экономическим и техническим причинам, было проведено множество исследований, направленных на разработку неинвазивных критериев удачи/неуспеха тромболитика. Выявление таких критериев дало бы возможность неинвазивно определять кандидатов на проведение немедленной ангиопластики/стентирования после неудачного тромболитика.

Наибольший интерес представляли бы критерии, оценка которых не очень затруднительна и выполнима «у постели больного». Для выявления такого рода критериев в основном анализировались следующие параметры: динамика загрудинных ангинозных болей, изменения сегмента S-T, «профиль» ферментов-маркеров некроза миокарда и реперфузионные аритмии.

#### **Клинические параметры**

Изучение простых клинических параметров в качестве возможных индикаторов успешной реперфузии было предпринято в самом начале «реперфузионной эры» и продолжается по настоящее время. Из изучавшихся возможных клинических предикторов реперфузии только разрешение ангинозных болей и реперфузионные аритмии оказались связаны с восстановлением проходимости инфаркт-связанной артерии. Согласно данным R.H. Christenson et al. [5] у пациентов с кровотоком 2-3 градации по TIMI после тромболитика боль в груди, оцененная в баллах по 10-балльной шкале, была достоверно меньше, чем у пациентов с кровотоком TIMI 0-1. Вместе с тем выяснилось, что персистенция боли не позволяет диагностировать сохраняющуюся окклюзию [19].

Данные относительно значения аритмий в качестве индикатора реперфузии противоречивы. Ряд авторов выявляет связь возникновения аритмий с успешной реперфузией. При этом наиболее специфичной, а некоторыми авторами — единственной специфичной для реперфузии аритмией называется ускоренный идиовентрикулярный ритм [3]. Вместе с тем по другим данным, ускоренный идиовентрикулярный ритм может являться проявлением ишемии миокарда, а не успешной реперфузии, и не коррелирует с проходимостью инфаркт-связанной артерии [19, 4].

Такие результаты позволили R.M. Califf et al. [3] сделать вывод о неспособности отдельных клинических параметров идентифицировать состояние эпикардиальной перфузии после тромболитика.

#### **Динамика сегмента ST**

В эксперименте было показано, что степень элевации сегмента ST коррелирует с объемом некроза мио-

карда, выявляемым гистологически, и, соответственно, с тяжестью его поражения [20]. Аналогичным образом, реперфузия миокарда сопровождается быстрым разрешением подъема ST [12].

Разрешение элевации ST в качестве маркера успешной реперфузии исследовалось многократно. Для оценки уровня девиации ST используется ряд способов. Первый и наиболее простой — использование для анализа одного отведения с наибольшей исходной элевацией ST [28]. Следует отметить, что при оценке ST в одном отведении при передних инфарктах измеряется действительно максимальная элевация ST, в то время как при инфарктах нижней локализации за измеряемую величину «элевации ST» принимается либо истинный подъем ST в одном из нижних отведений, либо, напротив, депрессия ST в одном из реципрокных грудных отведений V1-V4, в зависимости от того, какая величина больше [27]. Это может создавать путаницу в терминах. Второй способ — анализ суммы отклонения ST во всех отведениях, где имеет место его исходный подъем. Хотя в большинстве последних работ используется оценка суммы отклонения ST, метод с использованием одного отведения, по-видимому, не уступает ему в надежности в предсказании проходимости инфаркт-связанной артерии [36]. Для верной оценки эффективности реперфузии эпикардиальной коронарной артерии по динамике сегмента ST важна локализация инфаркта. Показано, что при примерно одинаковых показателях коронарного кровотока в эпикардиальных артериях после реперфузии, у пациентов с передними инфарктами наблюдается существенно меньшее снижение ST, чем у пациентов с инфарктами нижней стенки. В связи с этим предложено считать, что «порогом» эффективности эпикардиальной реперфузии при инфарктах нижней стенки должно служить снижение ST на 70% от исходной величины, в то время как при инфарктах передней локализации — 50%-ное снижение степени подъема ST [6].

Указанные пороговые величины применяются преимущественно для сравнения двух электрокардиограмм, снятых до и после тромболитика с интервалом 60-180 мин. (как правило, 60-90 мин. при использовании альтеплазы, и 90-180 мин. в случае применения стрептокиназы). Данный способ оценки ЭКГ преобладает в практике, но в то же время имеет недостатки. Во-первых, он не всегда позволяет зарегистрировать истинное максимальное отклонение сегмента ST, которое может не совпадать по времени с моментом съемки исходной электрокардиограммы. Это ведет к недооценке степени последующего снижения ST и эффективности реперфузии. Во-вторых, эпикардиальный кровоток способен значительно меняться в течение первых часов после реперфузии: может иметь место как дальнейшее улучшение проходимости инфаркт-связанной артерии, так и реокклюзия, в том числе бес-

симптомная. Таким образом, ЭКГ, зарегистрированная через фиксированный промежуток времени после начала тромболизиса, может не отражать конечное состояние эпикардального кровотока. Чтобы более адекватно оценить сложные процессы, сопровождающие реперфузию, используется третий способ оценки динамики ST – длительный (обычно до 24 часов) мониторинг сегмента ST. При таком способе оценки обычно анализируется время до развития стойкого снижения ST: на 50% в отведении с его максимальным исходным подъемом без ранней реэлевации [36]. Понятно, что наиболее адекватно оценить динамику реполяризации позволяет постоянный мониторинг, однако он и наиболее сложен и дорог.

Независимо от варианта оценки, разрешение элевации ST позволяет с большой точностью предсказать проходимость инфаркт-связанной артерии (положительная предсказывающая ценность 90%) [38]. В случае полной нормализации сегмента ST через 90 мин. вероятность проходимости инфаркт-связанной артерии составляет 92-94%, а вероятность кровотока TIMI-3 – 70-80% [6,40].

#### Концентрация ферментов – маркеров некроза миокарда

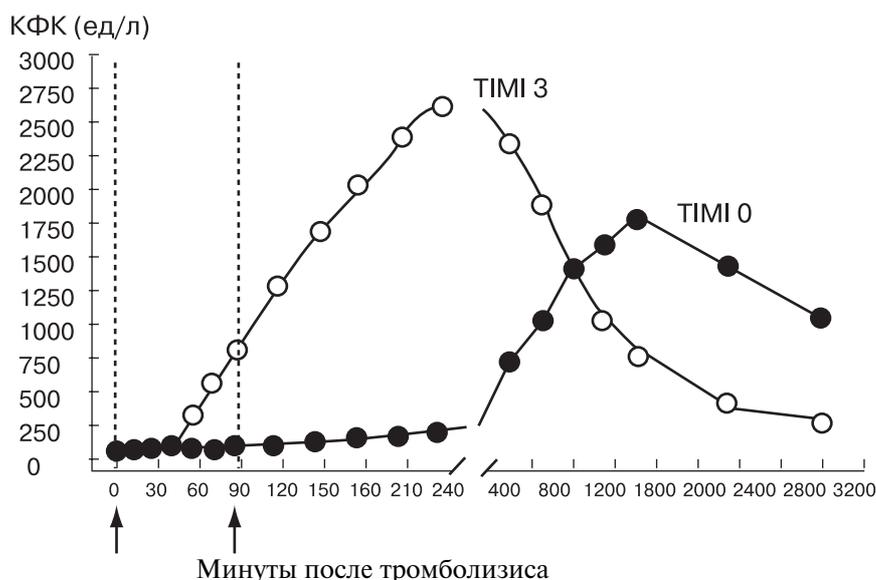
С целью анализа эффективности реперфузии в основном используется измерение уровней креатинфосфокиназы (КФК), МВ-фракции КФК, сердечных тропонинов I и T (сTnI, сTnT), миоглобина, а также сочетанный анализ уровней этих ферментов [5]. Хорошо известно, что успешная реперфузия сопровождается быстрым и ранним нарастанием сывороточных концентраций этих ферментов. Это объясняется «вымыва-

нием» их из ткани миокарда после восстановления эпикардального кровотока [35]. В ряде работ было продемонстрировано, что повышение уровня «сердечных» ферментов через 60-90 минут от начала тромболизиса позволяет диагностировать успешность эпикардальной реперфузии [31] (рис.1).

Среди изучаемых сывороточных маркеров наибольшую ценность в предсказании восстановления нормального эпикардального кровотока продемонстрировал миоглобин, превосходящий при прямом сравнении МВ-фракцию КФК, и сердечные тропонины. Это связано с особенностями его кинетики – наиболее ранним высвобождением и ранним же исчезновением из кровотока, а также малым размером молекулы миоглобина [39].

Для повышения эффективности диагностики часто используется не просто оценка уровня сердечного маркера через 60-90 мин., а рассчитывается соотношение его концентраций до и после фибринолиза (концентрация через 60-90 мин./исходная концентрация), либо средняя скорость нарастания содержания маркера в течение тех же 60-90 мин. В частности, согласно данным М.Ж.Танасиевич et al. [31], через 60 мин. после тромболизиса альтеплазой у пациентов, у которых был достигнут эпикардальный кровоток 2-3 градации по TIMI, средняя концентрация миоглобина повысилась в 8,9 раза по сравнению с исходной, МВ-фракции КФК – в 5,9 раза, тропонина I – в 3,4 раза. Аналогичные показатели для пациентов с кровотоком 0-1 градации по TIMI составили, соответственно, 1,5, 1,9 и 1,0 (все различия достоверны).

Суммируя описание критериев эпикардальной реперфузии, оцениваемых «у постели больного» и на-



**Рис. 1** Динамика концентрации креатинфосфокиназы в крови после тромболизиса при успешной (TIMI-3) и неудачной (TIMI-0) эпикардальной реперфузии [24].

**Примечание:** КФК-креатинфосфокиназа.

ибо более легко получаемых в практической работе, следует сказать, что им присущ общий недостаток — неспособность надежно предсказать неудачу восстановления эпикардального кровотока.

Иными словами, отсутствие разрешения ангинозных болей, нормализации сегмента ST или быстрого повышения концентрации «сердечных маркеров» не всегда означает, что у пациента имеет место окклюзия инфаркт-связанной эпикардальной артерии [19, 6, 18].

По разным данным, у 25-30% пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых достигнуто восстановление нормального антероградного эпикардального кровотока, отсутствует реперфузия на миокардиальном уровне [14], т. е. не происходит нормализации микроциркуляции миокарда в бассейне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии. Хотелось бы несколько подробнее остановиться на механизмах, клиническом значении и методах диагностики этого феномена, который получил название *no-reflow*.

#### **Феномен *no-reflow***

Согласно определению R.A.Kloner et al. [16], феномен *no-reflow* представляет собой неадекватную перфузию миокарда после устранения временной окклюзии эпикардальной коронарной артерии. В клинической практике различают *no-reflow*, развивающийся после фармакологической или механической реваскуляризации при остром инфаркте миокарда, и «ангиографический» *no-reflow*, возникающий при эндоваскулярном вмешательстве на коронарной артерии по поводу фиксированного стеноза при стабильной ишемической болезни сердца [8].

В формировании феномена *no-reflow*, по-видимому, вносят свой вклад и ишемия, вызванная окклюзией коронарной артерии, и реперфузионное повреждение. Ишемия сопровождается отеком кардиомиоцитов, повреждением эндотелия капилляров миокарда. При реперфузии на фоне продолжения этих процессов происходит накопление в капиллярах тромбоцитов, фибрина и лейкоцитов. Последние являются источником свободных радикалов кислорода, оказывающих дополнительный повреждающий эффект на микроциркуляторное русло. В результате происходит расширение исходной зоны *no-reflow*.

Важно отметить, что *no-reflow* при реперфузии по поводу острого инфаркта миокарда, обсуждаемой в данной работе, имеет дополнительные особенности. В случае выполнения тромболитического или прямого ангиопластики/стентирования при остром инфаркте миокарда, к механизмам *no-reflow* добавляется дистальная микроэмболизация атеросклеротическими массами, микротромбами и тромбоцитарными агрегатами. По сути дела, в случае *no-reflow* ишемия миокарда не разрешается — только ее причина находится не на уровне

эпикардальной артерии, а «ниже», в микроциркуляторном русле. В результате, степень *no-reflow* тесно коррелирует с объемом необратимого инфарктного повреждения миокарда, т. е. некроза; в то же время наличие микроциркуляции свидетельствует об обратимом поражении — стентировании [23].

Не удивительно, что клиническое значение отсутствия миокардиальной перфузии аналогично недостижению хорошей эпикардальной реперфузии — у пациентов с феноменом *no-reflow* при кровотоке градации 3 по ТИМ1 в инфаркт-связанной артерии наблюдается плохое восстановление функции левого желудочка, высок риск тяжелых аритмий, развития сердечной недостаточности и сердечной смерти [14, 21].

С позиций представления о *no-reflow*, неспособность «простых» клинических маркеров (отсутствие разрешения болей в груди, элевации сегмента ST, быстрого нарастания уровня ферментов) точно диагностировать неудавшуюся эпикардальную реперфузию вполне объяснима — просто с их помощью невозможно сказать, «на каком уровне» не произошло восстановление кровотока [6, 39, 14, 30]. В этих случаях возможно как персистирование окклюзии эпикардальной артерии, так и развитие *no-reflow*. С другой стороны, логично было бы считать, что «простые» маркеры реперфузии являются интегральными параметрами, которые отражают полноценность реперфузии как на эпикардиальном уровне, так и на уровне микроциркуляции. Между тем, оказалось, что из обсуждаемых трех маркеров только быстрое разрешение элевации ST позволяет успешно верифицировать реперфузию как на эпикардиальном, так и на миокардиальном уровне [28]. Кроме того, оценка динамики сегмента ST является косвенным методом, который не может служить «золотым стандартом» при решении вопроса об эффективности миокардиальной реперфузии. В связи с этим для верификации феномена *no-reflow* в миокарде предложено использовать ряд других методик. Наиболее важные из них описываются ниже.

#### **Миокардиальная контрастная эхокардиография (МКЭхоКГ)**

Для выполнения исследования внутривенно вводятся микропузырьки, способные проходить, не разрушаясь, через капилляры малого круга кровообращения. После попадания в сердце, пузырьки остаются внутри мелких сосудов миокарда и не захватываются кардиомиоцитами. Размер их меньше длины ультразвуковой волны, поэтому они не отражают ультразвуковые лучи, как другие структуры сердца, а рассеивают их. Таким образом, относительная концентрация микропузырьков в той или иной зоне миокарда отражает его объемный кровоток. Это дает представление о сохранности и функциональном состоянии микроциркуляции. Благодаря очень высокому пространственному

разрешению, возможна даже оценка трансмурального распределения перфузии миокарда [15].

Хорошая микроциркуляция в инфарктной зоне отражает успех как эпикардиальной, так и миокардиальной реперфузии; МКЭхоКГ позволяет с чувствительностью 88% и специфичностью 74% предсказать восстановление функции поврежденного миокарда в зоне инфаркта. Отрицательная предсказывающая ценность миокардиальной контрастной эхокардиографии в отношении отсутствия восстановления функции в зоне инфаркта (т.е. способность исключить no-reflow при реперфузии) также очень высока – более 90% [26]. На сегодняшний день она считается лучшим методом диагностики no-reflow, превосходя в этом отношении все прочие используемые диагностические методики. Тем не менее, вследствие высокой технической сложности и инвазивного характера МКЭхоКГ выполняется сегодня лишь в специализированных центрах.

#### **Перфузионная сцинтиграфия**

Из разновидностей этой методики для демонстрации no-reflow главным образом используется однофотонная эмиссионная компьютерная томография с препаратами технеция. Принцип диагностики схож с принципом, используемом при миокардиальной контрастной эхокардиографии – распределение изотопного препарата на получаемом «срезе» миокарда пропорционально объемному кровотоку в нем. Отсутствие захвата радиоизотопного препарата миокардом после реваскуляризации указывает на no-reflow. Показано, что степень дефекта накопления препарата технеция отражает тяжесть поражения микроциркуляции и способна предсказать степень последующей дисфункции левого желудочка. Иначе говоря, методика позволяет количественно оценивать тяжесть no-reflow [17].

Ограничением метода являются его высокая стоимость и сложность, что мешает использовать его в условиях лечения острого инфаркта миокарда.

#### **Методики, связанные с ангиографией**

Из вышесказанного ясно, что быстрая диагностика неэффективности миокардиальной реперфузии представляет достаточно большие трудности. Для нее требуется привлечение технически сложных дополнительных методов обследования, что в условиях большинства клиник невозможно. В качестве альтернативы, в дополнение к шкале ТИМІ, оценивающей эпикардиальную перфузию, относительно недавно были разработаны две ангиографические методики, позволяющие оценить адекватность перфузии миокарда – количество кадров по ТИМІ и градация контрастирования миокарда.

Количество кадров по ТИМІ. Принцип методики заключается в подсчете кадров киноплёнки, которое требуется для записи прохождения контраста по ин-

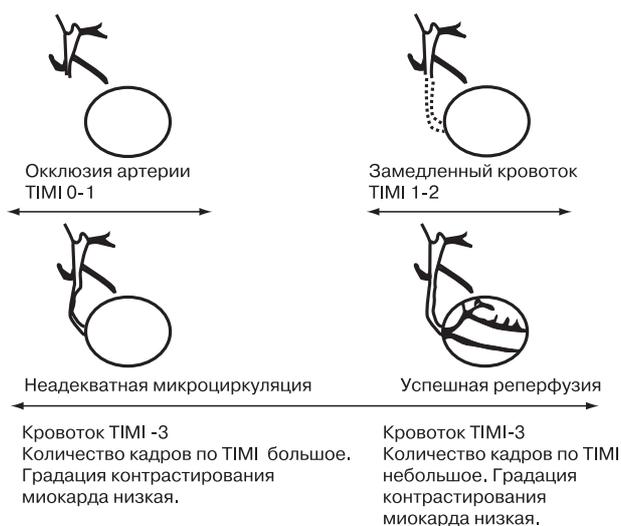
фаркт-связанной коронарной артерии до первого дистального анатомического ориентира во время ангиографического исследования, производимого после реперфузии. В качестве указанных анатомических ориентиров используются: для передней межжелудочковой артерии – дистальная бифуркация (место отхождения наиболее дистальной ветви, обычно вблизи вершины сердца); для огибающей артерии – ее наиболее длинная ветвь, в которую попадает контраст после прохождения места окклюзии; для правой коронарной артерии – первая ветвь после бифуркации, т.е. отхождения задней межжелудочковой ветви. Скорость достижения контрастом обозначенных дистальных точек определяется состоянием микроциркуляции [13].

*Градация контрастирования миокарда.* Оценивается поступление ангиографического контраста в зону миокарда, снабжаемую инфаркт-связанной артерией. Для этого выбирается оптимальная ангиографическая проекция, чтобы избежать наложения на область интереса проекции других участков миокарда. Предложена 4-балльная шкала: от 0 – отсутствия контрастирования миокарда до 3 баллов – нормального контрастирования миокарда, сравнимого с контрастированием неповрежденного миокарда, снабжаемого другой артерией [37].

Использование этих ангиографических методик дает возможность получать в ходе рутинной коронарографии (при условии ее высокого технического качества) полную информацию о перфузии, как на уровне артерии, так и на уровне миокарда. Когда методом реваскуляризации при инфаркте служит прямая ангиопластика/стентирование, это особенно удобно, так как исключает необходимость применения дополнительных методов обследования для оценки адекватности реперфузии.

Разработка ангиографических методов оценки перфузии миокарда позволила использовать современную формулу успешной реперфузии («Эпикардиальная перфузия, соответствующая ТИМІ-3 + признаки адекватной реперфузии миокарда») и в ангиографической лаборатории (рис. 2).

При наличии оборудования для внутрикоронарного ультразвукового исследования, ангиографическая оценка no-reflow может быть дополнена доплеровским исследованием коронарного кровотока. В результате уменьшения при no-reflow объема крови, способной депонироваться в миокарде, количество крови, которая может поступить туда в диастолу, ограничено. В связи с этим интракоронарный доплеровский спектр при no-reflow характеризуется быстрым снижением скорости замедления диастолического потока. В систолу часть депонированной в миокарде крови поступает ретроградно в эпикардиальную артерию, при этом регистрируется ретроградный систолический поток [8].



**Рис 2.** Оценка эффективности реперфузии при ангиографии. После восстановления проходности эпикардиальной артерии перфузия миокарда восстанавливается, если не пострадала микроциркуляция [24].

Применение методов диагностики по-reflow, дополняя информацию о состоянии эпикардиального кровотока после реперфузии, позволяет, как уже говорилось выше, более точно оценивать сердечный прогноз, а также сравнивать эффективность различных схем тромболитической терапии.

Таким образом, при выполнении фармакологической реперфузии при остром инфаркте миокарда приходится решать следующие задачи: 1) оценка эффективности эпикардиальной реперфузии с целью определения кандидатов для «спасительной» коронарной ангиопластики/стентирования; 2) «интегральная» оценка успеха реперфузии на уровне эпикардиальной артерии и на уровне миокардиальной микроциркуляции с прогностической целью, а также для сравнения новых режимов реперфузионной терапии.

Как уже упоминалось выше, использование клинических, электрокардиографических и ферментных маркеров по отдельности не дает возможности предсказать неудачу эпикардиальной реперфузии. Наиболее простая перспектива преодоления этого ограничения, которая предлагается в последнее время – разработка индексов и алгоритмов, комбинирующих эти параметры. Пример такого рода алгоритма приводится на рис. 3. Такой простой прием позволяет довести точность предсказания неудачи эпикардиальной реперфузии до 90% [11].

Что касается оценки успеха реперфузии в широком смысле, то из простых клинико-инструментальных предикторов наиболее надежным является быстрое снижение сегмента ST. Оценка этого доступного показателя, не требующая специальных дополни-

тельных исследований, по-видимому, наиболее удобна в практическом смысле. Изучается также роль динамики уровня «сердечных ферментов» в крови в оценке успеха реперфузии. Очевидно, что раннее возрастание концентраций маркеров некроза может указывать на успех миокардиальной реперфузии, но точные критерии такой оценки пока не разработаны.

Представляется очень перспективным и использование специальных методов исследования микроциркуляции. Адекватная микроциркуляция в зоне инфаркта возможна только в случае проходности инфаркт-связанной артерии и отсутствия по-reflow, поэтому для оценки успеха реперфузии в целом достаточно, например, проведения МКЭхоКГ. Развитие технологии (усовершенствование препаратов, используемых для контрастирования, увеличение возможностей ультразвуковых приборов) постепенно делает эту методику все более легко выполнимой. Не исключено, что с учетом ее высокой диагностической ценности, она через какое-то время сможет применяться достаточно широко.

Что касается оценки эффективности механической реваскуляризации, то, с современных позиций, она также не должна ограничиваться определением эпикардиального кровотока по TIMI, но должна включать в себя исследование эффективности миокардиальной реперфузии.

Только такой подход позволяет сделать вывод о том, достигнута ли конечная цель реперфузионной терапии – восстановление адекватного кровоснабжения миокарда в зоне риска, и только достижение этой цели позволяет говорить о полном успехе реперфузии.



**Рис 3.** Алгоритм неинвазивной диагностики неудачи эпикардиальной реперфузии. Проценты обозначают примерную долю пациентов с окклюзией инфаркт-связанной артерии (TIMI 0-1) [7].

### Литература

1. Antman E.M., Giugliano R.P., Gibson C.M. et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial // *Circulation* 1999;99(21):2720-32.
2. Braunwald E., Maroko P.R. The reduction of infarct size: an idea whose time (for testing) has come // *Circulation*. 1974;50(2):206-9.
3. Califf R., O'Neil W., Stack R. et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis // *Ann. Intern. Med.* 1988;108(5):658-662.
4. Chlidakis J.A., Vlachos N., Patsouras N et al. Usefulness of reperfusion ventricular arrhythmias in non-invasive prediction of early reperfusion and sustained coronary artery patency in acute myocardial infarction // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2001;12(3):231-6.
5. Christenson R.H., Ohman E.M., Topol E.J. et al. Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables // *Circulation* 1997;96(6): 1776-1782.
6. de Lemos J.A., Antman E.M., McCabe C.H., et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy // *Am. J. Cardiol.* 2000;85(3): 299-304.
7. de Lemos J.A., Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy // *J. Am. Coll. Cardiol* 2001;38(5):1238-94.
8. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // *Eur. Heart. J.* 2001;22(9):729-739.
9. Ellis S.G., Da Silva E.R., Spaulding C.M et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences // *Am. Heart. J.* 2000;139(6):1046-53.
10. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients // *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
11. French J.K., Ramanathan K., Stewart J.T. et al. A score predicts failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction // *Am. Heart. J.* 2003;145(3):508-14.
12. Ganz W., Buchbinder N., Marcus H, et al. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction // *Am. Heart. J.* 1981;101(1):4-13.
13. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L. et al. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow // *Circulation*. 1996;93(5):879-888.
14. Ito H., Tomooka T., Sakai N. et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction // *Circulation*. 1992;85(5):1699-705.
15. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography // *Current Problems in Cardiology*. 1997;22(11):553-635.
16. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog // *J. Clin. Invest.* 1974;54(6):1496-508.
17. Kondo M., Nakano A., Saito D., Shimono Y. Assessment of "microvascular no-reflow phenomenon" using Technecium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(4):898-903.
18. Laperche T., Steg P., Dehoux M. et al. A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction // *Circulation*. 1995;92(8):2079-86.
19. Lincoff A.M., Topol E.J. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // *Circulation*. 1993;88(3):1361-74.
20. Maroko P.R., Kjekshus J.K., Sobel B.E. et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions // *Circulation*. 1971;43(1):67-82.
21. Morishima I., Sone T., Okumura K. et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first anterior myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(4):1202-1209.
22. Reimer K.A., Lowe J.E., Rasmussen M.M., Jennings R.B. The wave-front phenomenon of ischemic cell death: myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs // *Circulation*. 1977;56(7):786-94.
23. Rezkalla S.H., Kloner R.A. No-reflow phenomenon // *Circulation*. 2002;105(5):656-662.
24. Roe M.T., Ohman E.M., Maas A.C.P, et al. Shifting the open artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(1):9-18.
25. Ross A.M., Coyne K.S., Moreyra E. et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion // *Circulation*. 1998;97(16):1549-56.
26. Santoro G.M., Valenti R., Buonamici P. et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty // *Am. J. Cardiol.* 1998;82(8):932-7.
27. Schroeder K., Wegscheider K, Zeymer U., Schroeder R. Extent of ST-segment deviation in the single ECG lead of maximum deviation present 90 or 180 minutes after start of thrombolytic therapy best predicts outcome in acute myocardial infarction // *Z. Kardiol.* 2001;90(8):557-567.
28. Schroeder K., Wegscheider K, Zeymer U., Schroeder R. Prediction of long-term outcome by the extent of the existing ST-segment deviation in a single electrocardiographic lead shortly after thrombolysis in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2003;91(4):454-456.
29. Simes R.J., Topol E.J., Holmes D.R., et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion // *Circulation*. 1995;91(7):1923-8.
30. Stewart J., French J., Theroux P. et al. Early non-invasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;31(7):1499-1505.
31. Tanasijevic M.J., Cannon P.C., Wybenga D.R. et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin-I assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A // *Am. Heart. J.* 1997;134(4):622-30.
32. The GUSTO-I Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1993;329(22):1615-22.
33. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I findings: TIMI Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1985;312(14):P932-936.
34. Van de Werf F. Thrombolysis for acute myocardial infarction: why is there no extra benefit after hospital discharge? // *Circulation*. 1995;91(10):2862-4.
35. van der Laarse A., van der Wall E.E., van den Pol R.C., et al. Rapid enzyme release from acutely infarcted myocardium after early thrombolytic therapy: washout or reperfusion damage? // *Am. Heart. J.* 1988;115(4):711-6.
36. van't Hof A., Liem A., de Boer M., Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction // *Lancet* 1997;350(9078):615-9.
37. van't Hof A.W.J., Liem A., Suryapranata H. et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial blush grade // *Circulation* 1998;97(23):2302-2306.
38. Verheugt F.W., Meijer A., Lagrand W.K, Van Eenige M.J. Reocclusion: the flip side of coronary thrombolysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;27(4):766-73.
39. Zabel M., Hohnloser S.H., Koster W. et al. Analysis of creatine kinase-MB, myoglobin, and Troponin-T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis // *Circulation* 1993;87(5):1542-50.
40. Zeymer U., Schroeder R., Neuhaus K.L. Noninvasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction: results of the angiographic substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial // *Eur. Heart. J.* 2001; 22(9):769-75.

Поступила 10/03-2004

## СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКСИД АЗОТА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Задионченко В. С., Погонченкова И. В., Нестеренко О. И., Холодкова Н. Б., Багатырова К. М.*  
Московский государственный медико-стоматологический университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и по сей день остается одной из основных проблем современной кардиологии. По результатам Фремингемского исследования, частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2,5-2,7 на 1000 всех обращений в год, а число больных ХСН составило 2% от всех госпитализированных в стационары. Среди лиц старше 60 лет, особенно мужского пола, не страдающих ИБС и считающих себя здоровыми, в условиях нагрузочных проб в 11,5% случаев выявляют начальную стадию ХСН [22, 38].

Прогноз ХСН сопоставим с прогнозом злокачественных опухолей: 50% больных, страдающих тяжелой ХСН, умирают в течение года; при развитии легких форм заболевания прогноз также остается неблагоприятным – до 50% больных умирают в течение пяти лет. Средний срок выживаемости при ХСН составляет 1,7 лет у мужчин и 3,2 года у женщин [22].

Важным аспектом данной проблемы является экономический вопрос. Затраты на лечение ХСН составляют в среднем 1-2% от суммы всех расходов на здравоохранение. Поэтому вполне естественно, что на протяжении многих лет и даже десятилетий исследователи искали средства, позволяющие повысить качество жизни таких больных, увеличить ее продолжительность.

В настоящее время ХСН рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейроэндокринной регуляции и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции [26].

Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является уменьшение сердечного выброса, что приводит к снижению артериального давления, основное значение которого заключается в регуляции и поддержании кровотока в жизненно важных органах и мышцах. Низкое артериальное давление стимулирует барорецепторы, в результате чего увеличивается поток импульсов в ЦНС, что проявляется повышением активности САС и РААС с приростом сердечного выброса (положительное инотропное действие катехоламинов) и улучшением кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры [26, 46].

При ХСН в условиях длительной гиперактивации нейрогуморальной системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы, и сердце в значительной мере теряет способность активно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины. Повышение активности САС и РААС способствует повышению активности других нейрогормонов и медиаторов (АДГ, фактора некроза опухоли-ФНО-б, цитокинов, эндотелинов и др.), что приводит к задержке соли и жидкости и формированию отеочного синдрома. У больных с ХСН имеется избыточная секреция АДГ, что, как правило, обнаруживается на поздних стадиях развития ХСН, и вероятнее всего связана с более высоким уровнем активности нейрогуморальной системы и значительным снижением инотропной функции миокарда. Патогенез избыточной продукции АДГ представляется следующим образом: высокая активность нейрогуморальной системы сопровождается повышением уровня циркулирующих ангиотензина-II и адреналина, которые обладают прямым стимулирующим действием на секрецию АДГ. У больных с тяжелой ХСН при низком сердечном выбросе происходит активация барорецепторов, расположенных в левом предсердии, поллой вене, легочных венах, откуда сигналы передаются в гипоталамус, вызывая выделение вазопрессина, оказывающего прямое вазоконстрикторное действие на сосудистую стенку. В результате длительной периферической вазоконстрикции и гиперволемии увеличивается пред- и постнагрузка на сердце, что способствует прогрессированию ХСН [4, 26, 48, 53].

В настоящее время существенное значение отводится роли предсердного натрийуретического фактора (ПНФ) в патогенезе ХСН. Значение его трудно переоценить, так как это основная система, противостоящая эффектам РААС, САС, вазопрессина. Главным стимулом к его выделению является растяжение предсердий и повышение трансмурального предсердного давления. Основными эффектами ПНФ являются повышение уровня клубочковой фильтрации через увеличение в них гидростатического давления, уменьшение реабсорбции натрия и воды в проксимальном и дистальном отделах петли Генле, увеличение кровотока в мозговом веществе почек. При ХСН происходит уменьшение выработки ренина юкстагломерулярными клетками, вазодилатация, блокада высвобождения ренина и вазопрессина, а также стимуляция секреции альдостерона под влиянием анги-

Таблица 1

## Основные функции эндотелия и их нарушения

Функция эндотелия	Гормоны и факторы эндотелия, обеспечивающие данную функцию	Маркеры дисфункции эндотелия
Регуляция тонуса сосудов	Сосудорасширяющие – оксид азота (NO), простаглицлин, брадикинин Сосудосуживающие – эндотелин1, ангиотензин II, простаглицлины H2 и G2	Нарушение эндотелий-зависимой релаксации сосудов.
Регуляция проницаемости сосудов	Свободные радикалы: оксид азота (NO), анион супероксида (O <sup>2-</sup> ), анион пероксинитрита (OONO), протеинкиназа С.	Повышение проницаемости сосудов: отек, альбуминурия, миграция липопротеидов П под интиму сосудов.
Регуляция свертываемости крови	Про- и антиромботические факторы – тромбомодулин, фактор Виллебранда, гепарин – сульфат протеогликан. Активаторы и ингибиторы фибринолиза – тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор тканевого активатора плазминогена-1	Гиперкоагуляция. Тромбообразование.
Ремоделирование сосудов	Тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов	Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, накопление внеклеточного матрикса.
Адгезия лейкоцитов	Е-селиктин, Р-селиктин, внутриклеточная молекула адгезии-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1	Повышение адгезивности клеток крови.

отензина II. Поэтому можно предположить ключевое значение этих пептидов в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками ХСН.

**Клиническое значение эндотелиальной дисфункции**

В последние два десятилетия доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний вообще и ХСН в частности особое место занимает эндотелиальная дисфункция [44]. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными ЛПНП, с гиперхолестеринемией, с гипергликемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции, как эндокринного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [14, 36, 44].

Под дисфункцией следует понимать уменьшение дилатации сосудов и нарастание вазоконстрикции, активацию системы цитокинов и нарушение тромборезистентности сосудистой стенки [2, 41]. Суть эндотелиальной дисфункции можно сформулировать следующим образом: те вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами (через взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелия и выделения последним NO), при дисфункции не способны больше оказывать свое релаксирующее действие (и могут даже, наоборот, вызывать спазм). Происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия, и преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток

на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация.

Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [7].

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале Nature в 1980г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных нейрогуморальных механизмов. Это привело к открытию вазодилатирующей субстанции, названный эндотелий-релаксирующим фактором. Позднее он был идентифицирован как оксид азота [23, 29, 35].

NO синтезируется из гуанидинового атома L-аргинина синтазой оксид азота, которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [45]. NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых они были обнаружены. По физиологическим свойствам NO-синтазы подразделяются на конститутивные, то есть ферменты со стабильной активностью – нейрональная NO-синтаза (nNOS или NOS I), эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS III) и индуцибельную NO-синтазу (iNOS или NOS II), активность которой регулируется цитокинами [39]. При активации iNOS происходит продолжительное повышение уровня NO [42]. Ген iNOS человека локализован в 17-й хромосоме [7]. При этом продукция NO может в 1000 раз превышать количество NO, продуцируемое конститутивной NOS.

Таблица 2

**Основные клеточные мишени NO**

Железосодержащие ферменты и белки	SH-группы, содержащие ферменты и белки	Активные формы кислорода
Примеры мишеней		
Гц, NOS, Hb, ферменты: митохондрий, цикла Кребса, синтеза белка	Гемоглобин, факторы транскрипции	Супероксидный радикал
Биологическая роль взаимодействия NO с мишенью		
Цитотоксический эффект макрофагов, расслабление мышц и сосудов и ЖКТ, перенос кислорода, образование АТФ, нервная передача	Регуляция активности SH- содержащих ферментов, регуляция синтеза белка	Септический и геморрагический шок, ишемические и язвенные повреждения органов

NO является мощным эндогенным вазодилататором, вызывая расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления, процессах коагуляции крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию [29, 35,49]. Оксид азота подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [13,48], может ингибировать пролиферацию клеток в легочных сосудах, и таким образом изменять процессы их структурной перестройки, которые имеют место при гипоксии у больных ХОБЛ. Он необходим и для нормальной работы центральной и вегетативной нервной системы. NO регулирует деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [45].

Важным представляется способность NO экспрессировать синтез ряда важнейших белков и ферментов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции: это стресс-белки, ферритин, белки антиоксидантной защиты, ядерный белок P53, ответственный за блокаду злокачественных новообразований. Также NO может влиять на активность многих белков и ферментов – гуанилатциклазы, рибонуклеотидредуктазы, компонентов дыхательной цепи митохондрий и гликолиза, фактора транскрипции NFkB, цитохрома P450, белков ионных каналов. Наряду с регуляторными функциями NO проявляет и цитотоксическую активность как один из основных компонентов клеточного иммунитета [16].

Высокие концентрации NO проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, под его влиянием происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции.

Основная мишень NO в сосудистой системе – гемм растворимой гуанилатциклазы. Активируя аденилатциклазу, NO увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, что и вызывает вазодилатацию [43].

В последние годы появились данные о взаимодействии NO и белков теплового шока (HSP70). Уникальность HSP состоит в том, что они играют значительную роль в повышении устойчивости клеточного аппарата биосинтеза белка к повреждающим воздей-

ствиям. Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности, в ограничении деградации прерибосом, восстановлении структуры и функции ядрышек, экранировании нуклеазодоступных участков ДНК. Обнаруженная связь между содержанием HSP в клетках и устойчивостью тканей к ишемии, участие HSP в формировании термотолерантности служат проявлением их ярко выраженных цитопротекторных свойств, что немаловажно у больных с ХСН [16, 45]. NO активирует синтез этих протекторных стресс-белков. Это означает, что NO-зависимая активация HSP70 может составлять важный механизм антистрессорной защиты клеток. С другой стороны белки теплового шока могут подавлять экспрессию индуцибельной NOS (iNOS) за счет снижения активации фактора транскрипции iNOS (NFkB). Смысл этого явления состоит в ограничении гиперпродукции NO и его цитотоксического действия, что, по всей видимости, и происходит при тяжелом течении ХСН [12, 18].

**Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН**

При ХСН эндотелий не может продуцировать NO для удовлетворения метаболических потребностей, поражается эндотелий-зависимая вазодилатация, уменьшается стимулированное высвобождение NO на ацетилхолин, брадикинин. Напротив, показано увеличение базального высвобождения NO, которое и поддерживает адекватную перфузию тканей в покое [18, 27, 41]. Следовательно, стимулированное и базальное освобождение NO частично диссоциировано у пациентов с ХСН. Измененная вазодилатация является больше селективной, чем генерализованной, по крайней мере, при умеренно выраженных клинических симптомах. Нарушенный вазодилатирующий эффект становится генерализованным при прогрессировании ХСН, возможно, благодаря дефектам в гуанилат-циклазной системе, которая определяет ответ гладкомышечных клеток на цГМФ [9].

Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вообще и ХСН, в частности, вытекает уже из того, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных кле-

ток. По данным V.Dzau, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является непременным атрибутом эндотелиальной дисфункции [44].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина-II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции АТ1-рецепторов ГМК сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ, ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса сосудов [9].

Общая концентрация NO-синтазы может увеличиваться при ХСН за счет увеличения iNOS. Ф.Т.Агеев и соавторы показывают подавление eNOS и уменьшение синтеза NO в результате эндотелиальной дисфункции при ХСН, когда на фоне хронического снижения кровотока в тканях происходит извращение сосудистой реакции на «напряжение сдвига», повышением концентрации свободных радикалов, инактивирующих NO и увеличением уровня циклооксигеназа-зависимых эндотелиальных факторов констрикции, «компенсирующих» дилатирующее влияние NO.

Часть больных ХСН страдает так называемым «воспалительным» синдромом, который возникает в результате активации системы цитокинов, главным образом, фактора некроза опухоли (ФНО- $\beta$ ), уровень которого коррелирует с тяжестью ХСН [25, 44, 51].

При ХСН цитокины воспаления стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах путем индукции iNOS и оксид азота начинает оказывать прямое токсическое действие на миокард, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [31, 32].

Биопсийный материал из миокарда правого желудочка исследовался у больных с явными клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Измерение активности индуцибельной и конститутивной NOS показало, что кардиомиоциты больных содержат значительно более высокий уровень iNOS по сравнению с относительно низкой активностью cNOS. Миоциты экспрессируют iNOS только после стимуляции цитокинами. Это доказывает, что iNOS появляется в миокарде только при наличии дефектов в работе иммунной системы [16].

Степень повреждения эндотелия отражает эндотелиемия, уровень которой при ХСН значительно вы-

ше, чем у здоровых людей. Количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов зависит от возраста и степени систолической дисфункции левого желудочка. Так у больных с ФВ ниже 35% по Симпсону количество их было достоверно больше, чем у больных с ФВ выше этого уровня. Усиление десквамации эндотелиоцитов при ХСН может быть следствием цитокиновой активации, которой придается большое значение в прогрессировании этого синдрома [31].

В последние годы резко увеличился интерес к семейству эндотелинов (ЕТ) – группе изопептидов, которые играют одну из центральных ролей в генезе патологий вазокардиального профиля [45]. Известны: эндотелин-1 (ЕТ-1) и две его изоформы (ЕТ-2 и ЕТ-3). ЕТ-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках и является одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия [10].

Он является самым сильным из известных ныне эндогенных вазоконстрикторов, уровень которого повышается при ХСН. Формированию ХСН также сопутствует развитие тканевой гипертрофии, где эндотелин стимулирует клеточную пролиферацию, обладая митогенной активностью. Биохимический механизм этих процессов предполагает экспрессию генов, участвующих в биосинтезе ЕТ-1, и вовлечение других систем пептидных регуляторов. Таковыми при формировании гипертрофии кардиомиоцитов являются, наряду с ЕТ-1, ангиотензин-II [33].

Отдельно следует отметить информацию о роли ЕТ-1 в качестве апоптоз-супрессирующего фактора. В культуре клеток эндотелия из аорты крыс, подвергнутых спровоцированному апоптозу, дозы ЕТ-1 увеличивали их выживаемость. Эти сведения указывают на возможно новую роль эндотелина как клеточного физиологического регулятора [49].

Использование специфических рецепторных антагонистов ЕТА и ЕТВ или смешанных антагонистов ЕТА/В, активно входит в медицинскую практику. Они рассматриваются в качестве новой терапевтической интервенции для лечения ХСН, различных форм гипертоний [24]. У больных с тяжелой формой ХСН применение оральной формы бозентана (антагониста ЕТА/В рецепторов) в течение 2 недель привело к улучшению показателей гемодинамики сократительной функции миокарда. Его эффективность была очевидна на фоне использования традиционных кардиопрепаратов, типа ИАПФ, диуретиков, сердечных гликозидов [8].

#### **Методы диагностики эндотелиальной дисфункции**

Молекула NO имеет лишний электрон, что обуславливает высокую химическую реактивность и короткий полупериод жизни (от 6 до 30 секунд) [12]. Это затрудняет определение NO в организме челове-

ка. Все методы условно можно разделить на 2 большие группы: прямые и не прямые. Методика прямого определения NO в организме производится с помощью избирательной ловушки комплексов двухвалентного железа с производными дитиокарбамата. Этот метод позволил В.Варичу и А.Ванину уже в 1987 году продемонстрировать, как в организме животных NO образуется из эндогенных источников. В настоящее время метод широко используется во всем мире для прямого определения NO в организме животных и клеточных культурах. Кроме того, на его основе была разработана методика томографической оценки распределения NO в тканях животных *in vivo* и *in vitro* [15].

NO необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином в просвете кровеносного сосуда, супероксидным радикалом в стенке кровеносного сосуда или кислородом в свободном растворе. Реакция NO с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации NO в организме [15]. Для определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях используются высокоэффективная хроматография и капиллярный электрофорез.

В настоящее время наибольшее распространение получили тесты ультразвуковой оценки сосудистой реакции (изменение скорости кровотока и/или диаметра просвета сосуда) в ответ на такие стимулы как введение ацетилхолина или изменение объема кровотока.

Введение ацетилхолина в непораженное сосудистое русло сопровождается расширением сосуда и увеличением скорости кровотока (за счет стимуляции выработки NO через M-рецепторы). Такой сосудистый ответ получил название эндотелий-зависимой вазодилатацией. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции в данном случае является «извращенная» сосудистая реакция на вазодилатирующие стимулы (в том числе и на ацетилхолин). При этом, чем более выражена эндотелиальная дисфункция исследуемой артерии, тем меньшей будет ее дилатация, вплоть до парадоксальной реакции.

Суть пробы с реактивной (постокклюзионной) гипиремией состоит в том, что тот или иной сосуд подвергают временному сжатию, после чего оценивают реакцию сосуда в ответ на устранение окклюзии. В норме должно происходить расширение артерии и увеличение в ней скорости кровотока. В основе подобной реакции лежит накопление за время окклюзии тканевых метаболитов (главным образом, аденозина-мощного вазодилататора тканевого происхождения) и непосредственное тоногенное влияние самого тока крови (напряжение сдвига), то есть поток-зависимая дилатация. В условиях эндотелиальной

дисфункции наблюдается «извращенный» ответ, аналогичный описанному для пробы с ацетилхолином [11].

#### **Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при ХСН**

Основными задачами для эффективной терапии эндотелиальной дисфункции является улучшение доступности эндогенного NO благодаря стимуляции синтазы NO или ингибирования распада NO [5].

К немедикаментозным методам коррекции эндотелиальной дисфункции при ХСН относятся: диета-терапия, направленная на снижение уровня холестерина в сыворотке крови, систематическая физнагрузка, отказ от курения и алкоголя.

У курильщиков по сравнению с некурящими людьми при проведении пробы с реактивной гиперемией снижен относительный прирост диаметра плечевой артерии. Считается, что в результате табакокурения подавляется выработка NO, ослабевают антиатеросклеротическая защита, повышается потенциал агрегации тромбоцитов, усиливаются адгезия моноцитов эндотелием и пролиферация гладкомышечных волокон [20].

Очень важное значение для стимуляции образования NO при ХСН имеют физические нагрузки, так как при них увеличивается способность эндотелия освобождать NO и восстанавливать эндотелиальную дисфункцию за счет регуляции его синтеза, но это обычно затруднено из-за ограничения физической активности пациентов. Дилатация, зависящая от кровотока, оценивалась у пациентов ХСН после 4 недель тренировок, через 6 недель программа тренировок была остановлена. Физнагрузка восстановила поврежденную вазодилатацию у пациентов, в основном за счет повышения освобождения NO, однако, благоприятное действие ограничивалось окончанием тренировок и утрачивалось после их прекращения [51].

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что диета с высоким содержанием жира приводит к инактивации NO за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода [11].

В ряде публикаций имеются данные о связи возникновения и прогрессирования дисфункции эндотелия с возрастом. Прирост дилатации плечевых артерий в ответ на увеличение кровотока среди лиц без факторов риска атеросклероза остается относительно стабильным у мужчин до 40 лет, у женщин до 55 лет, а затем снижается приблизительно на 0,21% в год [6].

Считается, что улучшить функции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии способно применение антиоксидантов, например, витаминов E и C. Так, Levine G.E. et al (1996) показали, что после перорального введения 2 г витамина C наблюдалось зна-

Таблица 3

Препараты, улучшающие функцию эндотелия

Препараты	Улучшение вазомоторной функции	Снижение агрегации тромбоцитов	Увеличение фибринолиза	Предупреждение атерогенеза	Снижение риска развития ИБС
Статины	+	-	-	+	+
Ингибиторы АПФ	+	+	+	+	+
Антиоксиданты	+	+	+	+	+
L-аргинин	+	+	+	+	?
Эстрагены	+	+	+	+	+
Суперселективные $\beta$ -блокаторы	+	+	+	+	+
Антагонисты кальция	+	+	+	+	+
Агонисты имидазолиновых рецепторов	+	?	?	?	?

чительное кратковременное улучшение зависимой от эндотелия вазодилатации a.brachialis при реактивной гиперемии. Причем авторы обсуждали в качестве механизма действия захват радикалов кислорода витамином С и таким образом лучшую доступность NO. Установлено также, что препараты супероксиддисмутазы (SOD) и ее миметиков предотвращают инактивацию NO. Есть работы, доказывающие, что полезным может оказаться L-аргинин. Инфузия раствора L-аргинина приводит к снижению системного кровяного давления, к увеличению ЧСС, форсированному диурезу. По мнению некоторых авторов, имеются также основания для применения заместительной терапии эстрагенами у женщин в отношении положительного влияния на эндотелиальную дисфункцию. Однако объяснить механизм их действия на данный показатель пока не удалось [5].

Препараты из группы ингибиторов АПФ, находят самое широкое применение в лечении больных ХСН и для коррекции эндотелиальной дисфункции. ИАПФ являются патогенетическим средством лечения у данной категории больных [6,22]. Обсуждается несколько механизмов влияния ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию. Известно, что ИАПФ приводят к увеличению тканевого брадикинина, за счет предотвращения его расщепления [1,11]. ИАПФ восстанавливают работоспособность эндотелия не только путем нормализации метаболизма брадикинина, но и за счет улучшения характеристик V2 брадикининовых рецепторов, восстанавливают нормальную деятельность мускариновых M-рецепторов. Восстановление вазодилатирующего эффекта ацетилхолина, реализующегося через стимуляцию M-рецепторов эндотелия, на фоне длительного применения квинаприла отмечено в эксперименте и в клинике [13].

Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию является блокада образования ангиотензина II (AT II). AT II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается его антагонистом. Ингибирование ангиотензинпревращающего фер-

мента может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами – АПГ и NO [5].

Превосходство ИАПФ квинаприла перед препаратами других классов по влиянию на дисфункцию эндотелия было доказано впервые в открытом рандомизированном, многоцентровом, перекрестном исследовании BANF [1], а затем подтверждено в исследовании TREND [28].

До сих пор дискутируется вопрос о положительном влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина II на показатели эндотелиальной дисфункции. В литературе нам не встретилось данных об их влиянии на функцию эндотелия при ХСН. Основным механизмом действия на систему NO блокаторов рецепторов ангиотензина II является блокада АПГ-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. Так как стимуляция АПГ-рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция АПГ-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, цГМФ, то направленность эффекта АПГ (усиление синтеза или инактивации NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады АПГ-рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных АПГ-рецепторов, что приводит к накоплению NO [3].

В последние годы при ХСН вообще и эндотелиальной дисфункции, в частности, более широко стали применяться бета-адреноблокаторы. Одним из механизмов действия данной группы препаратов является стимуляция собственной системы эндотелий-зависимого высвобождения NO. Таким препаратом является высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор – небиволол [3]. Сочетание  $\beta$ -блокирующего эффекта и вазодилатирующих свойств делают его весьма перспективным при лечении ХСН. Уменьшая ЧСС, небиволол одновременно увеличивает ударный объем. Улучшение гемодинамики демонстрировалось также «переходом» больных из более высокого класса NYHA в более низкий.

Применение диуретических препаратов при ХСН способствует исчезновению застойных явлений и улучшению клинического состояния пациентов. Тиазидные диуретики приводили к повышению нейрональной NO-синтазы в maculae densa и эндотелиальной NO-синтазы в почечных сосудах в экспериментальной модели DOCA-солевой артериальной гипертензии у крыс, вызванной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия [2,3]. Пока сомнительным является улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации при применении диуретических препаратов у пациентов с ХСН.

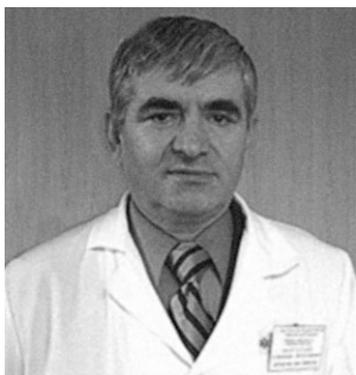
Являясь периферическими вазодилататорами, антагонисты кальция более эффективны при наличии периферической вазоконстрикции. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда как в эксперименте, так и в клинических исследованиях улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию за счет увеличения NO. Очевидно, что основным механизмом увеличения NO является антиоксидантное действие антагонистов кальция, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO. Такие свойства антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, как антиатеросклеротические, антипролиферативные и антиагрегационные также, в определенной мере, обусловлены эффектом NO [2,3].

### Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ИАПФ // *Совс. Med.*2001;3(2):61-65.
2. Алмазов В. А., Беркович О. А., Ситникова М. Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте // *Кардиология.* 2001;41(5):26-29.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных ХСН // *М. «Инсайт».*1997;77.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Нитрогормоны и цитокины при СН: новая теория старого заболевания? // *Consilium Medicum. Сердечная недостаточность.* 2000;19(4):135-138.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечнососудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция) // *М. «Инсайт полиграфик».* 2002;86.
6. Бобров В.А., Поливода С.Н., Боброва В.А. Состояние миокарда, гемодинамика и прессорные гуморальные субстанции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией // *Клин. мед.*1989;67(11):31-35.
7. Бувальцев В.И., Спасская М. Б., Небиеридзе Д. В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией // *Клиническая медицина.*2003;7:51-55.
8. Ванин А.Ф. NO в биологии: история, состояние и перспективы исследований // *Биохимия.* 1998;63(7):867-869.
9. Волин М.С., Дэвидсон К.А., Камински П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант-оксид азота в сосудистой ткани // *Биохимия.*1998;63(7):958-965.
10. Гомазков О.А. Вазоактивные пептиды и ростовые сосудистые факторы. Роль в патогенезе артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003;4:11-15.
11. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ // *Лечащий врач.*2000;7:1-4.
12. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота у больных трансмуральным инфарктом миокарда // *Дисс. канд. мед. наук.* М. 1999;5-20.
13. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // *РМЖ.*2002;10(1):11-15.
14. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // *Кардиология.*2002;4:58-67.
15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем // *Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол.*2000;4:16-21.
16. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока // *Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД».*М. 2001;87.
17. Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и роль в нем белков теплового шока // *Дисс. док. мед. наук.* М. 1982;7-31.
18. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Малышев И.Ю. и др. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе. Серия биологическая // *Известия РАМН,* 2002;3.
19. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // *Кардиология.* 2000;6:78-84.
20. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксид азота // *Биохимия.* 1998;63(7):939-947.
21. Скворцов А.А., Челмакина С.М., Пожарская Н.И., Мареев В.Ю. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности // *Рус. Мед. журн.* 2000;8(2):87-93.
22. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия и метаболический синдром // *РМЖ.* 2001;9(2):88-92.
23. Baldus S., Castro L., Freeman V. Is NO news bad news in acute // *Am J Respir Crit care Med.*2001.Feb;163(2):308-318.

24. Bombeli T., Karsan A., Tait J. Apoptosis vascular endothelium cells become procoagulant // *Blood*.1997;89:2429-2442.
25. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubs F.J. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-6 promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation*. 1998;97:1382-91.
26. Carg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // *JAMA*.1995;273: 1450-1456.
27. Carl J. Pepine, Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as therapeutic target in cardiovascular disease // University of Florida. 1998;14:653-655.
28. Chiu A. T., Herblin W. F., McCall D. E. et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes // *Biochem. Biophys. Res. Commun*.1989;165:196-203.
29. Cooke J., Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? // *Arterioscler.Thromb*. 1994;14:653-655.
30. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980;288: 373-376.
31. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target // *Am J Cardiol*. 1997;79:3-8.
32. Habib F.M., Springall D. R., Davies G.J. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase+ indilated cardiomyopathy // *Lancet*. 1996;347:1151-5.
33. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival // *Circ Res*. 2000;87:179-190.
34. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-6 gene and protein expression in adult feline myocardium // *Circ.Res*. 1997;81:187-95.
35. Luscher T.F., Wenzel R.R., Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin // *Eur.Heart J*. 1995;May;16:51-59.
36. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis*. 1995;118; Dec:81-83.
37. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol*. 1997;Nov; 20 (11):3-10.
38. Mattson D. L., Maeda C. Y., Bachman T. D. Et al. Inducible nitric oxide synthase and blood pressure // *Hypertension*.1998;31:15-20.
39. Mollnau H., Wendt M., Szocs K., Lassegue B., Schulz E., Munz. Infusion on the expression and function of NAD(P) H oxidase and component // *Circ. Res*.2002;90:58-65.
40. Moncada S., Higgs A., Furchott R.E. XIV International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research // *Pharmacol.Rev*. 1997;49:137-142.
41. Nagao T., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations // *Am. J. Respir.Cell Mol. Biol*. 1993;Jan.8 (1):1-6.
42. Quyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Am. J. Med*.1998; 105(1A): 32-41.
43. Rapoport R.M., Draznin M.B., Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation // *Nature*. 1983;306:174-176.
44. Rauchhaus M., Koloczek V., Florea V., et al. The relationship between tumor necrosis factor-6 and natriumretic peptides in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure*. 1999;203.
45. Recommendation of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. Guidelines for the measurement of respiratory function // *Respir. Med*.1994;88:165-194.
46. Sharifi A. M., Schiffrin E. L. Apoptosis in aorta of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats: effect of endothelin receptor antagonism // *J Hypertens*. 1997;15:1441-1448.
47. Teasta M., Yeh M., Lee P. et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol*.1996;28:964-71.
48. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. Biology, physiological role and biochemistry of NO // *Presse Med* 1998; 27(21): 1061-1065.
49. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996;27:1201-1207.
50. Tschudi M.R., Luscher T.F. Nitric oxide: the endogenous nitrate in the cardiovascular system // *Herz*.1996; 21(1):50-60.
51. Vanderheyden M., Kersschot E., Paulus W. Proinflammatory cytokines end endothelium-dependent vasodilatation in the forearm // *Eur J. Heart*.1998;19:747-52.
52. Vogel R. Brachial artery ultrasound: a noninvasive tool in the assessment of triglyceriderich lipoproteins // *Clin Cardiol*. 1999;22(2):1134-1139.
53. Vosel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin Cardiol*. 1997;20:426-432.
54. Warnhoitz A., Wendt M., Munzel T. When sleeping beauty turns ugly // *Thrombosis and vascular biology*.2002;22:525-527.

Поступила 18/06-2004



## К 60-летию со дня рождения

### АБДУЛЛАЕВ АЛИГАДЖИ АБДУЛЛАЕВИЧ

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич родился 21 марта 1945 г. в горном ауле Дагестана в семье сельских тружеников. Несмотря на трудные послевоенные годы, в которые проходило его детство, Алигаджи тянулся к знаниям, много читал, впитывая все, что можно было достать в сельской библиотеке.

С детства, наблюдая в каждом доме апофеоз войны, он мечтает стать врачом и учится так, чтобы эта мечта осуществилась. В 1962 году он с золотой медалью окончил среднюю школу и поступил в Дагестанский государственный медицинский институт. В 1964 г. был призван в ряды Советской Армии, где служил санинструктором. В 1971 г., после окончания мединститута, был распределен в Тульскую область, где работал участковым врачом до 1974 г.

В 1975-1978 гг. учился в очной аспирантуре по кардиологии на кафедре госпитальной терапии №1 (зав. — проф. Люсов В.А.) 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1979 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению аритмий, “Изменение реологических свойств крови при пароксизмальных нарушениях ритма сердца под действием медикаментозной и электроимпульсной терапии” в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова (г. Москва). С 1978 года по настоящее время работает в Дагестанской государственной медицинской академии. Докторскую диссертацию “Роль плазмафереза и плазмосорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда” выполнил в докторантуре на кафедре госпитальной терапии №1 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и защитил на специализированном диссертационном совете по кардиологии ММА им. И.М. Сеченова в 1995 году.

С 1995 года Алигаджи Абдуллаевич заведует ка-

федрой кардиологии и семейной медицины факультета последипломного образования. В 1996 году ему присвоено ученое звание профессора. Алигаджи Абдуллаевич — член Правления и республиканского отделения Всероссийского научного общества кардиологов, заслуженный деятель науки и заслуженный врач Республики Дагестан.

На кафедре, возглавляемой Алигаджи Абдуллаевичем, проводится тематическое усовершенствование и первичная специализация врачей по специальностям: кардиология, общая врачебная практика/семейная медицина, функциональная диагностика, скорая медицинская помощь и терапия. Алигаджи Абдуллаевич — инициатор внедрения принципов доказательной медицины в кардиологии в Республике Дагестан.

Алигаджи Абдуллаевичем опубликовано более 100 научных работ по кардиологии, под его руководством защищено несколько кандидатских и запланирована докторская диссертация. В настоящее время Алигаджи Абдуллаевич занимается разработкой проблемы вторичной профилактики ИБС в постинфарктном периоде.

Алигаджи Абдуллаевич является членом редакционных советов научных журналов: “Российского кардиологического журнала”, “Вестника семейной медицины” и журнала “Российский семейный врач”.

Коллеги и ученики от души поздравляют Алигаджи Абдуллаевича с юбилеем и желают здоровья и дальнейших успехов в развитии кардиологической науки в Дагестане!

*Редколлегия и редакционный совет РКЖ присоединяются к поздравлениям и желают юбиляру творческих побед и радости жизни !*



Всероссийское научное общество кардиологов, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

## РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

18-20 октября 2005 г., г. Москва

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемый(ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 18-20 октября 2005 года в г. Москве

#### Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы.
- Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

#### Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать на адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса. Организационный взнос – 800 руб. (200 руб. – только за публикацию тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК. После 1 сентября 2005 г. размер взноса возрастает до 1000 руб.

От уплаты оргвзноса освобождаются члены Правления ВНОК, председатели научных заседаний, приглашенные докладчики, участники конкурса молодых ученых.

Регистрацию также можно осуществить через Интернет, на сайте ВНОК: [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru) и [skukushkin@gnicpm.ru](mailto:skukushkin@gnicpm.ru)

**Расчетный счет** 40703810500000000063 в АК "Промторгбанк" ЗАО г. Москва

БИК 044583139

к/с 3010181080000000139, Город Москва

**Идентификационный номер поставщика** (ИНН) 7720029912 КПП 772001001

Пожалуйста, **указывайте в квитанции назначение платежа**. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2005; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2005

#### Правила оформления тезисов

1. Тезисы должны быть получены Оргкомитетом **не позднее 15 апреля 2005 г.**

**Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

2. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 pts, через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

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

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

5. Тезисы принимаются в электронном виде на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах (на обороте 2-го экз. укажите Ваш тел, факс, e-mail). В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа оформляется по следующему правилу: Фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например: **ДеминААНовосибирск1** для одной (первой) работы и **ДеминААНовосибирск2** для второй работы. Имя файла задается **русскими буквами без пробелов.**

6. Пожалуйста, вложите в конверт с тезисами почтовую открытку, на которой укажите по адресу получателя Ваш адрес для переписки, фамилию, имя, отчество. На обороте открытки укажите название тезисов и фамилии авторов.

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, ответственному секретарю Конгресса Кукушкину С.К. Тезисы можно представить в электронном виде через сайт ВНОК: [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru) или вложенным файлом по эл. почте – [skukushkin@gnicpm.ru](mailto:skukushkin@gnicpm.ru), [info@cardiosite.ru](mailto:info@cardiosite.ru).

**Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.**

*Пример оформления тезисов:*

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

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

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

**В рамках Конгресса будут проводиться:**

А. Конкурс молодых ученых.

• К участию в конкурсе молодого кардиолога допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу. Для проведения предварительной экспертизы конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц), тезисы, сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов), направление от учреждения, рекомендация научного руководителя направляются в 2-х экземплярах в Оргкомитет до 15 апреля 2005 г., с пометкой "На конкурс".

• По результатам независимой экспертизы будут отобраны работы для устного (стендового) доклада. Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК. **Б. Школы по различным направлениям кардиологии. Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы спутниковые симпозиумы**

• Доклады в рамках научной программы

• Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

**Внимание! Даты проведения конгресса изменились. Очередной Российский национальный конгресс кардиологов состоится 18-20 октября 2005 г.**

## РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

участника Российского национального конгресса кардиологов

Москва, 18-20 октября 2005 г.

**Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами**

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_

Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_

Телефон: служебный с кодом города \_\_\_\_\_

домашний с кодом города \_\_\_\_\_

Факс с кодом города \_\_\_\_\_

Email \_\_\_\_\_

Просьба поставить v в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице: ( ) да ( ) нет

Тип номера: ( ) одноместный ( ) одно место в двухместном (трехместном) номере

Стоимость: ( ) до 500 руб./сут ( ) до 900 руб./сут ( ) свыше 900 руб./сут

Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

**Оплата регистрационного взноса: Дата....., № квитанции .....**

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 июля 2005 г. почтой, по факсу: (095) 924 45 93, или по e-mail: [skukushkin@gnicpm.ru](mailto:skukushkin@gnicpm.ru)

**Адрес Оргкомитета:** 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Ответ. секретарь: Кукушкин Сергей Кузьмич

**Контактные тел./факс:** (095) 924 45 93

E-mail: [skukushkin@gnicpm.ru](mailto:skukushkin@gnicpm.ru), сайт ВНОК: [www.cardiosite.ru](http://www.cardiosite.ru)

**ПРОПАНОРМ®** — (пропафенон) — антиаритмический препарат с доминирующей активностью, характерной для Ic класса. Обладает менее выраженными β-адреноблокирующими свойствами и является слабым блокатором Ca<sup>++</sup> каналов.

**Состав и форма выпуска:**

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 150 мг пропафенон-гидрохлорида.

**Показания:**

- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов
- Купирование пароксизмов мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Пароксизмальная желудочковая тахикардия
- Предсердно-желудочковая «ге-entrу» тахикардия
- Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

**Противопоказания:**

- хроническая сердечная недостаточность III-IV ф.к.;
- кардиогенный шок;
- брадикардия;
- предшествующие СА, АВ и ИВ нарушения проводимости;

- Больные со злокачественными желудочковыми аритмиями в анамнезе.

**Дозировка и способ применения:**

Доза препарата должна подбираться индивидуально под наблюдением cardiолога, контролем ЭКГ и артериального давления.

- Мерцательная аритмия, купирование пароксизмов — 600 мг, однократно.
- Мерцательная аритмия, профилактика рецидивов — 300-450 мг в сутки.
- Желудочковая экстрасистолия — 300-450 мг в сутки.
- При наджелудочковых и предсердно-желудочковых тахикардиях в некоторых случаях возможно (при регулярном контроле ЭКГ) увеличение средне-суточной дозы препарата — 450-900 мг.

**Упаковка:**

50 таблеток.



**Эффективность пропафенон (пропанорма) (600 мг) в лечении ФП у пациентов с сопутствующей сердечной патологией и без нее. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (1997)**

- Частота восстановления синусового ритма через 8 часов: 56% — у пациентов без органической патологии; 27% — у больных с АГ; 17% — у больных с органической патологией;
- Частота восстановления синусового ритма через 3 часа: у лиц без органической патологии — в 48%, плацебо — в 26%; у больных с АГ — в 41%, плацебо — в 16%; у пациентов с органической патологией — в 47%, плацебо — в 7% случаев.

**«Пропафенон против атенолола» после АКШ (Merrick A.F. et.al., 1995)**

- В обеих группах отмечался низкий уровень возникновения послеоперационных ФП (12% для пропафенон и 11% для атенолола, p=0,89)
- Сделаны выводы о том, что пропафенон, обладая менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, может стать альтернативой β-блокаторам у больных с нарушенной функцией ЛЖ или с бронхообструктивным синдромом.

**Выводы**

1. Пропанорм эффективен при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях.
2. Клиническое применение пропафенон (пропанорма) четко регламентировано рекомендациями Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (2001 г.)
3. Согласно рекомендациям, пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных ФП с артериальной гипертензией и умеренными признаками ГМЛЖ.
5. Профилактика рецидивов ФП: пропафенон (пропанорм) — препарат выбора у больных без выраженных органических поражений сердца.
6. Наилучший эффект в плане профилактики пароксизмов ФП отмечен у пациентов с адренергическим патогенетическим типом тахиаритмии, наименьший — у больных с вагусным вариантом.
7. Пропанорм может использоваться для предупреждения рецидивирования других наджелудочковых и желудочковых тахиаритмий.
8. Для купирования пароксизмов ФП пропанорм эффективен при однократном применении нагрузочной дозы (450 — 600 мг).
9. Хорошая переносимость пропанорма при длительной терапии (в отличие от амиодарона!), низкая частота проаритмогенных эффектов.
10. Пропанорм может назначаться в комбинации с амиодароном и β-адреноблокаторами.

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При оформлении статей для печати редакция «РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» просит придерживаться следующих правил:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения.
2. В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город.
3. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 с., заметок из практики 5-6 с. машинописного текста. Большой объем (до 25 с.) возможен только для обзоров и лекций.
4. Текст печатается на одной стороне листа формата А4 (Word) с полуторным интервалом между строчками и полями не менее 2 см. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и/или адрес электронной почты. Статьи принимаются в двух экземплярах. Необходимо предоставить электронный вариант рукописи (на дискете 3,5) или по электронной почте: [nauka@rinet.ru](mailto:nauka@rinet.ru); [cardio-15@yandex.ru](mailto:cardio-15@yandex.ru).
5. Оригинальные работы должны иметь следующие разделы: краткое введение по проблеме, ее актуальности, целях и задачах исследования, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, краткое заключение и выводы (только по собственному материалу).
6. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, год).
7. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на полях.
8. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, проценты и показатели достоверности (р) должны соответствовать приводимым в тексте.
9. Цитируемая литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Рукописный текст не допускается. Статья предполагает не более 10 – 12 источников, обзор – не более 40. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Не допускаются ссылки в тексте на работы, которых нет в списке литературы и - наоборот. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех. При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).
11. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 1/3 страницы) для перевода на английский язык с указанием названия статьи, фамилий и инициалов авторов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, наряду с резюме на русском языке, также его английского варианта.
12. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу.
14. Редакция имеет право размещать фрагменты статей, резюме в массовых электронных базах данных и электронных www – страницах сети Интернет.
15. Работы, присланные с нарушением правил оформления и подачи материала, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи с дискетами следует направлять по адресу:

111539, Москва, Вешняковская ул., 23,

ГКБ №15 Главный корпус, 4-й этаж, 2-е кардиологическое отделение, Гордееву И. Г.

e-mail: [cardio-15@yandex.ru](mailto:cardio-15@yandex.ru), [nauka@rinet.ru](mailto:nauka@rinet.ru)

**Надеемся на продолжение сотрудничества!**